République Algérienne Démocratique et Populaire Ministère de
l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université de Echahid Cheikh Larbi Tébessi -Tébessa -
Faculté des Sciences Exactes et Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie Appliquée
Domaine des Sciences de la Nature et de la Vie

Mémoire

Présentée en vue de l'obtention du diplôme de Master
En : Sciences biologiques
Option : TOXICOLOGIE

Présenté par :

M^elle^. Achouri Hibat Allah **& M^elle^.** Djellab Beya Ikram

Intitulée :

Effets des herbicides à base de Glyphosate sur les paramètres Biochimiques chez les rats

Devant le jury :

Dr. Gasmi Salim	**MCA**	**Président**	***Université de TEBESSA***
Dr. Taib Chahinez	**MCB**	**Encadrante**	***Université de TEBESSA***
Dr. Laadjel Rania	**MCB**	**Examinatrice**	***Université de TEBESSA***

Date de soutenance : 03 / 06 / 2025

Remerciements

Louange à Allah, Seigneur des Mondes, Le Tout-Miséricordieux, Le Très-Miséricordieux, qui nous a accordé la santé, la patience et la force nécessaires pour accomplir ce travail. Sans Sa volonté et Son aide, rien n'aurait été possible.

Nous tenons à exprimer nos plus sincères gratitude à notre encadratrice Madame Dr. ***Taib Chahinez,*** *MCB à la Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie de l'Université Cheikh El Arbi Tébessi, pour son encadrement, son temps pour nous soutenir en commençant par le choix du thème, sa disponibilité, sa rigueur scientifique, ses conseils avisés et son accompagnement constant ont été essentiels à la réalisation de ce mémoire. Je la remercie également pour sa patience et sa bienveillance tout au long de cette expérience.*

Nous remercions également, les membres de notre jury, qui nous ont conseillé et qui ont présenté des recommandations importantes pour le bien de notre travail, l'ensemble des enseignants et des membres du corps administratif de la Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie – Université Cheikh El Arbi Tébessi, pour la qualité de l'enseignement dispensé et pour leur soutien tout au long de notre formation en Master 2.

Enfin, nous exprimons notre profonde gratitude à nos familles, nos amis et à nos proches pour leur soutien moral, leurs encouragements constants et leur patience, qui ont été pour nous une source de motivation essentielle.

Qu'Allah récompense toutes celles et ceux qui nous ont aidés, de près ou de loin, dans la réalisation de ce travail.

Dédicace

Je dédie ce modeste travail

A ma très chère mère, ***Mounia***

La source de ma force et de ma motivation, qui est toujours présente à mes côtés qui se brule de jour en jour pour que je sois ce que je suis, C'est dans tes prières que j'ai puisé la force, je te dis merci âme de mon âme.

A mon cher papa, ***Farouk***

Qui m'as appris que la volonté ouvre toutes les portes, que chaque obstacle est une leçon,

Et que l'on avance plus loin avec la tête haute qu'avec les poches pleines.

Merci pour ton soutien silencieux mais si fort, pour tes conseils et ton exemple.

À mes frères ***Seif*** *et* ***Mohamed,***

Mes alliés de toujours.

Vos encouragements, vos blagues au bon moment, votre présence,

Ont été une bouffée d'air frais dans les moments de doute.

Merci d'être mes frères, mais aussi mes amis.

À ma sœur ***Marwa****, et ma belle-sœur* ***Rania***

Merci d'avoir toujours été là, avec votre écoute, votre force et votre amour constant.

Votre affection, votre sensibilité et votre regard bienveillant

M'ont donné la force de croire en moi quand le chemin semblait flou.

Vous êtes une source d'inspiration… que vous ignorez encore.

À mes ***amis****,*

Merci pour vos mots d'encouragement quand tout semblait flou,

pour vos éclats de rire qui chassaient le stress,

et pour votre présence, si simple, mais si puissante.

Beya Ikram

Dédicace

Je dédie ce mémoire

À ma chère mère ***Meriem,***

Merci pour ton amour, ta tendresse et ton soutien de tous les jours.

Tes prières et ta présence m'ont beaucoup aidée à avancer, même dans les moments difficiles.

À mon père ***Saïd,***

Tu m'as appris à rester fort quand c'est difficile, à croire en moi et à ne pas abandonner mes rêves.
Grâce à ta confiance, j'ai pu aller jusqu'au bout.
Ce mémoire est un merci pour tout ce que tu es pour moi."

A mes ***sœurs,***

Pour votre affection, vos encouragements, vos sourires dans les moments de doute.

Vous avez été mon soutien discret mais essentiel.

À ***mes amis,***

Pour votre présence fidèle, vos mots réconfortants et vos éclats de rire qui ont allégé le poids des longues journées de travail.

Merci d'avoir été là, Vous avez rendu ce parcours plus doux, plus fort, et surtout… moins solitaire.

Ce mémoire porte aussi votre empreinte.

Hibat Allah

ملخص

يمكن أن تسبب مبيدات الأعشاب، وهي مواد كيميائية تستخدم في الزراعة لقتل الأعشاب الضارة، تأثيرات سامة على البشر والحيوانات. هدفت هذه الدراسة إلى تقييم الآثار الضارة لمبيدات الأعشاب القائمة على الجليفوسات على المعايير الكيميائية الحيوية في فئران ويستار. تلقت مجموعتان من الفئران جرعتين مختلفتين من الجليفوسات لمدة 14 يومًا، مقارنة بمجموعة التحكم. وشملت التحاليل الكيميائية الحيوية مستويات الكوليسترول، والدهون الثلاثية، وASAT، وALAT، واليوريا والكرياتينين. وأظهرت النتائج ارتفاعا معنويا في اليوريا والكرياتينين وASAT وALAT في الفئران المعالجة، مما يشير إلى ضعف وظائف الكبد والكلى. تمت ملاحظة التغيرات في معايير الدهون فقط عند الجرعة الأعلى. وتؤكد هذه الملاحظات أن التعرض لمادة الجليفوسات يسبب تأثيرات ضارة مختلفة قد تؤثر على الأداء السليم للأعضاء.

الكلمات المفتاحية: مبيد أعشاب، غليفوسات، السمية، جرذ، مؤشرات بيوكيميائية.

Abstract

Herbicides, chemicals used in agriculture to eliminate weeds, can cause toxic effects in humans and animals. This study aimed to evaluate the harmful effects of glyphosate-based herbicides on biochemical parameters in Wistar rats. Two groups of rats were given two different doses of glyphosate for 14 days, compared to a control group. Biochemical analyses included cholesterol, triglycerides, AST, ALT, urea, and creatinine levels. The results revealed a significant increase in urea, creatinine, AST, and ALT in the treated rats, indicating impaired liver and kidney function. Changes in lipid parameters were observed only at the highest dose. These observations confirm that glyphosate exposure causes various deleterious effects that can compromise the proper functioning of organs.

Keywords: Herbicide, glyphosate, toxicity, rat, biochemical parameters.

Résumé

Les herbicides, produits chimiques utilisés en agriculture pour éliminer les mauvaises herbes, peuvent provoquer des effets toxiques chez l'homme et l'animal. Cette étude visait à évaluer les effets nocifs des herbicides à base de glyphosate sur les paramètres biochimiques chez le rat Wistar. Deux groupes de rats ont reçu, pendant 14 jours, deux doses différentes de glyphosate, comparés à un groupe témoin. Les analyses biochimiques ont porté sur les taux de cholestérol, triglycérides, ASAT, ALAT, urée et créatinine. Les résultats ont révélé une élévation significative de l'urée, de la créatinine, de l'ASAT et de l'ALAT chez les rats traités, indiquant une altération de la fonction hépatique et rénale. Des modifications des paramètres lipidiques n'ont été observées qu'à la dose la plus élevée. Ces observations confirment que l'exposition au glyphosate entraîne divers effets délétères susceptibles de compromettre le bon fonctionnement des organes.

Mots clés : Herbicide, glyphosate, toxicité, rat, paramètres biochimiques.

Liste des abréviations et des symboles

- 2,4-D : 2,4-dichlorophénoxyacétique.

- % : Pourcentage.

- °C : Degré Celsius.

- ADME : Absorption / Distrubtion / Métabolisme / Elimination.

- ADN : Acide désoxyribonucléique.

- ALAT : Alanine aminotransférase.

- ASAT : Aspartate aminotransférase.

- ATP : Adénosine triphosphate.

- CAT : Catalase.

- COA : Coenzyme A.

- DL 50 : Dose létale 50.

- EPSPS: Enzyme 5-EnolyPyruvyl-Shikimate 3-Phosphate Synthase.

- GBHs : Herbicides à base de glyphosate.

- GOT : Glutamate Oxalocétique transaminase.

- GPH : Gardient de pression hépatique.

- GPT : Glutamique pyruvique transminase.

- GPx : Glutathion peroxydase.

- GSH : Glutathion réduit.

- H_2O : formule chimique de l'eau.

- H2O2 : Peroxyde d'hydrogène.

- HMG-CoA : 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-Coenzyme A.

- Igm : Immunoglobuline M.

- Kg : Kilo gramme.

- L : Litre.

- l'AMPA : Acide aminométhylphosphonique.

- LDH : Lactate –déshydrogénas.

- LDL : lipoprotéine de basse densité.

- M : mole.

- MDA : Le malondialdéhyde (MDA), ou aldéhyde malonique.

- MDH : Malate – déshydrogénase.

- mg : milli gramme.

- Mg: Magnésium.

- min : minute.

- ml : Millilitre.

- mM: milli-mole.

- NADH : Nicotinamide adénine dinucléotide.

- NOAEL: No Observed Adverse Effect Level.

- O_2 : est la formule moléculaire du dioxygène.

- PCR : Réaction en Chaîne par Polymérase.

- PH : Potentiel hydrogène.

- SOD : Superoxide Dismutase.

- SRD : Département de la recherche de Statista.

- T-AOC : Capacité antioxydante totale.

- µg : Microgramme.

- µl : Micro-litre.

Liste des figures

N°	Titres des figures	Pages
01	Pourcentage d'utilisation de chaque groupe de pesticides dans le monde en 2022.	12
02	Mode d'action du glyphosate	20
03	Proposition du mécanisme de neurotoxicité du glyphosate dans l'hippocampe de rat	27
04	Les rats Wistar femelles de l'Institut Pasteur d'Alger	32
05	Herbicide à base de glyphosate (Tiller)	34
06	Le gavage des rats.	35
07	Le sacrifice des rats	36
08	Des zones ulcérées dans la peau des rats	50
09	Des boutons dans la peau des rats.	51
10	évaluation de taux de cholestérol (g/l) chez les rats témoins et traités pendant 14 jours de traitement.	52
11	évaluation de taux de triglycérides chez les rats témoins et traités pendant 14 jours.	53
12	Evaluation de taux de l'urée chez les rats témoins et traités pendant 14 jours.	54
13	Évaluation de taux de créatinine chez les rats témoins et traités pendant 14 jours.	56
14	Effet des herbicides à base de glyphosate sur l'activité enzymatique de l'ASAT	57

Liste des tableaux

N°	Titre de tableau	Pages
01	Classification des herbicides par mode d'action	**10**
02	Synthèse des caractéristiques physico-chimiques du glyphosate	**17**
03	Composition de l'alimentation pour 1 kilogramme d'aliment (ONAB)	**32**
04	Compositions chimiques et concentrations des réactifs de dosage de cholestérol.	**37**
05	Mode opératoire de dosage de cholestérol	**38**
06	Compositions chimiques et concentrations des réactifs de dosage de triglycérides.	**39**
07	Mode opératoire de dosage des triglycérides	**40**
08	Compositions chimiques et concentrations des réactifs de dosage de l'urée.	**42**
09	Mode opératoire de dosage de l'urée.	**43**
10	Compositions chimiques et concentrations des réactifs de dosage de créatinine	**44**
11	Mode opératoire de dosage de créatinine	**45**
12	Compositions chimiques et concentrations des réactifs de dosage de l'ASAT	**46**
13	Mode opératoire de dosage de ASAT	**47**
14	Compositions chimiques et concentrations des réactifs de dosage de l'ALAT.	**48**
15	Mode opératoire de dosage de l'ALAT.	**48**
16	Les seuils de signification de taux de cholestérol entre les différents groupes expérimentaux	**52**
17	Les seuils de signification de taux de triglycérides entre les différents groupes expérimentaux	**53**
18	Les seuils de signification de taux de l'urée entre les différents groupes expérimentaux	**54**
19	les seuils de signification de taux de Créatinine entre les différents groupes expérimentaux	**55**
20	les seuils de signification de taux de ASAT entre les différents groupes expérimentaux	**57**
21	les seuils de signification de taux d'ALAT entre les différents groupes expérimentaux	**58**

Sommaire

Remerciements

Dédicaces

ملخص

Abstract

Résumé

Liste des figures

Liste des tableaux

INTRODUCTION 1

Synthèse bibliographique 3

1. Historique 3

2. Définition 3

3.Composition et formulation 3

4.Utilisation 5

5.Classification 5

6.Mode d'exposition 6

7.Toxicocinétique 7

8.Toxicodynamique (mode d'action) 8

9.Toxicité des herbicides 12

II. Généralité sur le glyphosate 15

2. Définition 16

3.Caractéristiques physico-chimiques du glyphosate 16

4.Utilisation de glyphosate 17

5.Mécanisme d'action de glyphosate 18

6. Toxicocinétique du glyphosate 20

7.Niveaux de toxicité 21

8.Contamination du sol et de l'eau par le glyphosate..... 22

9.Les effets toxiques de glyphosate 23

9.1.Effets du glyphosate sur la reproduction..... 23

9.2.Effets néphrotoxiques du glyphosate 24

9.3.Effets neurotoxiques du glyphosate 25

9.4.Effets du glyphosate sur la mutation 27

9.5. Effets cancérogénicité du glyphosate 28

9.6. Effet hépatotoxique de glyphosate 29

9.7. Effet perturbateur endocrinien du glyphosate 30

Partie pratique..... 31

I.Matériel et méthodes..... 31

I.1. Lieu de l'étude..... 31

I.2. Objectif de l'étude..... 31

I.3. Matériel 31

I.3.1. Matériel biologique 31

I.3.2. Equipement de laboratoire et matériel chimique..... 33

I.4. Méthodes 34

I.4.1. Lotissement et traitement 34

I.4.2. Sacrifice et récupération de sang..... 35

I.4.3. Dosage des paramètres biochimiques..... 36

I.4.3.1. Dosage colorimétrique enzymatique des paramètres lipidiques..... 36

I.4.3.1.1. Dosage colorimétrique enzymatique du cholestérol..... 36

I.4.3.1.2. Dosage colorimétrique enzymatique des triglycérides 39

I.4.3.2. Dosage colorimétrique enzymatique des paramètres rénaux 42

I.4.3.2.1. Dosage colorimétrique enzymatique de l'urée..... 42

I.4.3.2.2. Dosage colorimétrique de la créatinine..... 45

I.4.3.3. Le dosage des paramètres hépatiques..... 46

I.4.3.3.1. Dosage de l'activité enzymatique de l'ASAT 46

I.4.3.3.2. Dosage de l'activité enzymatique de l'ALAT..... 48

I.5. Etude statistique..... 50

II.Résultats..... 51

II.1. Comportement des rats et signes de toxicité..... 51

II.2. Effet des herbicides à base de glyphosate sur les paramètres lipidiques 52

II.2.1. Effet des herbicides à base de glyphosate sur le taux de cholestérol en g/l52

II.2.2. Effet des herbicides à base de glyphosate sur le taux de triglycérides en g/l 53

II.3. Effet des herbicides à base de glyphosate sur les paramètres rénaux 54

II.3.2. Effet des herbicides à base de glyphosate sur le taux de créatinine 56

II.4. Effet des herbicides à base de glyphosate sur les paramètres hépatiques ... 57

II.4.1. Effet des herbicides à base de glyphosate sur l'activité enzymatique de l'ASAT 57

II.4.2. Effet des herbicides à base de glyphosate sur l'activité enzymatique de l'ALAT..... 58

IV- Discussion..... 60

Conclusion Générale et perspectives 67

INTRODUCTION

INTRODUCTION

La forte pression exercée pour produire des denrées alimentaires à faible coût a conduit les agriculteurs à recourir massivement aux pesticides. Selon l'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO), un pesticide est défini comme une substance, ou un mélange de substances, utilisée pour prévenir, détruire ou contrôler les organismes nuisibles, y compris ceux responsables de maladies chez l'homme ou les animaux, entre autres **(Chandra et *al*., 2019).**

L'agriculture moderne dépend largement de l'utilisation d'herbicides pour lutter contre les mauvaises herbes. Ces produits appartiennent à une catégorie de composés chimiques conçus pour être toxiques, en particulier envers les plantes indésirables **(Singh et Singh, 2016)**. Parmi eux, le glyphosate est l'herbicide le plus largement utilisé à l'échelle mondiale. Ses formulations sont couramment appliquées dans les domaines de l'agriculture, de la foresterie, du jardinage, ainsi que le long des voies ferrées et dans certains systèmes aquatiques. Parmi les appellations commerciales les plus connues figurent Roundup®, Glypro®, Rodeo® et Aquamaster®, entre autres. L'usage mondial du glyphosate connaît une croissance continue **(Viirlaid et *al*., 2019)**. Toutefois, son usage intensif et sa persistance dans l'environnement soulèvent des inquiétudes croissantes concernant ses effets potentiels sur la santé humaine, animale et les écosystèmes.

Bien que le glyphosate ait été initialement considéré comme peu toxique pour les mammifères, de nombreuses études récentes mettent en évidence ses effets néfastes, même à faibles doses, notamment sur le foie, les reins, le système reproducteur et les systèmes enzymatiques de défense contre le stress oxydatif **(Mesnage et *al*., 2015 ; Romano et *al*., 2010**). Son mode d'action chez les végétaux, en inhibant la voie du shikimate, n'existe pas chez les animaux. Cependant, des effets secondaires apparaissent par des mécanismes indirects tels que l'induction du stress oxydatif, la perturbation hormonale, et des altérations des voies métaboliques **(Cattani et *al*., 2014; Mesnage et Antoniou, 2017).**

Parmi les indicateurs pertinents pour évaluer la toxicité du glyphosate, les paramètres biochimiques sanguins constituent des marqueurs précoces et sensibles. Des altérations du taux de créatinine, d'urée, ainsi que des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT) peuvent refléter des dysfonctionnements rénaux, hépatiques ou métaboliques

avant l'apparition de lésions visibles à l'échelle histologique **(Séralini et *al.*, 2014).** Des études ont ainsi démontré que l'exposition chronique au glyphosate, même à des doses considérées comme non toxiques, peut entraîner une perturbation significative de ces paramètres chez le rat, révélant un risque pour la santé **(Mesnage et *al.*, 2017).**

Face à ces constats, cette étude vise à évaluer les effets biochimiques induits par une exposition au glyphosate chez le rat, en se focalisant sur les biomarqueurs rénaux et hépatiques. L'objectif est d'établir si les changements observés sont dose-dépendants et significatifs, et de les comparer avec les résultats obtenus dans d'autres études de référence.

De ce fait, ce travail consiste à étudier « Effets des herbicides à base de glyphosate sur les paramètres biochimiques chez le rat »

Notre travail est scindé en deux parties :

La première partie de ce travail est consacrée à une étude bibliographique portant sur le glyphosate. Elle comprend deux chapitres : la première présente des généralités sur les herbicides, tandis que le second est dédié aux caractéristiques spécifiques du glyphosate.

La deuxième partie qui est la partie expérimentale qui comprend un choix d'un herbicide utilisé en Algérie « Tiller 410 SL » et une réalisation d'une Synthèse des résultats obtenus dans des recherches précédentes et leurs discussions.

REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

Synthèse bibliographique

I. Généralité sur les herbicides

1. Historique

Les premiers herbicides ont été utilisés dans les années 1930, mais c'est avec l'apparition du 2,4-D dans les années 1940 que les herbicides sélectifs sont devenus courants **(Grossbard et Atkinson, 1985).** Le glyphosate, introduit en 1974, a révolutionné le désherbage par son efficacité sur une large gamme de plantes **(Duke et Powles, 2008).** Le glyphosate a été reconnu pour ses effets herbicides dès 1970, ce qui a conduit au lancement des premières formulations commerciales pour le désherbage total dès 1974 **(Franz et *al.*, 1997).**

Dans les années 1990, des plantes génétiquement modifiées résistantes au glyphosate ont permis son usage massif, en particulier dans les cultures de maïs, soja et coton **(Benbrook, 2016).** Toutefois, depuis les années 2000, son innocuité est remise en question. L'OMS l'a classé comme « cancérogène probable », ce qui a soulevé des préoccupations environnementales et sanitaires **(Giesy, Dobson, et Solomon, 2000).**

2. Définition

Les herbicides sont pesticides utilisés pour éliminer ou limiter la croissance des plantes indésirables, principalement en agriculture (**Duke et Dayan, 2018**). Leur utilisation ne se restreint pas à l'agriculture, ils sont également employés pour protéger les cultures et faciliter l'entretien des espaces verts, des zones urbaines, des infrastructures routières et ferroviaires. En raison de cette diversité d'applications, ces molécules sont largement présentes dans l'environnement **(Calvet et *al.*, 2005).**Les herbicides sont des composés chimiques aux structures complexes. Chacun possède des caractéristiques spécifiques liées à sa composition, son mode d'absorption, son action sur les mauvaises herbes et sa dégradation. Néanmoins, les herbicides appartenant à une même famille présentent des similitudes structurelles et partagent de nombreuses propriété **(Edelahid, 2004).**

3. Composition et formulation

3.1. La composition

Comme tous les pesticides, un herbicide porte le nom commercial sous lequel il est vendu par un fabricant ou un distributeur. Sa composition repose sur deux types de composants principaux.

L'ingrédient actif : Substance chimique qui détruit ou inhibe la croissance des plantes indésirables. Exemples : glyphosate, atrazine, 2,4-D.

Les adjuvants et excipients : Ils améliorent l'efficacité et la stabilité du produit : sont des solvants (eau, hydrocarbures) qui dissolvent l'ingrédient actif, soit des agents dispersants qui facilitent la répartition homogène du produit ou des agents mouillants et surfactants qui améliorent l'adhérence aux feuilles **(Amatrop, 2000).**

3.2. Formulation

À l'état naturel, les herbicides peuvent être solides, liquides, volatils, non volatils, solubles ou insolubles.

Pour les rendre adaptés et sécurisés pour une utilisation sur le terrain, le fabricant les formule en combinant la substance active avec des éléments tels que des solvants, des agents adhésifs **(Rana et Krishi, 2020).**

3.2.1. Types de Formulations

Les herbicides existent sous différentes formes adaptées aux conditions d'application :

Formulations sèches :

- **Granulés (G) :** Mélange de l'ingrédient actif avec un support inerte (ex. sable, argile).
- **Poudres mouillables (WP) :** Poudre fine mélangée à un agent dispersant, à diluer dans l'eau.
- **Granulés dispersibles dans l'eau (WDG, DF) :** Poudres agglomérées pour éviter la formation de poussières **(Rana et Krishi, 2020).**

Formulations liquides :

- **Concentrés solubles (SC, SL, WSC) :** Solution homogène qui se dilue complètement dans l'eau.
- **Concentrés émulsifiables (EC)** : L'ingrédient actif est dissous dans un solvant huileux, formant une émulsion au contact de l'eau.
- **Suspensions aqueuses (F, L, AS) :** Mélange d'un ingrédient actif insoluble dans l'eau avec des agents dispersants pour former une suspension **(Rana et Krishi,2020).**

4. Utilisation

Les herbicides représentent aujourd'hui un outil essentiel dans la gestion des mauvaises herbes dans les systèmes agricoles. Leur utilisation a largement contribué à la modernisation de l'agriculture, notamment grâce à une réduction significative du travail manuel, une amélioration de la productivité et une optimisation de la gestion des cultures **(Giesy et *al*.,2000).** Parmi ces substances, le glyphosate, introduit commercialement en 1974, s'est imposé comme le plus utilisé dans le monde en raison de son large spectre d'action non sélective **(Franz et *al*., 1997).**

Les herbicides sont appliqués avant ou après l'émergence des mauvaises herbes pour limiter la concurrence hydrique et nutritionnelle. Cette approche permet un meilleur contrôle des adventices, surtout dans les systèmes en semis direct ou de monoculture **(Duke et Powles, 2008).** En parallèle, leur usage massif, notamment dans les cultures OGM résistantes au glyphosate, a entraîné une hausse du volume appliqué, ce qui soulève des préoccupations environnementales et sanitaires **(Benbrook, 2016).**

Des études rapportent également l'émergence de résistances chez certaines espèces de mauvaises herbes, ce qui complique leur gestion à long terme **(Powles et Yu, 2010).** Ainsi, bien que les herbicides soient des alliés précieux dans la lutte contre les adventices, leur utilisation durable nécessite une intégration dans une gestion raisonnée, basée sur la rotation des cultures, les pratiques culturales alternatives et la surveillance des résistances.

5. Classification

Les herbicides sont classés en fonction de leur mode d'action, leur structure chimique et leur sélectivité. Cette classification est essentielle pour une utilisation efficace et pour limiter le développement de résistances chez les adventices **(Forouzesh et *al*., 2014).**

5.1. Classification selon la structure chimique

Les herbicides sont classés en fonction de leur structure chimique en plusieurs catégories, notamment les triazines (ex. atrazine), les sulfonylurées (ex. metsulfuron), les dinitroanilines (ex. trifluraline) et les phényl-pyradazine (ex. pyridate). Cette classification est essentielle pour comprendre leur mode d'action et limiter le développement de résistances **(Malloryet et Retzinger, 2003).**

5.2. Classification selon la sélectivité

Les herbicides peuvent être classés en fonction de leur sélectivité, c'est-à-dire leur capacité à cibler certaines plantes tout en épargnant d'autres.

- **Herbicides sélectifs :** Ces herbicides éliminent des espèces spécifiques de mauvaises herbes tout en préservant la culture. Par exemple, le 2,4-D est sélectif contre les dicotylédones mais épargne les graminées **(Gwatidzo et *al.*, 2023).**
- **Herbicides non sélectifs :** Ils détruisent presque toutes les plantes, indépendamment de leur type. Le glyphosate est un exemple typique de cette catégorie **(Gwatidzo et *al.*, 2023).**

6. Mode d'exposition

6.1. Exposition cutanée

L'exposition cutanée aux herbicides survient principalement par contact direct avec des surfaces traitées, lors de l'application, du mélange ou du nettoyage d'équipements contaminés. L'absorption cutanée varie selon la perméabilité de la peau et la nature chimique des herbicides. Une protection adéquate, comme le port de gants et de vêtements appropriés, réduit les risques d'absorption et d'effets toxiques **(Reigart, 2009).**

6.2. Exposition respiratoire

L'inhalation de particules fines ou de vapeurs d'herbicides est une voie préoccupante, surtout pendant la pulvérisation. Elle peut provoquer des irritations pulmonaires et, à long terme, des effets toxiques systémiques. Les personnes vivant à proximité des zones agricoles traitées peuvent également être exposées aux résidus aéroportés **(Gilden et *al.*, 2010).**

6.3. Exposition digestive

L'ingestion accidentelle d'herbicides survient souvent par contamination des mains, des aliments ou de l'eau potable. Certains herbicides peuvent persister dans l'environnement et contaminer les cultures, posant ainsi un risque pour la population générale **(Alavanja et *al.*, 2004).**

6.4. Exposition oculaire

Le contact direct avec les yeux peut entraîner des irritations, voire des lésions graves en fonction de la toxicité du produit. Cette exposition survient souvent lors du

mélange des herbicides ou de leur application sans équipement de protection adéquat **(Bradberry et *al.*, 2022).**

7. Toxicocinétique

La toxicocinétique des herbicides concerne l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination (ADME) de ces substances chez les organismes exposés. Cette discipline permet d'évaluer la persistance des herbicides dans l'organisme et leur potentiel toxique.

7.1. Absorption

Les herbicides peuvent pénétrer dans l'organisme par ingestion, inhalation ou contact cutané. Leur absorption intestinale est généralement rapide, avec des taux d'absorption variables selon la nature chimique de l'herbicide **(Osman et *al.*, 2016).**

7.2. Distribution

Après absorption, la distribution des herbicides dans l'organisme dépend de leur solubilité et de leur affinité pour certains tissus. Par exemple, le glyphosate, un herbicide systémique largement utilisé, est principalement transporté dans le plasma sous forme libre et ne se lie que faiblement aux protéines plasmatiques, ce qui facilite son élimination rapide **(Mesnage et *al.*, 2015).** En revanche, les herbicides lipophiles, comme certains organochlorés, s'accumulent dans les tissus adipeux et le foie, où ils peuvent persister pendant plusieurs semaines, voire des mois. Ces substances ont également une propension à franchir certaines barrières physiologiques, comme la barrière placentaire, ce qui pose des risques pour le développement fœtal **(Kwiatkowska et *al.*, 2014).** De plus, certains herbicides peuvent être redistribués après une première phase de métabolisation, prolongeant ainsi leur présence dans l'organisme avant leur excrétion par voie rénale ou biliaire **(Robert et Buckley, 2007).**

7.3. Métabolisme

Le foie est l'organe principal du métabolisme des herbicides. Ils y subissent des transformations enzymatiques, principalement par les enzymes du cytochrome P450. Ces réactions peuvent produire des métabolites plus toxiques que le composé initial **(Osman et *al.*, 2016).**

7.4. Élimination

Les herbicides sont éliminés principalement par les reins (urine) et par le système digestif (fèces). Par exemple, 95 % du pendiméthaline est excrété en 7 jours, mais une fraction résiduelle peut persister dans l'organisme, entraînant un risque d'accumulation à long terme **(Osman et *al.*, 2016).**

8. Toxicodynamique (mode d'action)

Les herbicides agissent en ciblant des processus biologiques spécifiques des plantes, entraînant leur inhibition de croissance et leur mort. Ils peuvent être classés selon leur mode de pénétration et leur transport dans la plante **(Devine et *al.*, 1993).**

8.1. Herbicides à Pénétration Racinaire

Les herbicides à pénétration racinaire sont absorbés par les racines des plantes et transportés par le xylème vers les parties aériennes. Ces herbicides ciblent généralement des processus biologiques spécifiques, tels que la biosynthèse des acides aminés ou la division cellulaire, entraînant la mort des mauvaises herbes. Ils sont particulièrement efficaces contre les adventices en germination. Par exemple, les triazines, comme l'atrazine, inhibent la photosynthèse en bloquant le photosystème II **(He et *al.*, 2022).**

- **Triazines (ex. : atrazine) :** inhibent la photosynthèse en bloquant le transport des électrons dans le photosystème II **(García et *al.*, 2018).**
- **Dinitroanilines (ex. : trifluraline) :** inhibent la formation des microtubules, empêchant la division cellulaire et la croissance des racines **(Shaner, 2014).**

8.2. Herbicides à Pénétration Foliaire

Ces herbicides sont appliqués sur les feuilles et absorbés par l'épiderme avant d'être transportés dans la plante **(Mesnage et *al.*, 2015).**

- **Glyphosate :** inhibe l'enzyme EPSPS, bloquant ainsi la synthèse des acides aminés aromatiques et entraînant la mort des plantes **(Mesnage et *al.*, 2015).**
- **Paraquat :** génère des espèces réactives de l'oxygène (ERO) qui causent des dommages oxydatifs aux membranes cellulaires, entraînant une destruction rapide des tissus **(Dinis-Oliveira et *al.*, 2008).**

8.3. Herbicides de Contact

Ces herbicides n'agissent que sur la zone où ils sont appliqués et ne sont pas transportés dans la plante. Ils provoquent des lésions immédiates et nécessitent un bon contact avec le feuillage pour être efficaces **(Dinis et *al*., 2008).**

- **Paraquat et diquat :** provoquent un stress oxydatif en générant des radicaux libres, entraînant une destruction rapide des tissus foliaires **(Dinis et *al*., 2008).**
- **Bentazone :** inhibe la photosynthèse en bloquant le transport des électrons dans le photosystème II, entraînant un jaunissement rapide des feuilles **(Shaner, 2014).**

8.4. Herbicides Systémiques

Ces herbicides sont absorbés par les racines ou les feuilles et transportés dans toute la plante via le xylème et/ou le phloème **(Shaner, 2014).**

- **Glyphosate :** circule dans toute la plante via le phloème, inhibant la production d'acides aminés essentiels, ce qui entraîne la mort progressive des tissus végétaux **(Mesnage et *al*., 2015).**
- **2,4-D (acide 2,4-dichlorophénoxyacétique)** : imite l'auxine (hormone végétale), provoquant une croissance cellulaire incontrôlée qui déforme les tissus et conduit à la mort de la plante **(Devine et *al*., 1993).**

En générale les mécanismes d'action des herbicides sont résumés dans le tableau suivants :

Tableau 1 : Classification des herbicides par mode d'action **(Pontal,2000).**

Mécanisme d'action	**Classes chimiques**	**Exemples**
Inhibition de l'acétolactate synthétase (ALS)	- Sulfonylurées - Triazolopyrimidines - Pyrimidinylthiobenzoates - Acides picoliniques	- Nicosulfuron amidosulfuron, L'iodosulfuron methylsodium - Pyriminobac_méthyl - Aminopyralid
Inhibition de l'acétyl CoA-carboxylase	- Arylphénoxypropionates - Cyclohexanediones	- Dicofop-méthyl - Alloxydim
Inhibition de la photosynthèse (Photosystem II)	- Triazines - Urées	- Atrazine - Chlortoluron
Photosystem I : diversion électronique	- Bipyridilums	- Paraquat
Inhibition de la protoporphyrinogène oxydase	- Diphényléther - Oxadiazoles	- Acifluorfen - Ozadiazon
Inhibition de la biosynthèse des caroténoïdes (étape phytoene désaturase)	- Nicotinanilides	- Diflufenican
Inhibition de la biosynthèse des caroténoïdes (cible inconnue)	- Triazoles	- Amitrole

Inhibition de la 4-hydroxyphényl pyruvate dioxygénase	- Isoxazoles - Tricétone	- Isoxaflutole - Sullotrione
Inhibition de l'EPSP synthétase	-Glycines	- Glyphosate
Inhibition de la glutamine synthétase	- Acides phosphoniques	- Gluphosinate ammonium
Inhibition de la dihydroptéroate synthétase	- Carbamates	- Asulam
Inhibition de la mitose	-Benzyléther	- Cinméthyline
Inhibition de l'assemblage des microtubules	-Pyridazines	-Thiazopyr
Inhibition de la division cellulaire	- Chloracétamides - Carbamates	-Alachlor -Carbétamide
Inhibition de la synthèse des parois cellulaire (cellulose)	- Nitriles	- Chlorthiamid
Découplants	- Dinitrophénols	- Dinoseb
Inhibition de la synthèse des lipides	- Thiocarbamates	- Molinate
Inhibition de l'action de l'acide indolacétique	- Phthalamates	- Naptalam

9. Toxicité des herbicides

Les herbicides ont un impact toxique sur l'environnement et la santé humaine, notamment en raison de leur persistance dans les sols et leur migration vers les eaux souterraines, seulement 1 % des herbicides appliqués atteignent réellement leur cible, le reste se dispersant dans l'environnement, contaminant les sols, l'eau et l'air, et affectant les organismes non ciblés. Leur accumulation peut perturber les écosystèmes et la biodiversité **(Baćmaga et *al.*, 2024).**

Selon les données publiées en septembre 2024 par SRD on remarque que l'utilisation des herbicides représente environ 47.50% de l'ensemble des pesticides à l'échelle mondiale en 2022. Chiffre témoigne de la place prépondérante qu'occupent les herbicides dans les pratiques agricoles contemporaine.

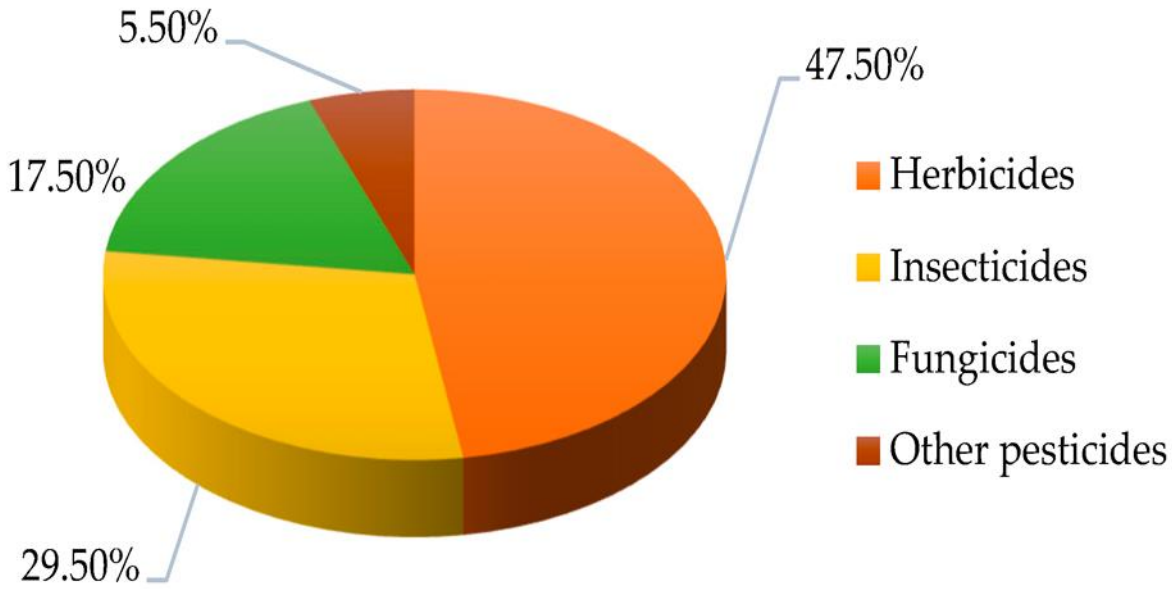


Figure 1 : Pourcentage d'utilisation de chaque groupe de pesticides dans le monde en 2022. Élaboration propre basée sur le département de recherche de Statistique **(Srd,2022).**

9.1. Les indicateurs de toxicité

Les principaux indicateurs de toxicité incluent la dose létale 50 (DL50), qui est un paramètre de référence. Il s'agit de la quantité d'une substance administrée en une seule fois à un groupe d'animaux et entraînant la mort de 50 % d'entre eux. Cet indicateur permet d'évaluer la toxicité aiguë d'un produit : plus la DL50 est faible, plus la substance est considérée comme toxique. Elle est généralement exprimée en

milligrammes de substance toxique par kilogramme de poids corporel (mg/kg-1) **(Fdil, 2004).**

La dose sans effet (DSE) représente le seuil de toxicité chronique chez l'animal, correspondant à l'exposition à long terme sans entraîner d'effets nocifs. Elle est exprimée en milligrammes par kilogramme de poids corporel et par jour (mg/kg/jour) **(Chafik, 2002).**

La dose journalière acceptable (DJA) est la quantité d'une substance pouvant être ingérée quotidiennement sans risque pour la santé. Exprimée en mg/kg/jour, son usage peut néanmoins avoir des impacts négatifs sur l'environnement **(Fdil, 2004).**

La limite maximale de résidu (LMR) est la concentration maximale autorisée d'une substance dans un produit alimentaire, définie en fonction de la consommation moyenne.

9.2. L'effet toxique sur L'homme

Les herbicides peuvent avoir des effets néfastes sur la santé humaine, notamment par exposition directe ou par la consommation d'aliments contaminés. Ils sont associés à divers problèmes de santé, tels que des troubles neurologiques, des perturbations endocriniennes et un risque accru de certains cancers., certains herbicides, comme le glyphosate, peuvent induire un stress oxydatif et des dommages à l'ADN, augmentant ainsi le risque de maladies chroniques **(Mesnage et Antoniou, 2018).**

Malgré une espérance de vie supérieure à la moyenne, due à une moindre mortalité par maladies cardiovasculaires et cancers en général, les agriculteurs présentent une augmentation de certains cancers spécifiques. Parmi eux figurent des cancers rares, comme ceux des lèvres, de l'ovaire, du cerveau, du mélanome cutané et des cancers hématopoïétiques (leucémies, myélomes, lymphomes). Des cancers plus courants, tels que ceux de la prostate et de l'estomac, sont également suspectés d'être liés. Par ailleurs, certains produits issus de la dégradation des pesticides peuvent être aussi, voire plus, toxiques que la substance initiale **(Pelletier, 1992).**

L'usage des herbicides a aussi entraîné une contamination plus directe des consommateurs. Une étude de l'Académie des Sciences Américaine (1987) a mis en évidence la présence de résidus de pesticides dans plusieurs aliments. Chez les femmes exposées, une hausse du risque de mortalité intra-utérine ainsi qu'un ralentissement de

la croissance du fœtus ont été constatés. De plus, des pesticides ont été détectés dans le cordon ombilical et le lait maternel, ce qui pourrait être à l'origine de troubles du développement fœtal, de malformations congénitales et d'atteintes **(Pelletier, 1992).**

9.3. Effet toxique sur L'animal

Les herbicides ont des effets toxiques importants sur les animaux, en particulier en raison de leur bioaccumulation et de leur impact sur les systèmes biologiques. Par exemple, des études ont montré que le glyphosate et d'autres herbicides, comme l'atrazine et l'acétochlore, altèrent le métabolisme lipidique et le système antioxydant chez certaines espèces animales, entraînant des dommages cellulaires et un stress oxydatif sévère **(Zheng et *al.*, 2024).**

La mortalité des mammifères due aux herbicides résulte principalement de l'ingestion de nourriture contaminée. Lors de vastes campagnes de lutte utilisant des composés organochlorés, des décès massifs ont été observés. Chez les oiseaux, de nombreux cas de mortalité ont été signalés, souvent causés par l'ingestion directe de granulés d'herbicides ou de proies contaminées ayant absorbé ces substances toxiques **(Pelletier, 1992).**

9.4. L'effet toxique sur l'environnement

Les herbicides se diffusent dans l'environnement de manière continue et généralisée, en dehors des accidents ponctuels. Principalement issus des traitements agricoles, ils sont appliqués à plusieurs reprises au cours de l'année. Chaque année, environ 2,5 millions de tonnes de ces substances sont utilisées à l'échelle mondiale. Cependant, seule une infime partie, estimée à 0,3 %, atteint réellement les organismes ciblés. La grande majorité, soit 99,7 %, se disperse dans l'environnement, contaminant principalement les sols et les ressources en eau **(Marc, 2004).**

Lors des procédures d'homologation, la toxicité des herbicides pour l'être humain est souvent priorisée par rapport à leur impact sur l'environnement. Cependant, leur accumulation progressive entraîne une détérioration de la biodiversité des sols agricoles, transformant ces derniers en milieux artificialisés dédiés à l'agriculture intensive, plutôt qu'en écosystèmes naturels. Cette dégradation biologique est liée à l'intensification des pratiques agricoles, où l'usage répété des herbicides perturbe les

micro-organismes du sol, tels que les bactéries, champignons, algues, ainsi que les insectes et les vers de terre, essentiels à la fertilité des sols.

En raison de la pollution des sols et de l'eau, ces substances affectent également les mammifères par l'ingestion d'aliments contaminés, entraînant parfois des mortalités massives, notamment lors d'opérations impliquant des organochlorés. Les oiseaux, quant à eux, sont exposés par l'absorption directe de granulés d'herbicides ou par la consommation d'insectes contaminés, ce qui contribue à leur déclin **(Pelletier, 1992).**

II. Généralité sur le glyphosate

1. Histoire de glyphosate

Le glyphosate (N-phosphonométhyl glycine) est un composé organophosphoré couramment utilisé comme herbicide à large spectre pour éliminer les plantes indésirables, tant en milieu agricole que non agricole. Il s'agit d'un dérivé de la glycine, un acide aminé naturel, dans lequel un atome d'hydrogène de la fonction amine primaire a été remplacé par un groupe phosphonométhyle. Le glyphosate fait partie de la famille des aminophosphonates **(Owagboriaye et *al*., 2017).**

À ce jour, le mécanisme enzymatique capable de réaliser la substitution chimique caractéristique du glyphosate demeure inconnu. Bien que cette molécule soit d'origine synthétique, c'est Henri Martin qui, en 1950 à Schaffhouse (Suisse), en identifia pour la première fois la structure active. Quelques années plus tard, en 1970, John E. Franz, chimiste chez Monsanto, découvrit les propriétés herbicides du glyphosate, le reconnaissant comme une substance active non sélective capable d'éliminer efficacement les mauvaises herbes **(Nandula, 2010).**

Le glyphosate est généralement formulé avec d'autres agents chimiques destinés à améliorer sa pénétration dans les cellules végétales**.** En 1974, le glyphosate fut commercialisé sous la marque Roundup, initialement réservé à un usage agricole. Face à son succès, Monsanto décida en 1988 de le rendre accessible aux jardiniers amateurs. Le Roundup devint ainsi, en quelques années, l'herbicide le plus utilisé au monde, un statut qu'il conserve encore aujourd'hui **(Williams et *al.*, 2000).**

En 1996, Monsanto introduisit des cultures génétiquement modifiées résistantes au glyphosate, permettant ainsi aux agriculteurs de traiter leurs champs sans distinguer les mauvaises herbes des cultures. Lorsque le brevet du glyphosate tomba dans le domaine

public en 2000, de nombreuses entreprises commencèrent à le commercialiser sous différentes formulations et appellations, dans divers pays à travers le monde **(Williams et *al*., 2000).**

2. Définition

Le glyphosate, ou N-(phosphonométhyl)glycine ($C_3H_8NO_5P$), est un herbicide systémique non sélectif largement utilisé pour éliminer les mauvaises herbes dans les milieux agricoles et non agricoles. Analogue de la glycine, un acide aminé naturel, il appartient à la famille des aminophosphonates. Sous forme de poudre cristalline blanche et inodore, le glyphosate est très soluble dans l'eau et peu volatil **(Owagboriaye et *al*., 2017).** Sa faible lipophilicité est indiquée par un log Kow de -2,8. En solution aqueuse, sa nature amphotère lui permet d'adopter différentes formes ioniques selon le pH. Pour améliorer sa solubilité et son absorption par les plantes, il est souvent utilisé sous forme de sels, tels que ceux d'isopropylamine ou de triméthylsulfonium. La pureté du glyphosate de qualité technique dépasse généralement 90 %. Il agit en inhibant une enzyme essentielle à la croissance des plantes, conduisant à leur élimination efficace **(Mensink et Janssen,1994).**

3. Caractéristiques physico-chimiques du glyphosate

En générale les caractéristiques physico-chimiques du glyphosate sont résumés dans le tableau suivants :

Tableau 2 : Synthèse des caractéristiques physico-chimiques du glyphosate **(Agbohessi et Toko, 2021).**

Caractéristiques	**Valeur**
Nom chimique	N-(phosphonométhyl)glycine
Formule moléculaire	C3H8NO5P
Poids moléculaire (g/mol)	169,1
Densité (g/mol)	1,74
Pression de vapeur (Pa)	1,31.10-5 à25°C
Hydro solubilité(mg/L)	10500à20°CetpH2
Coefficient de partage Octanol/eau (Log/kow)	-4,59--1,7
Solubilité dans les solvants Organiques	Insoluble dans la plupart des Solvants
Coefficient d'adsorption Koc (L/kg)	884-60000
Constante de dissociation(pka)	pKa1 : 2,34 à 20 °C (Acide phosphate) pKa2:5,73à20°C (Amine secondaire) pKa3:10,2à20°C (Acide carboxylique
Constante de Henry (Pa.m3/mol)	2,1.10-7
Stabilité	DT50eau=2à91jours DT50sol=3à174jours
Point de fusion(°C)	189,5 °C

4. Utilisation de glyphosate

Le glyphosate est l'un des pesticides les plus employés en termes de volume. En tant qu'herbicide non sélectif à large spectre, il élimine toutes les cultures sur lesquelles il est appliqué. Les utilisations autorisées du glyphosate sont variées :

- Zones non agricoles **:** désherbage des allées de parcs, jardins et trottoirs, désherbage total.
- Zones cultivées : désherbage des céréales, jachères, cultures légumières et florales, vignes et vergers, arbres et arbustes d'ornement, forêts.
- Dévitalisation des souches, broussailles et arbres.
- Désherbage des plantes semi-aquatiques.

Le fabricant recommande, lors de la pulvérisation de Roundup, une concentration de glyphosate comprise entre 5 et 40 mm (soit environ 1 à 7 g/l).

L'utilisation massive du glyphosate est un phénomène relativement récent, résultant de changements réglementaires. Par exemple, en Bretagne, un arrêté préfectoral a restreint l'usage du diuron, un herbicide non sélectif, pour le désherbage des zones non agricoles. En conséquence, le glyphosate est devenu l'un des principaux substituts, entraînant une augmentation annuelle de son utilisation. Les effets de cette augmentation significative, notamment durant les années 1990, ne sont pas toujours pris en compte dans les études de toxicité, en particulier épidémiologiques, et ne pourront être évalués qu'avec le recul nécessaire. **(Marc,2004).**

5. Mécanisme d'action de glyphosate

Le glyphosate est un dérivé phosphonométhylé de l'acide aminé glycine. C'est une substance chimique amphotère, possédant une fonction amino secondaire basique au centre de la molécule, ainsi que des groupes acides monobasiques (carboxyliques) et dibasiques (phosphoniques) à ses extrémités. En raison de la présence simultanée de groupes fonctionnels capables de donner (acides) et d'accepter (basiques) des protons (H+), il peut présenter des sites cationiques et anioniques. Ses constantes de dissociation (pKa) sont de 10,9, 5,9 et 2,3, ce qui lui permet, à l'instar des acides aminés, d'adopter une structure zwitterionique **(Knuuttila et Knuuttila,1979).**

Cette caractéristique explique sa grande solubilité dans l'eau (11,6 g/l à 25 °C), tandis que sa lipophilicité est très faible (log P < -3,2 à 20 °C, pH 2-5). Il est ainsi insoluble dans des solvants organiques tels que l'éthanol, l'acétone ou le xylène **(Tomli, 2000).** Pour améliorer encore sa solubilité dans l'eau, il est souvent formulé sous forme de sels d'ammonium, d'isopropylammonium, de potassium, de sodium ou de triméthylsulfonium (trimesium). La solubilité dans l'eau suit l'ordre croissant suivant : glyphosate << sel d'ammonium < sel de sodium < sel de potassium < sel

d'isopropylammonium < sel de trimesium, ce dernier étant environ cent fois plus soluble que le glyphosate **(Cox,2004).**

Le glyphosate agit en inhibant la biosynthèse des acides aminés aromatiques chez les plantes. Des recherches approfondies ont montré que ce mode d'action repose sur le blocage d'une étape essentielle de la voie du shikimate, un processus clé dans la synthèse des acides aminés aromatiques et d'autres métabolites indispensables aux plantes **(Cox,2004).**

Le glyphosate exerce cet effet en inhibant l'enzyme 5-énolpyruvyl shikimate 3-phosphate synthase (EPSPS), qui catalyse la conversion du phosphoénolpyruvate (PEP) en shikimate-3-phosphate (S3P). Cette voie métabolique est présente chez les plantes, les champignons et les bactéries, mais absente chez les animaux. Bien que les organismes supérieurs ne possèdent pas cette voie et ne soient donc pas supposés être directement affectés par cet herbicide, les conséquences environnementales de son usage intensif ont été signalées **(Cox,2004).**

Étant lui-même un dérivé de l'acide aminé glycine, le glyphosate inhibe la formation de l'intermédiaire principal en se liant au site catalytique de l'enzyme comme un analogue du substrat PEP. Cette inhibition bloque la synthèse du tryptophane, de la phénylalanine et de la tyrosine, empêchant ainsi la production de protéines. L'absence de ces acides aminés essentiels et des protéines qui en dépendent entraîne une nécrose rapide de la plante **(Hasaneen,2012).**

Cette voie métabolique étant présente chez toutes les plantes supérieures et la séquence d'acides aminés du site actif de l'enzyme EPSPS étant hautement conservée chez ces espèces, l'effet herbicide du glyphosate est généralisé à l'ensemble des plantes **(Hasaneen,2012).**

Cette voie de biosynthèse des acides aminés aromatiques est absente chez les animaux (mammifères, poissons, reptiles, oiseaux), ce qui pourrait expliquer les valeurs de DL50 supérieures à 2000 mg/kg par voie orale chez le rat. Par conséquent, l'enzyme ciblée par le glyphosate n'existe pas non plus chez l'Homme, ce qui suggère une faible toxicité pour l'organisme humain **(Picque,2016).**

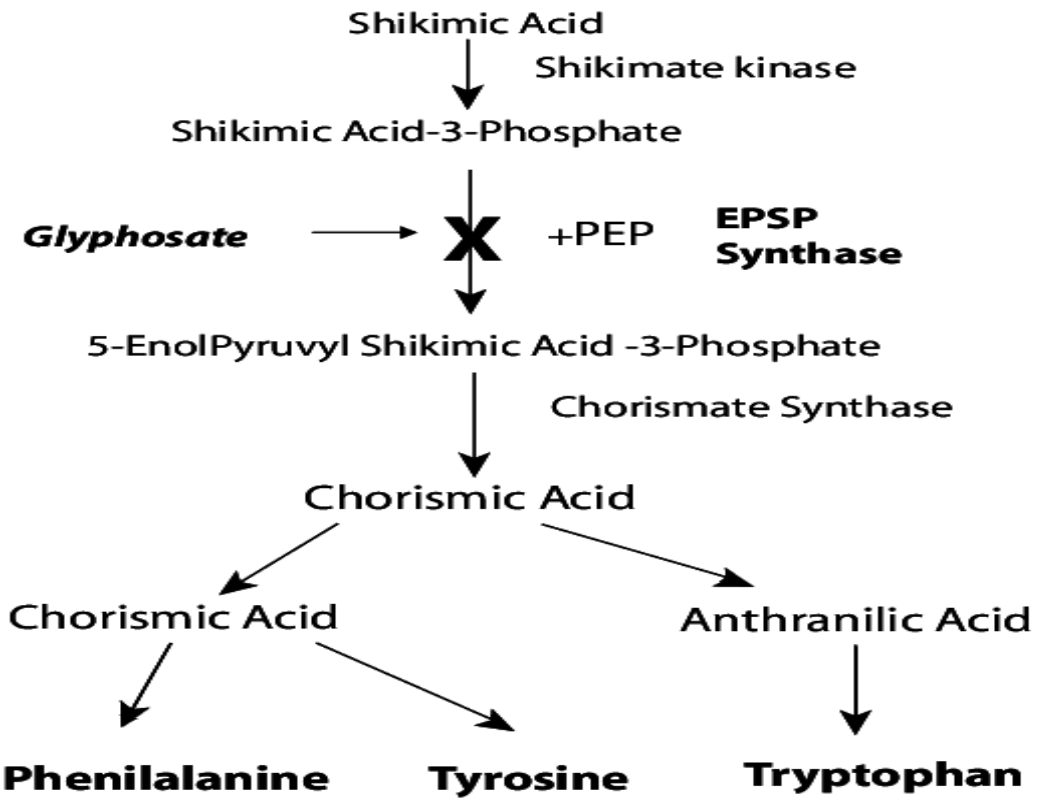


Figure 2: Mode d'action du glyphosate **(Dill, 2005).**

6. Toxicocinétique du glyphosate

6.1. L'absorption

L'absorption du Gly par voie orale a été examinée chez des rats. Une dose unique de 10 mg/kg a été administrée par voie orale, révélant un taux d'absorption compris entre 30 et 36 % **(Picque, 2016).**

L'absorption percutanée du Gly a été étudiée chez des singes rhésus ainsi que sur des tissus humains in vitro, et elle s'est révélée limitée **(Picque, 2016).**

6.2. Distribution

Suite à l'administration d'une dose orale unique de glyphosate radio marqué, la distribution de l'isotope a été suivie pendant une période de 7 jours. Bien qu'une faible quantité soit absorbée, l'isotope se répartit largement dans les différents tissus sans provoquer d'accumulation. Après 7 jours, moins de 1 % de la radioactivité administrée subsiste dans l'organisme, principalement localisée dans les os, les reins et le foie **(Brewster et Hopkins,1991).**

6.3. Métabolisme

Le métabolisme animal désigne un processus principalement enzymatique par lequel une substance étrangère est convertie en composés plus solubles dans l'eau, facilitant ainsi leur élimination et réduisant généralement leur toxicité. Le foie, en raison de sa richesse en enzymes et de sa forte vascularisation, constitue le principal site de métabolisation **(Marc,2004).**

6.4. Elimination

Les voies principales d'élimination des substances actives et de leurs métabolites sont les voies urinaire et fécale. Une élimination rapide réduit la concentration de ces composés dans l'organisme et limite leur potentiel toxique. Le taux d'élimination sur une période donnée ainsi que la proportion respective de l'excrétion urinaire et fécale sont spécifiquement déterminés **(Marc,2004).**

7. Niveaux de toxicité

7.1. Toxicité aiguë :

Les intoxications aiguës chez l'homme sont peu fréquentes et surviennent généralement dans le cadre de tentatives de suicide. Une étude portant sur 80 cas d'ingestion volontaire a révélé que les principaux symptômes incluent la dysphagie, l'érosion du tractus gastro-intestinal et des hémorragies digestives. Sur le plan biologique, la leucocytose est l'anomalie la plus fréquemment observée **(Bradberry et *al.*, 2004).**

Chez les individus ayant ingéré plus de 200 ml, des complications plus graves ont été signalées, telles qu'une détresse respiratoire, un œdème pulmonaire, des anomalies radiographiques pulmonaires, une hypokaliémie et une insuffisance rénale nécessitant une hémodialyse. Parmi ces 80 cas, 7 ont conduit au décès **(Bradberry et *al.*, 2004).**

L'exposition cutanée aux produits contenant du glyphosate peut, dans de rares cas, entraîner des irritations de la peau et des yeux. En cas d'inhalation, ces préparations peuvent provoquer une irritation de la gorge accompagnée de picotements **(Waryn, 2020).**

7.2. Toxicité chronique et subchronique

Le glyphosate altère l'activité des enzymes hépatiques, notamment les aspartates aminotransférases (ASAT) et les alanines aminotransférases (ALAT). Il

entraîne une augmentation de l'activité du glutathion peroxydase et perturbe la phosphorylation oxydative mitochondriale, ce qui endommage les cellules hépatiques et l'ADN **(Waryn, 2020).**

Cette substance, ainsi que ses formulations commerciales, impactent également les mitochondries en interférant avec le site de liaison de la succinate déshydrogénase, en perturbant la chaîne respiratoire et en augmentant la perméabilité membranaire aux protons et aux ions calciques. Ces altérations peuvent induire un stress oxydatif et affaiblir l'activité respiratoire cellulaire **(Waryn, 2020).**

Des lésions des glandes salivaires, caractérisées par des altérations cytoplasmiques et une hypertrophie des cellules acineuses, ont été observées chez deux souches de rats et une souche de souris **(Waryn, 2020).**

8. Contamination du sol et de l'eau par le glyphosate

La dégradation du glyphosate est principalement d'origine microbienne. En effet, la présence d'une liaison C-P confère à cette molécule une forte résistance à la dégradation chimique. Son élimination repose sur un processus biologique impliquant une C-P lyase, une enzyme produite par certains microorganismes présents dans la rhizosphère de certaines plantes **(Rainaud, 2013).**

Le sol représente le réceptacle final du glyphosate, et son comportement dans cet environnement dépend des divers processus biologiques et physico-chimiques en jeu. Ces facteurs influencent son potentiel polluant ainsi que son taux de dégradation. Les études indiquent que la demi-vie du glyphosate dans le sol varie entre 2 et 215 jours, tandis que celle de son principal métabolite, l'acide aminométhylphosphonique (AMPA), s'étend de 60 à 240 jours **(Battaglin et *al.*, 2014).** Par ailleurs, des résidus de ces substances peuvent persister dans les sols et les cultures jusqu'à trois ans **(Martinez et *al.*, 2020).**

Une fois appliqué, le glyphosate peut entrer en contact avec la culture, les mauvaises herbes et/ou la surface du sol. Dans le sol, cet herbicide peut être dégradé, retenu ou migrer vers des couches plus profondes. De nombreuses études ont évalué la contamination des sols et des eaux par le glyphosate ainsi que son interaction avec les éléments de l'environnement. Il a été démontré que le glyphosate interagit avec les particules d'argile, bien que ces interactions n'empêchent pas sa solubilisation

ultérieure, notamment en présence de phosphates. De plus, il peut également se lier aux ions métalliques du sol et à la matière organique par le biais des cations qu'elle contient. L'adsorption du glyphosate dépend ainsi de la composition de la matière organique du sol **(Hammou,2022).**

Le glyphosate et son principal métabolite, l'AMPA, figurent parmi les pesticides les plus fréquemment détectés dans les eaux souterraines et de surface, l'AMPA étant généralement retrouvé en plus grande quantité. Il a été observé que, par temps sec, les concentrations de glyphosate sont plus faibles que celles de l'AMPA, tandis que par temps pluvieux, la concentration en AMPA diminue davantage. Par ailleurs, la dégradation du glyphosate en AMPA est favorisée par l'augmentation de la température. Des analyses menées dans la région de Zurich, en Suisse, ont révélé la présence de glyphosate et d'AMPA dans la majorité des échantillons d'eau, avec des concentrations médianes respectives de 0,11 et 0,20 µg/L, et des concentrations maximales atteignant 2,1 et 2,6 µg/L. Une étude réalisée sur deux ans dans le sud de l'Ontario (Canada) a montré que la concentration maximale de glyphosate dans les eaux de surface était de 40,8 µg/L, bien en deçà de la limite réglementaire canadienne fixée à 65 µg/L. En ce qui concerne les eaux souterraines, des concentrations supérieures à 24 µg/L ont été relevées en Europe et jusqu'à 4,7 µg/L en Amérique. Ces niveaux demeurent inférieurs à la limite maximale de 700 µg/L établie par l'Agence de protection de l'environnement (EPA) pour la protection de la santé **(Hammou,2022).**

9. Les effets toxiques de glyphosate

9.1. Effets du glyphosate sur la reproduction

L'exposition au glyphosate a été associée à des troubles de la reproduction chez l'humain et les animaux. Une étude en Ontario (Canada) a montré un lien entre l'usage de glyphosate par les pères et une hausse des risques de fausses couches et de naissances prématurées dans les familles agricoles. Un autre cas rapporté par l'Université de Californie concerne une athlète souffrant de menstruations anormales après s'être entraînée sur des pistes traitées au glyphosate **(Cox,2004).**

En laboratoire, le glyphosate a entraîné une baisse du nombre de spermatozoïdes chez les rats et une augmentation des anomalies spermatiques chez les lapins mâles, même à faibles doses. Des chercheurs de Texas Tech ont découvert que le Roundup (formulation contenant le glyphosate) réduisait fortement la production d'hormones

sexuelles dans des cellules de tumeurs testiculaires de souris, en bloquant le transport du cholestérol, élément clé de la synthèse hormonale. Enfin, une étude sur des lapines a révélé que l'exposition au glyphosate réduisait le poids des fœtus, quel que soit le niveau d'exposition **(Cox,2004).**

Les herbicides à base de glyphosate (GBHs) comptent parmi les pesticides les plus largement utilisés dans le monde, exposant potentiellement une large part de la population. Bien que certaines études réglementaires et rapports d'agences sanitaires concluent à l'absence de propriétés perturbatrices endocriniennes du glyphosate en tant que substance active, de nombreuses recherches in vivo et in vitro suggèrent le contraire. Ces travaux ont mis en évidence des altérations des voies hormonales, notamment au niveau de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique. Par ailleurs, les formulations commerciales de glyphosate se révèlent souvent plus toxiques que le glyphosate pur, suggérant un effet cumulatif des coformulants sur le système endocrinien et reproducteur. Cette mini-revue souligne ainsi l'importance de réévaluer les effets des GBHs sur la santé reproductive humaine dans une perspective réglementaire plus rigoureuse **(Milesi et *al*.,2021).**

Le glyphosate et son herbicide commercial Roundup, largement utilisés, peuvent contaminer les eaux de surface et provoquer un stress oxydatif chez les poissons, ainsi que des effets toxiques sur la reproduction chez les mammifères. Une étude menée sur des poissons-zèbres exposés pendant 21 jours à différentes concentrations a révélé qu'une dose élevée (10 mg/L) de glyphosate ou de Roundup réduisait la production d'œufs, augmentait la mortalité embryonnaire précoce et provoquait une éclosion prématurée. Ces effets semblent liés à une exposition pendant la gamétogenèse. Des analyses transcriptomiques ont montré des altérations dans l'expression de gènes liés à la stéroïdogenèse et au stress oxydatif. Ces résultats suggèrent une toxicité reproductive à fortes doses, impliquant une perturbation hormonale et un stress oxydatif comme mécanismes probables **(Uren et *al*.,2014).**

9.2. Effets néphrotoxiques du glyphosate

Le glyphosate est néphrotoxique selon la littérature. Les indicateurs souvent utilisés pour les lésions rénales humaines en cas d'intoxication au glyphosate sont la créatinine et l'urée plasmatique. Cette étude a examiné les effets hépatiques de l'herbicide Glyphosate-Biocarb® (tel qu'il est commercialisé au Brésil) chez des rats

Wistar. Les animaux ont reçu par voie orale de l'eau ou du glyphosate à des doses de 4,87, 48,7 ou 487 mg/kg tous les deux jours pendant 75 jours. Même à la plus faible dose, le traitement subchronique a entraîné une fuite des enzymes hépatiques intracellulaires, ALAT et ASAT, indiquant des dommages irréversibles aux hépatocytes. Une augmentation des cellules de Kupffer dans les sinusoïdes hépatiques ainsi qu'un important dépôt de fibres de réticuline, principalement constituées de collagène de type III, ont été observés. Ces résultats suggèrent que le Glyphosate-Biocarb® peut provoquer des altérations histologiques du foie et favoriser la fuite d'ASAT et d'ALAT vers le sérum dans des modèles expérimentaux **(Wunnapuk et *al.*, 2014).**

Cette étude a évalué les effets du glyphosate sur l'immunoglobuline M (IgM), le complément C3 (C3) et le lysozyme (LYZ) dans le rein de la carpe commune exposée à 52,08 ou 104,15 mg/L pendant 168 heures. Les résultats ont montré que l'expression des gènes IgM, C3 et LYZ était altérée par l'exposition au glyphosate. IgM et C3 ont d'abord augmenté à 24 h avant de diminuer, sauf pour C3 à forte dose, qui est resté élevé. Le lysozyme de type G n'a pas été affecté à 24 h, mais a augmenté à 72 h avant de diminuer à la fin du test, tandis que le lysozyme de type C a d'abord été surexprimé (24–72 h) avant de baisser à 168 h **(Ma et *al*.,2015).**

L'exposition au glyphosate a globalement réduit les niveaux d'IgM et de C3 et inhibé l'activité du LYZ dans les reins des carpes. De plus, elle a entraîné d'importants dommages histopathologies, notamment une vacuolisation du parenchyme rénal et un gonflement des tubules rénaux. Ces résultats suggèrent que le glyphosate provoque une immunotoxicité chez la carpe commune en supprimant l'expression d'IgM, C3 et LYZ, tout en causant des lésions rénales **(Ma et *al.*,2015).**

9.3. Effets neurotoxiques du glyphosate

Plusieurs études indiquent que l'exposition aux pesticides pourrait augmenter le risque de maladies neurodégénératives, notamment la maladie de Parkinson et d'Alzheimer, et accélérer Sau glyphosate pourrait induire des syndromes parkinsoniens **(Picque,2016).**

Un cas décrit un homme accidentellement aspergé de glyphosate, ayant développé des lésions cutanées six heures après l'incident, suivies un mois plus tard d'un syndrome parkinsonien symétrique, accompagné de troubles de la mémoire à

court terme. Un autre cas, signalé en 2011, concerne une femme ayant travaillé trois ans dans une usine de production de glyphosate et ayant développé la maladie de Parkinson après une exposition prolongée **(Picque,2016).**

Chez cet individu, la neurotoxicité du glyphosate s'est manifestée par une rigidité et des tremblements de repos affectant les quatre membres, sans altération de la mémoire à court terme **(Picque,2016).**

Des études antérieures suggèrent une possible association entre l'exposition au glyphosate, un herbicide largement utilisé, et le parkinsonisme, bien que son mécanisme d'action reste mal compris. Cette étude a analysé les effets neurotoxiques du glyphosate sur des cellules PC12 différenciées. Les résultats ont montré que le glyphosate réduit la viabilité cellulaire de manière dose- et temps-dépendante. De plus, il induit la mort cellulaire en activant les voies de l'autophagie et de l'apoptose. Fait intéressant, l'inactivation du gène Beclin-1 a atténué ces deux processus chez les cellules traitées au glyphosate, suggérant son rôle clé dans l'interaction entre autophagie et apoptose **(Gui et *al.*,2012).**

Une étude sur l'effet du glyphosate sur Caenorhabditis elegans (un petit nématode) a montré que cet herbicide induit une dégénérescence des neurones dopaminergiques. Ces résultats suggèrent un lien possible entre le glyphosate et la maladie de Parkinson **(Negga et *al.*, 2012)**

Le glyphosate réduirait l'absorption et le métabolisme du glutamate par les cellules gliales tout en augmentant sa libération dans la fente synaptique. Il inhibe les voies de l'aspartate aminotransférase (ASAT), de l'alanine aminotransférase (ALAT) et de la glutamine synthétase, ce qui limite l'absorption du glutamate et de ses métabolites par les astrocytes de l'hippocampe exposé. Cette accumulation excessive de glutamate extracellulaire entraîne une toxicité neuronale. En activant les récepteurs NMDA et les canaux calciques voltage-dépendants de type L-VDCC, le glutamate provoque un afflux massif de calcium dans les cellules pyramidales de l'hippocampe, induisant un stress oxydatif et la mort cellulaire **(Cattani et *al.*, 2014)**

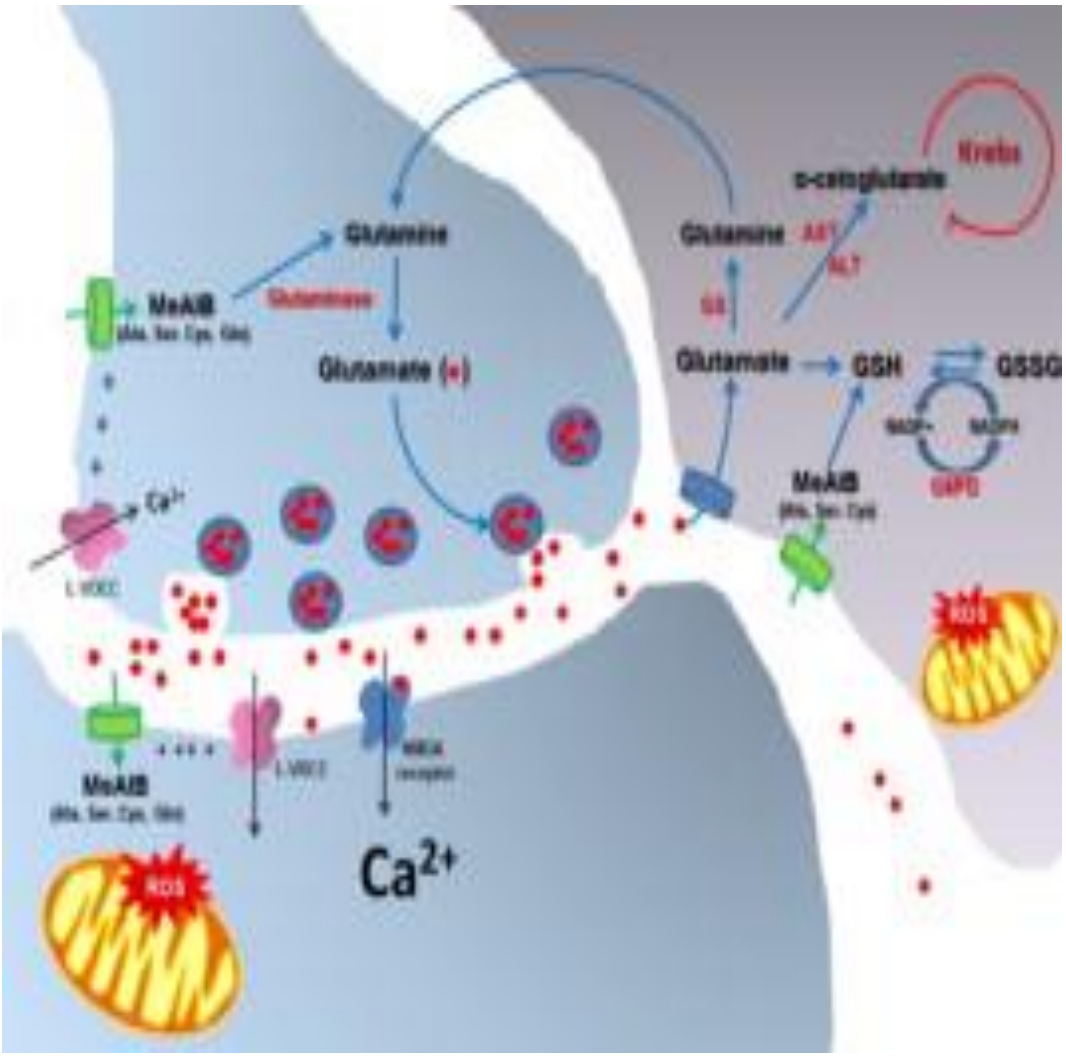


Figure 3 : Proposition du mécanisme de neurotoxicité du glyphosate dans l'hippocampe de rat **(Cattani et *al.*, 2014).**

9.4. Effets du glyphosate sur la mutation

Bien que le fabricant du glyphosate affirme disposer « d'un large éventail de tests » démontrant l'absence d'effets génotoxiques,80 plusieurs études ont mis en évidence un potentiel mutagène du glyphosate et de ses formulations commerciales. Par ailleurs, les produits contenant du glyphosate se révèlent être des mutagènes plus puissants que le glyphosate seul **(Bolognesi et *al.*,1997).**

Les études menées incluent les observations suivantes :

- Chez la mouche drosophile, les herbicides Roundup et Pondmaster (un herbicide aquatique à base de glyphosate et d'un tensioactif dont la composition est tenue secrète) ont entraîné une augmentation de la fréquence des mutations létales

récessives liées au sexe, visibles principalement chez les mâles. Une seule concentration a été testée dans cette étude **(kale et *al.*,1995).**

- Une étude sur les lymphocytes humains (un type de globule blanc) a révélé une augmentation des échanges de chromatides sœurs après une exposition à la plus faible dose testée de Roundup. Ces échanges, qui se produisent lors de la division cellulaire entre les membres d'une paire de chromosomes, résultent de mutations ponctuelles. Une autre étude réalisée en 1997 sur des lymphocytes humains a obtenu des résultats similaires avec le Roundup (aux deux doses testées) et avec le glyphosate (à toutes les doses sauf la plus faible) **(Vigfusson et Vyse, 1980).**
- Chez la bactérie Salmonella, le Roundup a montré une faible activité mutagène à deux concentrations. De plus, dans les cellules racinaires d'oignon, il a provoqué une augmentation des aberrations chromosomiques, également à deux concentrations **(Rank et *al*., 1993).**
- Chez des souris injectées avec du Roundup, une augmentation de la fréquence des adduits à l'ADN (liaison de molécules réactives au matériel génétique entraînant des mutations) a été observée dans le foie et les reins, et ce, à toutes les doses testées **(Peluso et *al.*,1998).**
- Une autre étude sur des souris injectées avec du glyphosate et du Roundup a révélé une augmentation des dommages chromosomiques et des lésions de l'ADN dans la moelle osseuse, le foie et les reins. Toutefois, une seule concentration a été testée dans cette étude **(Cox,2004).**

9.5. Effets cancérogénicité du glyphosate

La cancérogénicité du glyphosate demeure un sujet de débat important dans la littérature scientifique. Certains chercheurs affirment que, puisque sa génotoxicité a été rejetée, il ne pourrait pas induire de cancers par mutation génétique **(Williams et *al*., 2000 ; Kier et Kirkland, 2013).** Plusieurs études indiquent également que le glyphosate n'est pas cancérigène lorsqu'il est utilisé à des doses inférieures aux niveaux sans effet observé (NOAEL). Par exemple, aucune tumeur n'a été observée chez des rats exposés pendant deux ans à de l'eau contenant du glyphosate à des doses conformes au NOAEL **(Chruscielska et *al.*, 2000)**, bien que la fiabilité de cette étude ait été critiquée. Globalement, les données niant un effet cancérigène du glyphosate sont jugées fiables, et **(Greim et *al.*,2015)** concluent à l'absence de lien statistiquement significatif entre exposition au glyphosate et développement de cancer. Toutefois, ces

auteurs reconnaissent que des recherches complémentaires sont nécessaires pour exclure totalement tout risque.

À l'opposé, d'autres travaux rapportent des cas de cancers potentiels dans divers tissus (peau, sein, rein, intestin, foie, thyroïde) chez la souris **(Cox, 1995 ; George et *al.*, 2010).** Des études in vivo chez la souris et in vitro sur des cellules humaines montrent que le glyphosate peut favoriser la formation de tumeurs cutanées et la prolifération de cellules mammaires **(George et *al.*, 2010 ; Thongprakaisang et *al.*, 2013).** Dans une de ces études, une prolifération de cellules cancéreuses du sein induite par des hormones a été observée à des concentrations de glyphosate aussi faibles que 10^{-12} M — soit 600 fois inférieures à la limite européenne autorisée dans l'eau potable.

Enfin, en 2015, le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) a classé le glyphosate comme « probablement cancérigène pour l'homme » (groupe 2A), en se basant sur des données de l'EPA (États-Unis), la littérature récente et des rapports gouvernementaux **(Guyton et *al.*, 2015).** En revanche, l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) a conclu que le glyphosate est « peu susceptible d'être cancérigène », critiquant le fait que le CIRC n'ait pas pris en compte l'ensemble des études disponibles, tout en se déclarant ouverte à clarifier son évaluation.

9.6. Effet hépatotoxique de glyphosate

Des recherches récentes mettent en évidence les effets hépatotoxiques du glyphosate, même à faibles doses, chez différents modèles animaux.

L'étude de **(Fu et *al.*,2020)** a montré qu'une exposition à 10–40 mg/kg de glyphosate chez des porcelets n'altère pas la croissance mais entraîne une accumulation hépatique, un stress oxydatif (augmentation de MDA, H_2O_2, SOD, GSH-Px ; baisse de T-AOC et CAT) et l'activation partielle du récepteur nucléaire CAR. La voie Keap1-Nrf2, quant à elle, reste inchangée, et les gènes de détoxification ne sont pas significativement modulés, suggérant une réponse adaptative limitée mais présente.

Une étude complémentaire de **(Tang et *al.*,2017),** chez des rats, a révélé des lésions hépatiques, des altérations biochimiques et histologiques, un stress oxydatif marqué, ainsi qu'un déséquilibre ionique dans plusieurs organes. Les niveaux de cytokines pro-inflammatoires et de gènes liés à la stéroïdogenèse, l'apoptose et la signalisation cellulaire ont aussi été significativement modifiés.

De leur côté **(Larsen et *al.*, 2012)** ont observé, après administration de glyphosate dans l'eau potable à des doses faibles (jusqu'à 7 mg/L), une absence d'effets histopathologiques mais une élévation du glutathion (GSH) et de la GPx. Ces modifications suggèrent une activation des mécanismes antioxydants, bien que la portée toxicologique de cette réponse demeure incertaine.

Enfin, une autre étude de **(Fu et *al.*,2020)** confirme que le glyphosate active des voies hépatiques de détoxification partielle via le récepteur CAR, mais sans impact marqué sur les enzymes des phases I/II ou les transporteurs d'exportation des toxines, renforçant l'idée d'une réponse adaptative incomplète de l'organisme.

9.7. Effet perturbateur endocrinien du glyphosate

Plusieurs études suggèrent que le Roundup agit comme un perturbateur endocrinien en interférant avec le développement du système reproducteur. Il a notamment été observé que le glyphosate influence l'activité de l'aromatase, une enzyme clé impliquée dans la conversion des androgènes en œstrogènes **(Waryn, 2020).**

Au-delà de son rôle de conversion, l'aromatase est un facteur limitant essentiel dans la synthèse des œstrogènes, influençant de nombreuses fonctions physiologiques telles que la gamétogenèse féminine et masculine, la reproduction, la différenciation sexuelle et la croissance osseuse. L'impact du glyphosate et de ses formulations sur cette enzyme pourrait ainsi avoir de multiples répercussions, notamment sur la différenciation sexuelle et cellulaire, le métabolisme osseux et hépatique, la reproduction, la grossesse, le développement, le comportement, ainsi que sur le risque de maladies hormono-dépendantes comme le cancer du sein ou de la prostate **(Waryn, 2020).**

Par ailleurs, il a été démontré que le Roundup perturbe l'expression post-transcriptionnelle de la protéine StAR (Steroidogenic Acute Regulatory Protein), impliquée dans la régulation de la stéroïdogenèse, dans les cellules testiculaires de Leydig chez la souris. Cette perturbation a entraîné une réduction de la stéroïdogenèse pouvant atteindre 94 %, principalement en raison de l'inhibition de l'expression de la protéine StAR, ce qui a altéré la production de progestérone dans les cellules testiculaires de souris. Le mécanisme d'action du Roundup sur la stéroïdogenèse est illustré en figure **(Waryn, 2020).**

MATERIEL ET METHODES

Partie pratique

I. Matériel et méthodes

I.1. Lieu de l'étude

Les préparations des doses d'exposition sont réalisées au sein des laboratoires pédagogiques de la Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Université Cheikh Larbi Tébessi – Tébessa.

Le traitement des rats par les pesticides, et le prélèvement du sang ont été effectuée à l'animalerie de l'université de Tébessa.

Les dosages des paramètres biochimiques ont été réalisés au niveau d'un laboratoire des analyses médicales, Wilaya de Tébessa

I.2. Objectif de l'étude

En raison de la toxicité potentielle du glyphosate sur les organes tels que le foie et les reins, cette étude vise à évaluer ses effets sur les paramètres biochimiques chez des rats Wistar, à l'aide d'une méthode d'exposition par gavage.

I.3. Matériel

I.3.1. Matériel biologique

Les animaux utilisés sont des rats de souche Wistar, fournis par l'Institut Pasteur d'Alger (figure 4)

Ces animaux sont des femelles, dont les individus sont âgés de 4 à 6 semaines pesant entre 210-247g à leur arrivée, les rats ont été logés dans des cages en polyéthylène, grillagées, munies d'étiquettes mentionnant le nom du lot, le traitement subi ainsi que les dates des expérimentations menées. Ces cages sont tapissées d'une litière en copeaux de bois et nettoyées quotidiennement. Les rats ont aussi un accès libre à l'eau et à la nourriture.



Figure 4: Les rats Wistar femelles de l'Institut Pasteur d'Alger (photo personnel).

Les rats reçoivent un aliment standard provenant de l'ONAB, El- Kseur Bejaia, la composition de l'alimentation pour un kilogramme est présentée dans le tableau 03.

Tableau 3: Composition de l'alimentation pour 1 kilogramme d'aliment (ONAB)

Matière alimentaire	Quantité d'aliment en g\kg	Pourcentage (%)
Mais	620	62
Soja	260	26
Phosphate	16	1.6
Calcaire	09	0.9
Cellulose	10	1.0
Minéraux	10	1.0
Vitamines	10	1.0

I.3.2. Equipement de laboratoire et matériel chimique

La production de glyphosate était assurée par la société EPE ALPHYT SPA en Algérie. Cependant, dans le contexte de l'économie de marché, de nombreuses entreprises se sont spécialisées dans son importation. Aujourd'hui, on compte près de 27 produits phytosanitaires à base de glyphosate homologués et commercialisés en Algérie, largement adoptés par les agriculteurs **(Brahimi et Nadjeh, 2017).**

Dans la wilaya Tébessa la formulation commerciale de glyphosate la plus courante est le Tiller 410 SL (figure 05). Ce produit, développé et importé par le complexe Astra pour les engrais et pesticides agricoles « Astrachem » (Arabie Saoudite), renferme 48 % p/v de glyphosate sous forme de sel d'isopropylamine (IPA). Il est destiné au traitement des cultures de carottes pour lutter contre la cuscute, à la dose de 2,5 à 6,5 L/ha. Le Tiller 410 SL est un herbicide total, systémique et non sélectif, présenté sous forme de concentré liquide soluble dans l'eau.

Les produits utilisés pour effectuer les différentes analyses sont : l'eau distillée, des herbicides à base de glyphosate, La sciure de bois, croquettes pour l'alimentation, des réactifs de dosage (urée, créatinine, cholestérol, triglycérides, ASAT et ALAT)

Les matériels utilisés au cours de ce travail sont : les tubes héparines, sonde de nutrition vétérinaire, une aiguille de gavage à bout arrondi/bulbe de taille 18, 1 paire de gants, coton, lames de dissection, seringue de gavage 50 ML, biberons, 3 cages en polyéthylène, balance électronique, assiettes pour la nourriture des rats, un spectrophotomètre d'absorption moléculaire, des cuvettes, centrifugeuse.



Figure 5: Herbicide à base de glyphosate (Tiller)(photo personnel).

I.4. Méthodes

I.4.1. Lotissement et traitement

Les quinze rats sont répartis en 3 groupes de 5 animaux chacun. Les herbicides à tester ont été administrée quotidiennement par voie orale pendant 14 jours (figure 06). Pendant la période de traitement, les animaux sont observés de près, chaque jour pour des signes de toxicité. La température dans l'animalerie expérimentale est de 22 ° C (± 3 ° C). L'humidité est d'au moins 30% et de préférence ne pas dépasser 70%. La séquence d'éclairage étant de 12 heures de lumière et 12 heures d'obscurité.

Les groupes expérimentaux sont traités comme ce suit :

- **Lot N°01 :** lot témoin de 5 rats, les rats reçoivent l'eau de robinet uniquement.
- **Lot N°02 :** de 5 rats reçoivent 72 mg/kg/jour de glyphosate dissoute dans l'eau distillée.

- **Lot N°03 :** de 5 rats reçoivent 144 mg/kg/jour de glyphosate dissoute dans l'eau distillée.



Figure 6: Le gavage des rats (photo personnel).

I.4.2. Sacrifice et récupération de sang

Après 14 jours de traitement, Les échantillons du sang sont prélevés au cours de sacrifice des rats dans des tubes héparinés, puis, le plasma sont obtenus par l'utilisation d'une centrifugeuse courue à 2500 tour/minute pour un minimum de 15 minutes **(Figure 7)**



Figure 7: Le sacrifice des rats (photo personnel).

I.4.3. Dosage des paramètres biochimiques

Le dosage du cholestérol total, des triglycérides, de l'urée, de la créatinine, ainsi que les activités enzymatiques de l'ASAT et de l'ALAT ont été effectué à l'aide des réactifs Biomagreb, en suivant les protocoles recommandés par le fabricant.

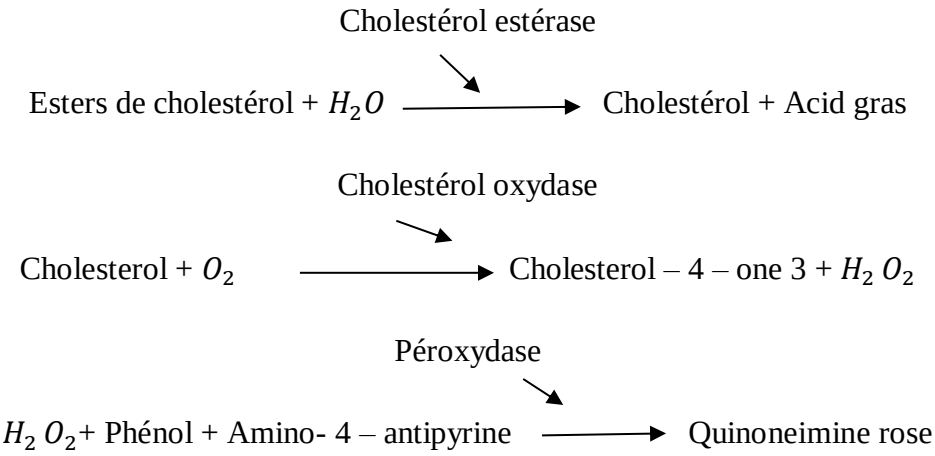
I.4.3.1. Dosage colorimétrique enzymatique des paramètres lipidiques

I.4.3.1.1. Dosage colorimétrique enzymatique du cholestérol

Le cholestérol est dosé selon la méthode décrite par **(Trinder et Ann ,1969).**

A. Principe de dosage

Les esters de cholestérol sont d'abord hydrolysés par la cholestérol estérase, libérant du cholestérol libre et des acides gras. Le cholestérol libre, y compris celui déjà présent, est ensuite oxydé par la cholestérol oxydase, produisant du cholestérol oxydé et du peroxyde d'hydrogène. En présence de peroxydase, ce peroxyde d'hydrogène réagit avec un chromogène (amino-4-phénazone/phénol), formant un composé coloré rouge.



B. Réactifs de dosage et leur préparation

Les réactifs de dosage sont préparés en mélangeant un réactif 2 avec n flacon de réactif tampon R1.

Tableau 4: Compositions chimiques et concentrations des réactifs de dosage de cholestérol.

	Composition	Concentration
Réactif 1 (Solution tampon)	Pipes pH 6.9	90 mmol/l
	Phénol	26 mmol/l
Réactif 2 (Enzymes)	Cholestérol oxydase	300 U/l1
	Peroxydase	250 U/l
	Cholestérol estérase	300 U/l
	Amino-4-antipyrine	0.4 mmol/l
Réactif 3 (Standard)	Standard Cholestérol	200 mg/dl 2 g/l 5.17 mmol/l

C. Protocole de dosage:

Réalisation de la réaction enzymatique

Préparation de 3 tubes à essai :

- **1ère tube** : le Blanc avec 1 ml de réactif de dosage de cholestérol et 10 µl d'eau distillée.

- **2ème tube** : le standard contient 1 ml de réactif de dosage de cholestérol et 10 µl de standard.
- **3ème tube** : l'échantillon contient 1ml de réactif de dosage de cholestérol + 10 µl de surnageant.

Tableau 5 : Mode opératoire de dosage de cholestérol.

	Blanc	Standard	Echantillon
Standard	--	10 µl	----------
Echantillon	--	--	10 µl
Solution de travail	1 ml	1 ml	1ml

- Après incubation à 37oc pendant 5 minutes, déplacer les contenues des tubes dans de cuvette de 1 cm de largeur.

- **Lecture spectrophotométrique des résultats**

- La lecture spectrophotométrique des résultats est réalisée à une longueur d'onde de 510 nm.
- Ajuster le spectrophotomètre à zéro avec le blanc.
- Lire les absorbances de standard et des échantillons.

- **Calcul des résultats :**

Le taux de cholestérol est calculé selon l'équation suivante :

$$Cholestérol = \frac{DO\ échantillon}{DO\ standard} \times\ n$$

Avec : n est la valeur de standard

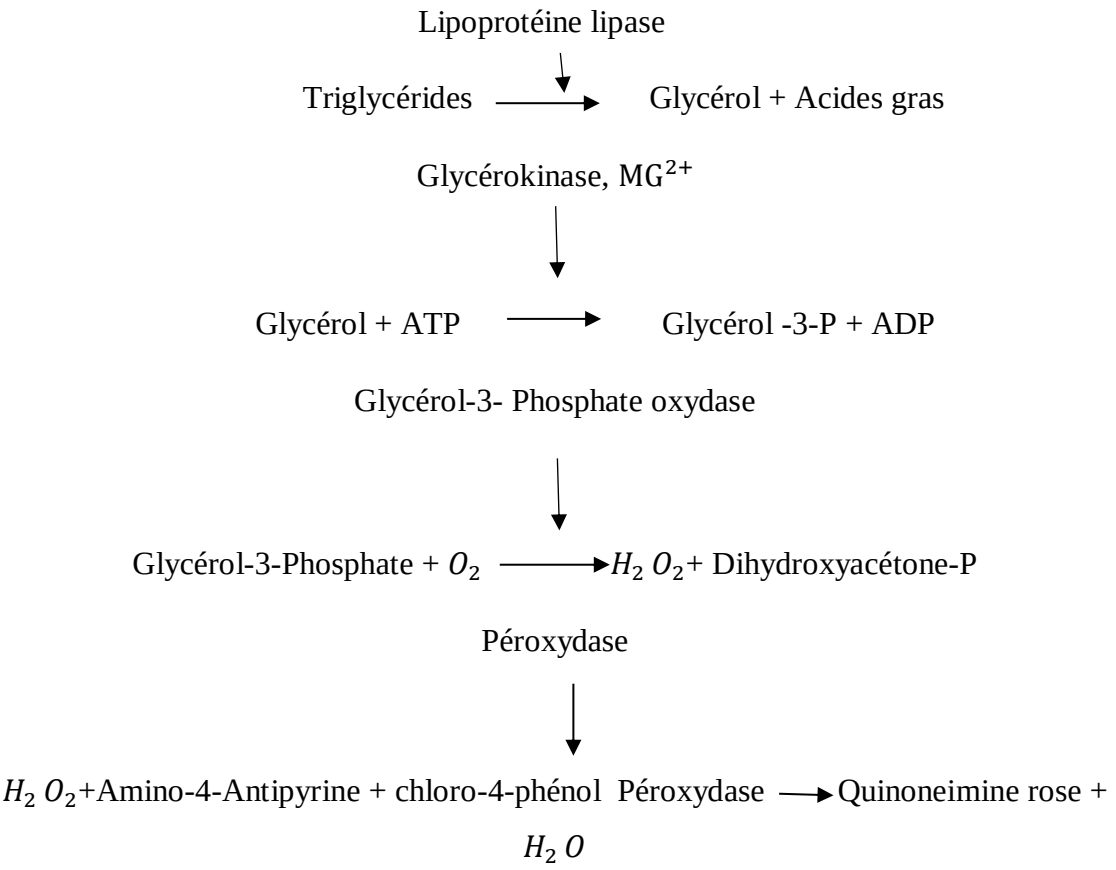
- n = 200 mg/dl
- n = 2 g/l
- n = 5, 17 mmol/l

I.4.3.1.2. Dosage colorimétrique enzymatique des triglycérides

Le taux des triglycérides est dosé selon la méthode décrite par **(Fossati et Principe,1983).**

A. Principe de dosage

Les triglycérides sont déterminés selon les réactions suivantes :



B. Réactifs de dosage et leur préparation

La préparation des réactifs de travail a été effectuée selon les instructions décrites dans le protocole technique fourni avec le kit d'analyse.

- Dissoudre le lyophilisat R2 (Tableau 06) avec un flacon de tampon R1.

Tableau 6 : Compositions chimiques et concentrations des réactifs de dosage de triglycérides.

	Composition	Concentration
Réactif 1 (Solution Tampon)	Tampon pipes pH 7,2	50 mmol/l
	Chloro-4-phénol	2 mmol/l
Réactif 2 (Enzymes)	Lipoprotéine lipase Glycérokinase	150000 U/l 800 U/l
	Glycérol 3-P-Oxydase	4000 U/l
	Peroxydase	440 U/l
	Amino-4-antipyrine ATP	0,7 mmol/l 0,3 mmol/l
Réactif (Standard)	Standard glycérol (en trioléine)	200 mg/dl 2 g/l 2,28 mmol/l

C. Protocole de dosage

- **Réalisation de la réaction enzymatique**

Préparation de 3 tubes à essai (Tableau 07) :

- 1ère tube: le Blanc avec 1 ml de réactif de dosage des triglycérides et 10 µl d'eau distillée.
- 2ème tube: le standard contient 1 ml de réactif de dosage des triglycérides et 10 µl de standard.
- 3ème tube: l'échantillon contient 1ml de réactif de dosage des triglycérides + 10 µl de surnageant .

Tableau 7: Mode opératoire de dosage des triglycérides.

	Blanc	Standard	Echantillon
Standard	--	10 µl	--
Echantillon	--	--	10 µl
Solution de travail	1 ml	1 ml	1 ml

- Après incubation à 37°c pendant 5 minutes, déplacer les contenues des tubes dans de cuvette de 1 cm de largeur.

- **Lecture spectrophotométrique des résultats**

- La lecture spectrophotométrique des résultats est réalisée à une longueur d'onde de 510 nm.

- Ajuster le spectrophotomètre à zéro avec le blanc.

- Lire les absorbances de standard et des échantillons.

- **Calcul des résultats**

Le taux des triglycérides est calculé selon l'équation suivante :

$$\boldsymbol{Triglycérides} = \frac{\boldsymbol{DO\ echantillon}}{\boldsymbol{DO\ standard}} \times \boldsymbol{n}$$

Avec : n est la valeur de standard

- n = 2 g/l
- n = 200 mg/dl
- n = 2.28 mmol/l

I.4.3.2. Dosage colorimétrique enzymatique des paramètres rénaux

I.4.3.2.1. Dosage colorimétrique enzymatique de l'urée

Le dosage de l'urée plasmatique est réalisé selon la méthode décrite par **Balleter et *al*., (1859) et Mac Key et *al*., (1927).**

A. Principe de dosage

Les ions ammonium réagissent avec le salicylate et l'hypochlorite de sodium pour former un composé de couleur verte, le dicarboxyl-indophénol. L'intensité de cette coloration est directement proportionnelle à la concentration en urée, conformément à la réaction suivante :

$$\text{Urée} + H_2O \xrightarrow{\textbf{Uréase}} 2NH_3 + CO_2$$

B. Préparation des réactifs

Les réactifs sont préparés conformément aux protocoles indiqués dans la fiche technique accompagnant le kit de dosage.

- Dissoudre de réactif R2 (tableau 08) avec le réactif R1.

- Compléter le contenu de R4 avec 90 ml d'eau distillée.

Tableau 8: Compositions chimiques et concentrations des réactifs de dosage de l'urée.

	Composition	Concentration
Réactif 1	Solution tampon	
Réactif 2	EDTA	2 mmol/l
	Salicylate de sodium	60 mmol/l
	Nitroprussiate de sodium	32 mmol/l
	Uréase	30000 U/l
	Phosphate pH 6.7	60 mmol/l
Réactif 3 (Standard)	Standard Urée	0.5 g/l 50 mg/dl 8.325 mmol/l
Réactif 4 (10 × concentré)	Hypochlorite de sodium	40 mmol/l
	Hydroxyde de sodium	150 mmol/l

C. Mode opératoire

Réalisation de la réaction enzymatique

Préparation de 3 tubes à essai (Tableau 09) :

- **1ère tube**: le Blanc avec 1ml de réactif de dosage de l'urée et 10 µl d'eau distillée.
- **2ème tube**: le standard contient 1ml de réactif de dosage de l'urée et 10 µl de l'urée.
- **3ème tube**: l'échantillon contient 1ml de réactif de dosage de l'urée + 10µl de surnageant .

Tableau 9: Mode opératoire de dosage de l'urée.

	Blanc	Standard	Echantillon
Standard	--	10 µl	--
Echantillon	--	--	10 µl
Solution de travail	1 ml	1 ml	1ml

- Mélanger, incuber 5 min. à 37° C ou 10 min. à 20-25°C.
- Ajouter ensuite : 1 ml de réactif R4 à chaque tube à essai.
- Après une incubation de 5 min, à 37°C ou 10 min à 20° - 25°C, déplacer les contenues des tubes dans de cuvette de 1 cm de largeur.

- **Lecture spectrophotométrique des résultats**

- La lecture spectrophotométrique des résultats est réalisée à une longueur d'onde de 590 nm.
- Ajuster le spectrophotomètre à zéro avec le blanc.
- Lire les absorbances de standard et des échantillons.

- **Calcul des résultats**

Le taux de l'urée est calculé selon l'équation suivante :

$$Urée = \frac{DO\ échantillon}{DO\ standard} \times\ n$$

Avec : n est la valeur de standard

n = 50 mg/dl

n = 0, 5 g/l

n = 8,325 mmol/l

I.4.3.2.2. Dosage colorimétrique de la créatinine

Le dosage de la créatinine plasmatique est réalisé selon la méthode décrite par Henry, (1984) et Larsen, (1927).

A. Principe

En milieu alcalin, la créatinine réagit avec l'acide picrique pour former un complexe coloré. La vitesse de formation de ce complexe est directement liée à la concentration de créatinine.

B. Préparation des réactifs

- Les réactifs de travail sont préparés selon les méthodes décrites dans la fiche technique fournie avec le coffret de dosage :
- Par le mélange des parts égaux de R1 avec R2 (tableau 10).

Tableau 10: Compositions chimiques et concentrations des réactifs de dosage de créatinine

	Composition	Concentration
Réactif 1	Hydroxyde de sodium	1.6 mmol/l
Réactif 2	Acide picrique	17.5 mmol/l
Réactif 3 (Standard)	Standard Créatinine	2 mg/dl 20 mg/l 176.8 µmol/l

C. Mode opératoire

- **Réalisation de la réaction colorimétrique**

- Préparation de 2 tubes à essai (Tableau 11) :

- **1ère tube** : le standard contient 1ml de réactif de dosage de créatinine et 100 µl de standard (Réactif 3)
- **2ème tube** : l'échantillon contient 1ml de réactif de dosage de créatinine + 100µl de plasma sanguin

Tableau 11*:* Mode opératoire de dosage de créatinine

	Standard	Echantillon
Standard	100 µl	--
Echantillon	--	100 µl
Solution de travail	1 ml	1ml

- **Lecture des absorbances**

- A une longueur d'onde 492 nm, le zéro du spectrophotomètre est ajusté par l'air ou l'eau distillée.

- Les absorbances des échantillons sont lit :

- Après 30 secondes : DO1.

-Après une minute : DO2.

- **Calcul des résultats**

Les résultats de créatinine sont calculés selon l'équation suivante :

$$Créatinine = \frac{\Delta DO\ échantillon}{\Delta DO\ standard} \times n$$

Avec : n est la valeur de standard

n = 2 mg/dl

n = 20 mg/l

n = 176.8 µmol/l

I.4.3.3. Le dosage des paramètres hépatiques

I.4.3.3.1. Dosage de l'activité enzymatique de l'ASAT

Le dosage de l'activité de l'ASAT est effectué selon les méthodes décrites par **(Bergmeyer*et al*., (1976, 1978) et l'IFCC, (1986).**

A. Principe de dosage

La réaction est initiée par addition de l'échantillon au réactif selon le schéma réactionnel suivant :

GOT

2 oxoglutarate + L-Aspartate ⟶ Glutamate + oxaloacetate

MDH

Oxaloacetate + NADH + H^+ ⟶ Malate + NAD^+

Le taux de diminution de la concentration en NADH est directement proportionnel à l'activité aspartate amino-transférase dans l'échantillon.

Remarque : MDH : Malate Déshydrogénase

B. Composition des réactifs

La composition chimique des réactifs de dosage de l'activité enzymatique de l'ASAT est présentée dans le (tableau 12).

Tableau 12: Compositions chimiques et concentrations des réactifs de dosage de l'ASAT

	Composition	Concentration
Réactif 1 (Solution tampon)	Tampon Tris pH 7.8 à 30°C L- aspartate	80 mmol/l 200 mmol/l
Réactif 2 (Substrat)	NADH LDH MDH Oxoglutarate	0,18 mmo/l 800 UI/l 600 UI/l 12 mmol/l

C. Mode opératoire

Le dosage de l'activité enzymatique de l'ASAT est effectué selon les étapes suivantes :

- Le substrat est reconstitué avec 3 ml de la solution tampon (tableau 13).

Tableau 13: Mode opératoire de dosage de ASAT.

Solution de travail	1 ml	1 ml
Echantillon	100 µl	300 µl

- Un tube contenant 1 ml de réactif préparé est incubé à une température ambiante .
- Un volume de 100 µl de l'échantillon sont ajoutés au contenu des tubes préparés précédemment.
- Les tubes sont incubés pendant une minute.
- Le spectrophotomètre est ensuite ajusté au zéro sur l'air ou l'eau distillée, à une longueur d'onde 340 nm.
- La diminution de la densité optique est mesurée toutes les minutes durant 3 min.
- Les résultats sont ensuite calculés selon l'équation suivante.

DO / min x 1750 = UI/l.

I.4.3.3.2. Dosage de l'activité enzymatique de l'ALAT

A. Principe

La détermination cinétique de l'activité ALAT est basée sur la méthode développée par **Wrobleski et Horder, (1980), et optimisée par Henry et *al.*, (1960) et Bergmeyeret et *al.*, (1980).**

La réaction est initiée par addition de l'échantillon au réactif selon le schéma réactionnel suivant :

GPT

2 oxoglutarate + L-Aspartate ⟶ Glutamate + oxaloacetate

LDH

Oxaloacetate + NADH + H+ ⟶ Malate + NAD+

La vitesse de diminution de la concentration en NADH est proportionnelle à l'activité de l'alanine aminotransférase présente dans l'échantillon.

Avec : LDH est la Lactate Déshydrogénase.

B. Composition des réactifs :

La composition chimique des réactifs de dosage de l'activité enzymatique de l'ALAT est présentée dans le (tableau)

Tableau 14: Compositions chimiques et concentrations des réactifs de dosage de l'ALAT.

	Composition	Concentration
Réactif 1 (Solution tampon)	Tampon Tris pH 7.5 à 30°C	100 mmol/l
	Alanine	500 mmol/l
Réactif 2 (Substrat)	NADH	0.18 mmo/l
	LDH	1200 U/l
	Oxoglutarate	15 mol/l

C. Mode opératoire

Le dosage de l'activité enzymatique de l'ALAT est réalisé selon les étapes suivantes :

- Le substrat est reconstitué avec 3 ml de la solution tampon (tableau 15).

Tableau 15 : Mode opératoire de dosage de l'ALAT.

Solution de travail	1 ml	3 ml
Echantillon	100 µl	300 µl

- Un tube contenant 1 ml de réactif préparé est incubé à une température ambiante
- Un volume de 100 µl de l'échantillon sont ajoutés au contenu des tubes préparés précédemment
- Les tubes sont incubés pendant une minute
- Le spectrophotomètre est ensuite ajusté au zéro sur l'air ou l'eau distillée, à une longueur d'onde 340 nm.
- La diminution de la densité optique est mesurée toutes les minutes durant 3 min.

- Les résultats sont ensuite calculés selon l'équation suivante

I.5. Etude statistique

Les résultats obtenus ont représenté par des histogrammes. Elles sont présentes sous forme (moyenne plus/moins Ecart type).

Les paramètres statistiques ont été calculés pour chaque groupe expérimental. Les données ont été soumises à une analyse de la variance (ANOVA) avec un niveau de risque fixé à $\alpha = 5$ %. Une différence est considérée comme significative lorsque le seuil de signification est inférieur à 5 %.

Les résultats des groupes traités ont été comparés au groupe témoin à l'aide du test de Dunnett, tandis que les comparaisons entre groupes traités ont été réalisées à l'aide du test de Tukey. L'ensemble des analyses statistiques a été effectué à l'aide du logiciel MINITAB version 19.01.

RESULTAT

I. Résultats

II.1. Comportement des rats et signes de toxicité

On a observé, chez les rats exposés, plusieurs signes cliniques évoquant un état de toxicité progressive. À partir de la deuxième semaine, une perte d'appétit marquée a été notée, accompagnée d'une diminution de la consommation alimentaire. Cette réduction de l'ingestion s'est traduite par un ralentissement du gain pondéral, voire une perte de poids significative chez certains sujets. Les animaux présentaient également des signes de fatigue, se manifestant par une réduction de l'activité spontanée et une tendance à rester immobiles dans un coin de la cage.

Des altérations visibles ont été relevées, nous avons remarqué des zones ulcérées et des boutons avec rougeurs sur la peau des souris, pouvant indiquer une réaction inflammatoire locale ou une irritation, une fièvre a été suspectée, bien qu'elle n'ait pas pu être mesurée directement. Ces observations suggèrent un impact systémique de la substance testée sur la santé globale des animaux.



Figure 8: Des zones ulcérées dans la peau des rats (photo personnel).



Figure 9 : Des boutons dans la peau des rats (photo personnel).

II.2. Effet des herbicides à base de glyphosate sur les paramètres lipidiques

II.2.1. Effet des herbicides à base de glyphosate sur le taux de cholestérol en g/l

Les taux de cholestérol chez les rats témoins et traités par les herbicides à base de glyphosate sont documentés dans la figure 10 Les valeurs sont exprimées en moyennes ± Écarte, n = 5.

L'étude statistique (Tableau 16) révèle : une augmentation de taux de cholestérol chez les rats traités par rapport aux témoins.

- Le test de Dunnett illustre que la différence est significative entre les témoins et les traités par la dose élevée du glyphosate avec un p=0.023, tandis que cette augmentation est non significative entre l'autre groupe traité par rapport aux témoins ($p \geq 0.05$).

- Le test de Tukey montre qu'il y a une augmentation non significative (p≥0 .05) chez les rats traités par la dose élevée par rapport aux traités par la dose faible du glyphosate.

Tableau 16: les seuils de signification de taux de cholestérol entre les différents groupes expérimentaux

	Témoin	Dose 1	Dose 2
Témoin		0.208	0.023*
Dose 1			0.421

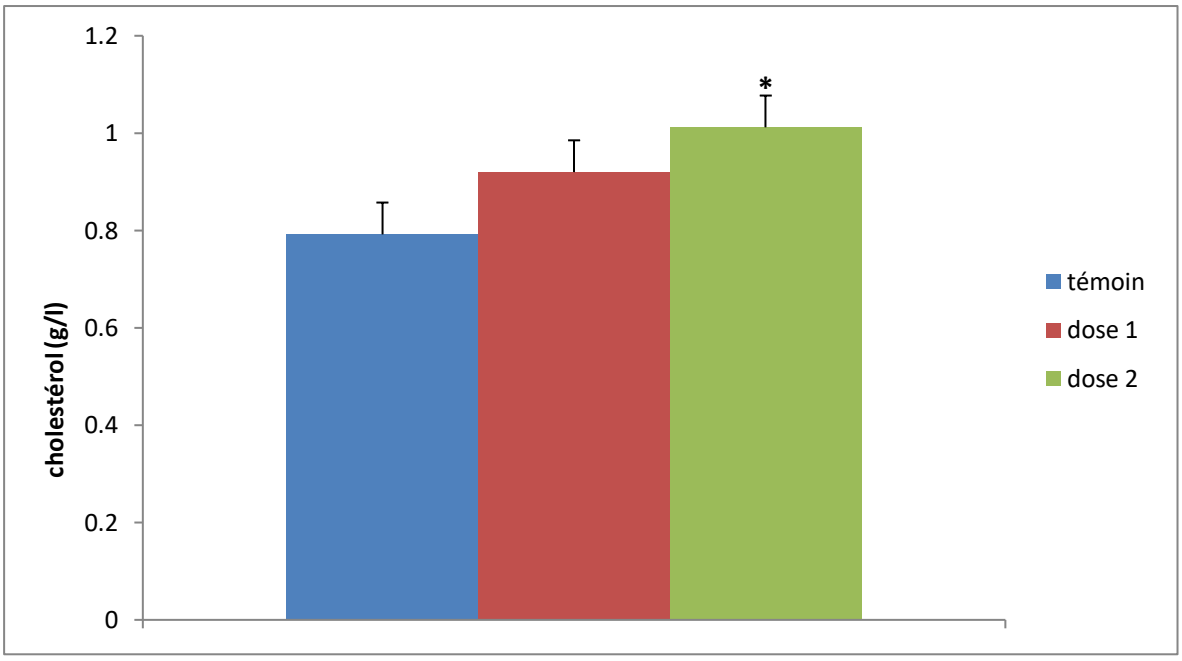


Figure 10 : évaluation de taux de cholestérol (g/l) chez les rats témoins et traités pendant 14 jours de traitement.

II.2.2. Effet des herbicides à base de glyphosate sur le taux de triglycérides en g/l

La figure 11 illustre les variations de taux de triglycérides en g/l chez les rats témoins et traités par les herbicides à base de glyphosate. Nous remarquons que le taux de triglycérides a augmenté chez les rats traités comparé à celui des témoins. L'étude

statistique illustre une augmentation non significative de taux de triglycérides chez les rats traités par rapport aux témoins (tableau 17).

- Le test de Dunnet illustre que la différence est non significative entre les témoins et les traités avec un p≥0.05.
- Le test de Tukey montre qu'il y a une augmentation non significative (p ≥0.05) chez les rats traités comme dose 1 et dose élevée.

Tableau 17: Les seuils de signification de taux de triglycérides entre les différents groupes expérimentaux.

	Témoin	Dose 1	Dose 2
Témoin		0.656	0.766
Dose 1			0.981

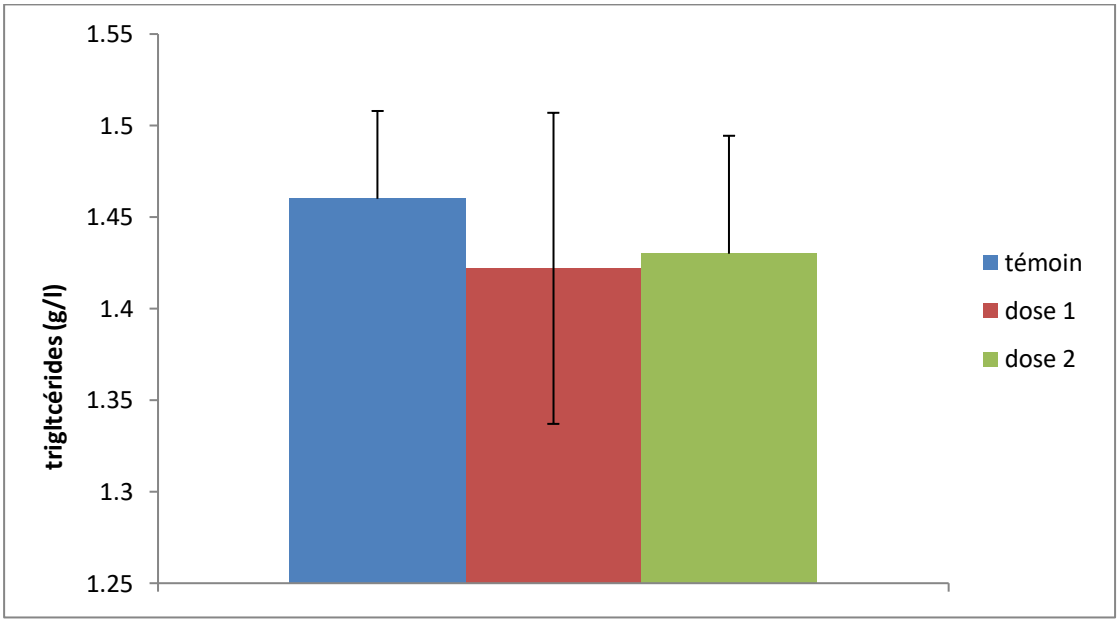


Figure 11: évaluation de taux de triglycérides chez les rats témoins et traités pendant 14 jours.

II.3. Effet des herbicides à base de glyphosate sur les paramètres rénaux

II.3.1. Effet des herbicides à base de glyphosate sur le taux l'urée

La figure 12 illustre les variations de taux de l'urée chez les rats témoins et traités par les herbicides à base de glyphosate. On a remarqué que le taux de l'urée a augmenté chez les rats traités comparé à celui des témoins.

- Le test de Dunnett illustre que la différence est très hautement significative entre les témoins et les traités par la dose élevée avec un *p*=0.000, tandis que cette augmentation est significative entre l'autre groupe traité par rapport aux témoins ($p \leq 0.05$)
- Le test de tukey montre qu'il y a une augmentation non significative ($p \geq 0.05$) chez les rats traités par la dose élevée par rapport les traités de la dose faible.

Tableau 18 : les seuils de signification de taux de l'urée entre les différents groupes expérimentaux

	Témoin	Dose 1	Dose 2
Témoin		0.034 *	0.000 ***
Dose			0.063

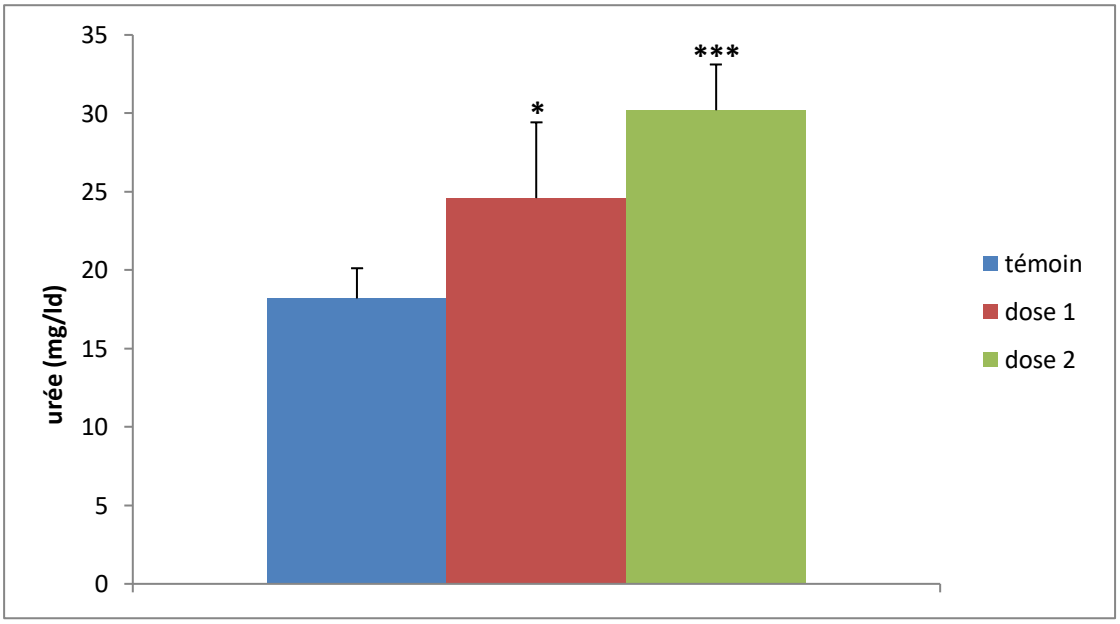


Figure 12: Evaluation de taux de l'urée chez les rats témoins et traités pendant 14 jours.

II.3.2. Effet des herbicides à base de glyphosate sur le taux de créatinine

La figure 13 illustre les variations de taux de créatinine chez les rats témoins et traités par les herbicides à base de glyphosate

On a remarqué que le taux de créatinine a augmenté chez les rats traités comparé à celui des témoins.

- Le test de Dunnett illustre que la différence est très hautement significative entre les témoins et les traités par la dose élevée avec un p=0.001, tandis que cette augmentation est significative entre l'autre groupe traité par rapport aux témoins ($p \leq 0.05$)
- Le test de tukey montre qu'il y a une augmentation non significative ($p \geq 0.05$) chez les rats traités par la dose élevée par rapport les traites du dose 1.

Tableau 19: les seuils de signification de taux de Créatinine entre les différents groupes expérimentaux.

	Témoin	Dose 1	Dose 2
Témoin		0.020 *	0.001 ***
Dose			0.242

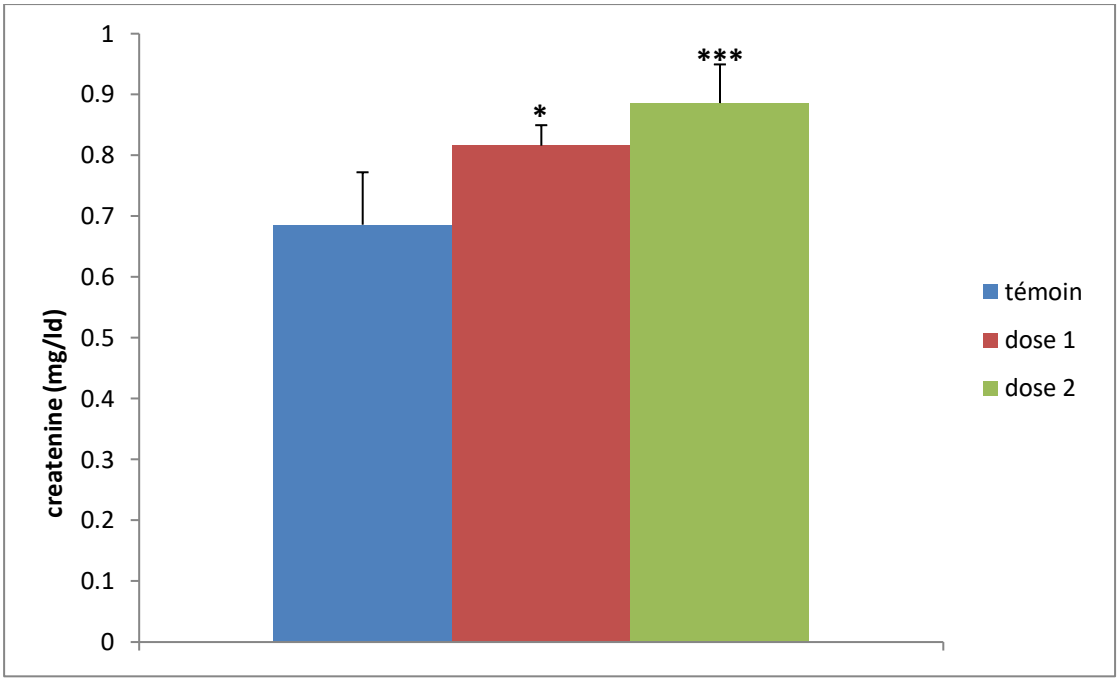


Figure 13 : Évaluation de taux de créatinine chez les rats témoins et traités pendant 14 jours.

II.4. Effet des herbicides à base de glyphosate sur les paramètres hépatiques

II.4.1. Effet des herbicides à base de glyphosate sur l'activité enzymatique de l'ASAT

Les activités enzymatiques de l'ASAT chez les rats témoins et traités par les herbicides à base de glyphosate sont documentées dans la figure 14. Les valeurs sont exprimées en moyennes ± Ecartype, n = 5.

L'étude statistique révèle : une augmentation de l'activité enzymatique de l'ASAT chez les rats traités par rapport aux témoins.

- Le test de Dunnett illustre que la différence est hautement significative entre les témoins et les traités par la dose élevée avec un p=0.003, tandis que cette augmentation est significative entre l'autre groupe traité par rapport aux témoins ($p \leq 0.05$)
- Le test de tukey montre qu'il y a une augmentation non significative ($p \geq 0.05$) chez les rats traités par la dose élevée par rapport les traites par la dose faible.

Tableau 20: les seuils de signification de taux de ASAT entre les différents groupes expérimentaux.

	Témoin	Dose 1	Dose 2
Témoin		0.044 *	0.003 **
Dose			0.292

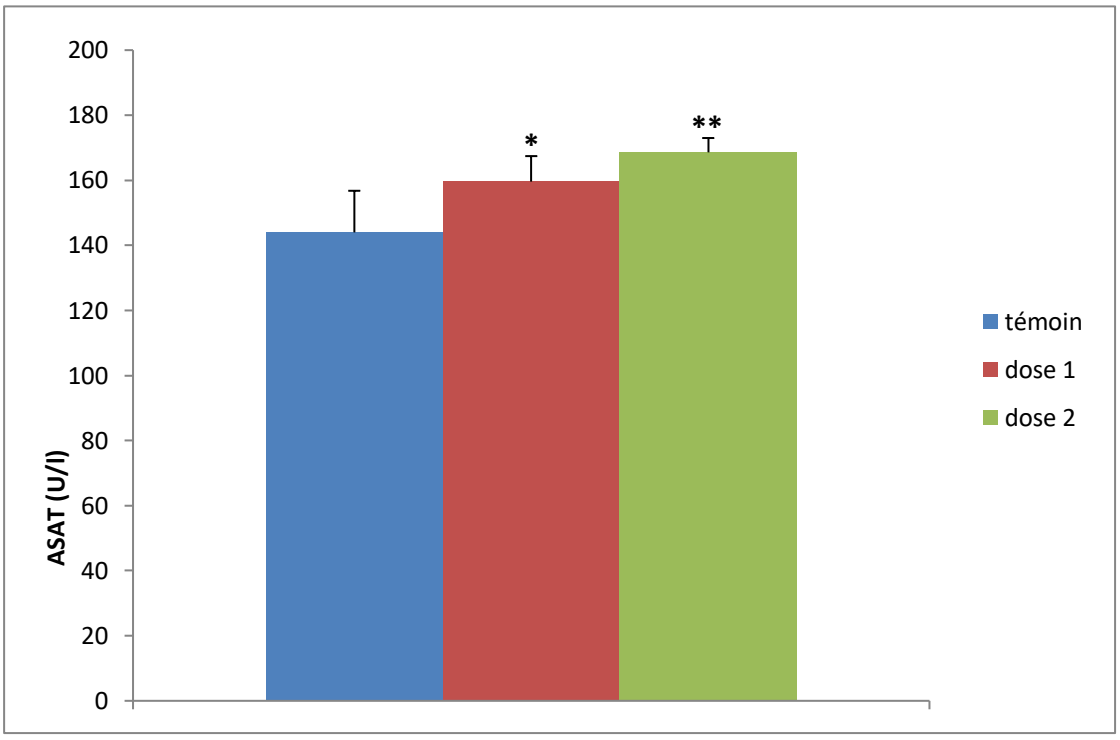


Figure 14: Effet des herbicides à base de glyphosate sur l'activité enzymatique de l'ASAT.

II.4.2. Effet des herbicides à base de glyphosate sur l'activité enzymatique de l'ALAT

Les activités enzymatiques de l'ALAT chez les rats témoins et traités par les herbicides à base de glyphosate sont documentés dans la figure 15 Les valeurs sont exprimées en moyennes ± Ecartype, n = 5.

L'étude statistique révèle illustre augmentation de l'activité enzymatique de l'ALAT chez les rats traités par rapport aux témoins, la différence est très hautement significative

- Le test de Dunnett illustre que la différence est très hautement significative entre les témoins et les traités par la dose élevée avec un *p*=0.000, tandis que cette augmentation est significative entre l'autre groupe traité par rapport aux témoins (p≤0.05)
- Le test de tukey montre qu'il y a une augmentation hautement significative (p ≤0.05) chez les rats traités par la dose élevée par rapport les traites du dose 1.

Tableau 21: les seuils de signification de taux d'ALAT entre les différents groupes expérimentaux

	Témoin	Dose 1	Dose 2
Témoin		0.009 *	0.000 ***
Dose			0.013

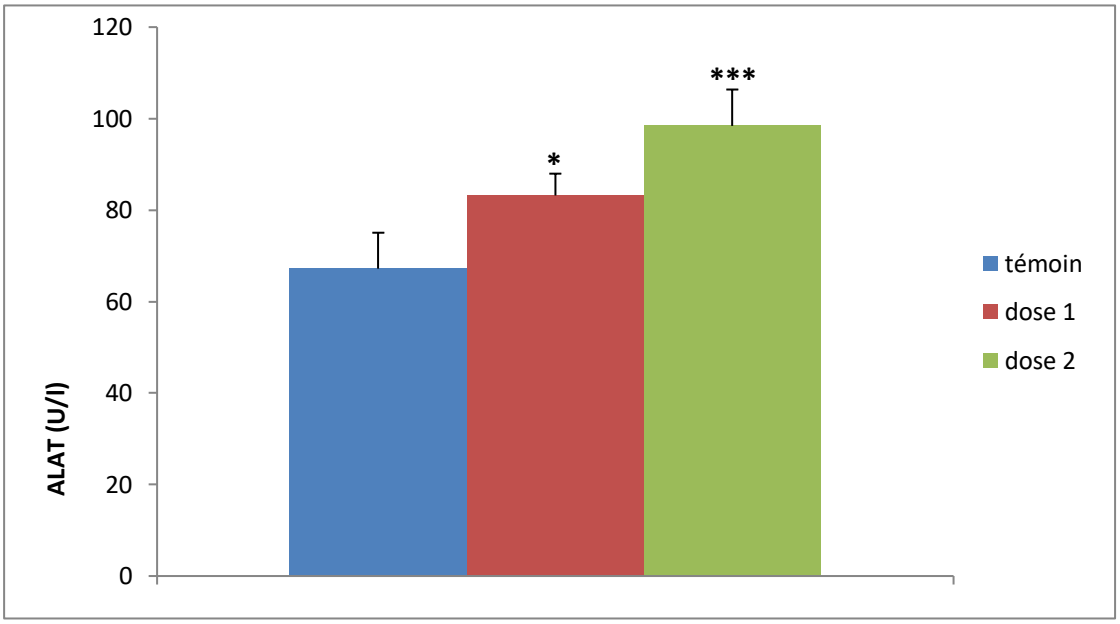


Figure : effet des herbicides à base de glyphosate sur l'activité enzymatique de l'ALAT.

Discussion

IV- Discussion

Les résultats de cette étude montrent une élévation du taux de cholestérol chez les groupes traités par rapport aux témoins. Ces résultats sont en accord avec ceux de **khozimy et *al*., (2017)** qui ont rapporté que l'herbicide induit des altérations hépatiques conduisant à une élévation du cholestérol sanguin chez le rat. De même**, Mesnage et *al*., (2015)** ont montré que même à faibles doses, les formulations commerciales à base de glyphosate peuvent perturber le métabolisme lipidique, en induisant un stress oxydatif et une inflammation hépatique.

Notre étude s'aligne également sur celle de **Cattani et *al*., (2014)**, qui ont observé une élévation du cholestérol total chez des rats exposés au glyphosate durant 15 jours, attribuée à une altération du métabolisme hépatique et à une induction de stress oxydatif. Ces auteurs ont rapporté une augmentation significative des biomarqueurs du stress oxydatif et une altération des enzymes de la fonction hépatique, ce qui corrobore le rôle du foie comme cible principale de la toxicité du glyphosate, par ailleurs **Beuret et *al*., (2005)** À ces données s'ajoute l'étude de de **Liz et *al*., (2013),** qui rapporte une induction marquée de stress oxydatif hépatique, accompagnée de perturbations enzymatiques et de dommages structuraux au foie chez des rats exposés au glyphosate. Ce stress oxydatif peut perturber les voies de régulation du cholestérol (par exemple via l'activation de la HMG-CoA réductase ou la baisse de l'expression des récepteurs LDL), contribuant ainsi à l'élévation des taux sériques observés dans notre étude.

Cependant, certains travaux montrent des résultats contrastés. Par exemple, **Bolognesi et *al*., (2009)** dans une méta-analyse des effets du glyphosate, soulignent que les effets sur les lipides sanguins varient fortement selon la dose, la durée et la formulation du produit utilisé (molécule seule vs formulation commerciale). Cela peut expliquer pourquoi notre étude n'a pas observé de différence significative entre les deux doses utilisées, malgré une tendance à la hausse.

Les résultats obtenus dans cette étude montrent une légère augmentation du taux de triglycérides chez les rats traités par rapport aux témoins. Ces résultats concordent partiellement avec ceux de **(Zaouani, 2010)** lorsque l'évaluation du métabolisme lipidique dans un contexte de toxicité aiguë a montré que l'administration du Proclaim n'a provoqué aucune altération significative des paramètres lipidiques chez le rat, et celle de **Smith et *al*., (2022)** qui ont observé des modifications significatives du profil

lipidique, caractérisées par une diminution des triglycérides, du cholestérol total et des LDL-cholestérol, ainsi qu'une surexpression des gènes hépatiques impliqués dans le métabolisme lipidique, notamment ceux associés à la lipogenèse de novo chez les souris exposé au glyphosate , et aussi l'étude de **(Jerald et *al.*, 2016)** qui ont trouvé le glyphosate altère les paramètres lipidique tel que le triglycéride après 28 jours de l'exposition sur les poissons .

En revanche **Mesnage et *al.*, (2017)** ont montré que l'exposition au glyphosate sur le long terme chez le rat induit une altération du profil lipidique, notamment une augmentation significative des triglycérides. Ils attribuent ces effets à une modulation des voies hépatiques liées à la stéatose, et **El-Shenawy, (2009)** a rapporté une élévation significative des triglycérides dans le plasma des rats traités par des doses relativement élevées de glyphosate, accompagnée d'une élévation des marqueurs de cytolyse hépatique (ASAT, ALAT), ce qui pourrait appuyer l'hypothèse d'une origine hépatotoxique de la perturbation lipidique.

Cependant **Bokreta et *al.*, 2021 et Saleh, 1998** dans un modèle de traitement ont observé une diminution de triglycérides ce qui est en accord avec les résultats obtenus avec la dose faible.

Les résultats montrent une augmentation de taux d'urée chez les rats traités au glyphosate, surtout à la dose élevée par rapport aux témoins. D'après **Cempel, (2004),** l'urée et la créatinine sont des indicateurs clés de la fonction rénale et de l'efficacité de la filtration glomérulaire. Nos résultats sont en accord avec l'étude de **Zaouani, (2010)** qui a observé une augmentation significative de l'urée chez des rats après administration de Proclaim pendant 28 jours, Selon **Bokreta et *al.*, (2021),** l'administration quotidienne de 4 mg/kg d'un pesticide pendant 21 jours a entraîné un dysfonctionnement rénal chez les lapins traités, comme en témoigne une augmentation significative ($p < 0,05$) des taux d'acide urique par rapport au groupe témoin, et même **Mesnage et *al.*, (2015)** ont trouvé que même à faibles doses, les formulations commerciales de glyphosate modifiaient les biomarqueurs rénaux, suggérant une toxicité chronique pouvant altérer le métabolisme de l'urée, et selon **Larsen et *al.*, (2012**), une exposition orale au glyphosate entraîne une augmentation du taux d'urée dans le sang et contribue à une dysfonction rénale chez le rat similaire à notre résultat.

Concernant le taux de créatinine, les résultats de notre étude ont révélé une augmentation significative du taux de ce paramètre sérique chez les rats exposés aux herbicides à base de glyphosate, en comparaison avec les témoins.

Nos résultats sont en cohérence avec plusieurs études antérieures ayant mis en évidence la toxicité rénale du glyphosate et de ses formulations commerciales. Dans l'étude de **Mesnage et *al*., (2015**), une exposition chronique à une dose très faible de Roundup (0,1 ppb, soit 4 ng/kg/j) a induit des modifications transcriptomiques significatives dans les reins de rats, affectant plus de 4400 gènes, notamment ceux impliqués dans la respiration cellulaire, le métabolisme mitochondrial et le stress oxydatif. Les auteurs rapportent également des signes biochimiques clairs de dysfonction rénale, confirmés par la diminution de la clairance de la créatinine et par des lésions histopathologiques. Cela renforce l'idée que même de très faibles doses environnementales de glyphosate peuvent induire un stress rénal chronique et des altérations fonctionnelles, visibles à travers des marqueurs comme la créatinine.

De même, l'étude de **Séralini et *al*., (2014**) a montré que l'exposition chronique à un maïs OGM tolérant au Roundup (NK603), qu'il ait été pulvérisé ou non avec l'herbicide, ainsi que l'exposition directe au Roundup dans l'eau de boisson, provoquait une détérioration progressive des fonctions rénales et hépatiques. Les auteurs ont rapporté des perturbations importantes des paramètres biochimiques urinaires, notamment une augmentation de l'urée et une diminution de la clairance de la créatinine, signes caractéristiques de néphropathie chronique. Nos résultats sur le taux de créatinine s'inscrivent donc dans la même dynamique et confirment que les effets rénaux délétères du glyphosate sont observables même sur une durée relativement courte. Il est également pertinent de souligner que le glyphosate agit par différents mécanismes de toxicité, incluant le stress oxydatif, la perturbation des voies de signalisation calcique et la désorganisation mitochondriale, comme rapporté dans d'autres études. L'activation de protéines kinases (MAPK, PKC), la diminution des niveaux de glutathion réduit (GSH), et l'accumulation de produits de peroxydation lipidique (TBARS) contribuent à une nécrose cellulaire, particulièrement au niveau des cellules tubulaires rénales.

Dans cette étude, un panel de biomarqueurs de lésions rénales a été évalué pour déterminer leur aptitude à détecter une lésion et un dysfonctionnement rénaux aigus. Le

modèle d'intoxication au Roundup® impliquait l'administration orale de glyphosate à des rats à des doses de 250, 500, 1 200 et 2 500 mg/kg. Les profils de biomarqueurs urinaires et plasmatiques ont été étudiés 8, 24 et 48 heures après l'administration. Les biomarqueurs ont été quantifiés par concentration absolue, par normalisation à la créatinine urinaire et par calcul du taux d'excrétion. Les performances diagnostiques de chaque méthode pour prédire une lésion rénale aiguë ont été comparées. L'analyse ROC (Receiver Operating Characteristics) des biomarqueurs sélectionnés a montré que seule la molécule de lésion rénale urinaire-1 (KIM-1) prédisait le mieux les modifications histologiques à 8 heures (meilleur seuil > 0,00029 g/ml). La créatinine plasmatique a obtenu de meilleurs résultats que les autres biomarqueurs à 24 h (meilleur seuil > 0,21 mg/dl). Le KIM-1 urinaire était le meilleur biomarqueur précoce de lésion rénale dans ce modèle de néphrotoxicité induite par le glyphosate **(Wunnapuk et *al.*, 2014).**

Dans cette étude, des modifications des biomarqueurs et de l'histologie rénale ont été analysées chez des rats exposés à des doses sublétales de Roundup®, dans le but d'identifier des biomarqueurs capables de détecter précocement les lésions rénales. Les performances des biomarqueurs inclus dans le panel approuvé par la FDA américaine et proposé par le PSTC ont été évaluées. Ce panel comprend le marqueur fonctionnel classique de la fonction rénale (pCr), ainsi que plusieurs autres biomarqueurs tels que l'uKIM-1 et l'uCys-C. Aucune corrélation nette n'a été observée entre l'intensité des lésions rénales et les concentrations des biomarqueurs plasmatiques ou urinaires, suggérant que les variations de ces biomarqueurs ne reflètent pas directement l'étendue des dommages cellulaires rénaux. Toutefois, l'uKIM-1 et la pCys-C semblent prometteurs pour la détection précoce des lésions histologiques aiguës du rein (AKI), avant l'élévation du pCr. Des altérations histologiques liées à la toxicité du Roundup® ont déjà été décrites dans des études antérieures **(Sribanditmongkol et *al.*, 2012 ; Williams et *al.*, 2000).**

Cette étude montre que le glyphosate altère la réponse immunitaire et provoque des lésions rénales chez le carpe commun, en diminuant les niveaux d'IgM, de C3 et l'activité du lysozyme, tout en causant des dommages histopathologiques aux reins **(Ma et *al.*,2015).**

Les résultats obtenus dans notre étude montrent que l'exposition aux herbicides à base de glyphosate entraîne une élévation significative des activités des transaminases hépatiques ASAT et ALAT chez les rats traités. Ces enzymes sont des marqueurs biochimiques classiques de cytolyse hépatique, reflétant une atteinte des hépatocytes. Cette perturbation enzymatique traduit un dysfonctionnement hépatique lié à la toxicité du glyphosate, probablement par des mécanismes impliquant le stress oxydatif, l'inflammation ou la perturbation des membranes cellulaires. Ces observations sont en parfaite cohérence avec une série d'études antérieures ayant évalué l'impact d'autres pesticides sur les paramètres hépatiques et les biomarqueurs biochimiques.

L'étude **d'Abd-Elhady et Abou-Elghar, (2013)** a rapporté une élévation marquée de l'ASAT, de l'ALAT, chez des rats traités par l'abamectine. La toxicité observée y était plus prononcée lors d'expositions prolongées, ce qui met en évidence un effet cumulatif dans le temps, parallèle à notre propre étude où la durée d'exposition au glyphosate a probablement contribué à l'intensité des perturbations hépatiques.

De même, **Khaldoun-Oularbi et *al.*, (2013)** ont confirmé l'augmentation des transaminases associée à des lésions histopathologiques hépatiques, telles que la dégénérescence hépatocytaire et l'infiltration leucocytaire, après exposition à l'abamectine. Ces données confortent nos propres observations et suggèrent que différentes classes de pesticides partagent des mécanismes hépatotoxiques similaires.

Les poissons exposés au diazinon, **Al-Otaibi et *al.*, (2018)** ont observé une élévation significative de l'ALAT et de l'ASAT, accompagnée de modifications histologiques du foie. Cela démontre que ces enzymes hépatiques sont des biomarqueurs sensibles et universels, applicables à divers modèles animaux et à de multiples pesticides, renforçant la pertinence de leur usage dans notre étude.

Une autre confirmation vient de l'étude de **Jestadi et *al.*, (2014**), qui rapporte une hausse significative de l'ASAT, ALAT et ALP après une courte exposition à de faibles doses d'atrazine. Cette donnée souligne que la toxicité hépatique peut se manifester précocement, même en l'absence d'exposition prolongée, ce qui rejoint nos propres résultats où une cytolyse hépatique s'est produite malgré une durée limitée d'exposition.

De plus, l'étude de **Kartheek et David, (2018),** portant sur le fipronil, montre une hausse dose-dépendante des transaminases et des lésions hépatiques, semblables à celles observées dans notre expérience. Cela appuie l'hypothèse d'un mécanisme toxique commun à plusieurs pesticides, impliquant principalement le stress oxydatif, déjà bien documenté dans la littérature.

L'étude de Les altérations les plus marquées observées dans les groupes traités par le glyphosate concernaient le foie, avec une élévation des activités enzymatiques de l'ALAT et de l'ASAT. Ces modifications s'accompagnaient d'une infiltration cellulaire, de nombreux signes de dégénérescence nucléaire, de nécrose focale, d'un cytoplasme raréfié, d'une désorganisation des organites cellulaires ainsi que d'un dépôt de gouttelettes lipidiques. Une augmentation des fibres collagènes et du nombre de cellules mastocytaires a également été constatée **(Saleh, 1998).**

L'étude de **Rjeibi et *al*., (2016)** menée sur le deltaméthrine va dans le même sens : elle décrit une augmentation significative de l'ALAT et de l'ASAT, accompagnée d'un stress oxydatif mesurable, confirmant la vulnérabilité du foie face aux xénobiotiques et le rôle central des transaminases comme témoins de cytotoxicité.

Et dans l'étude de **Benedetti et *al*., (2004**) Les résultats ont révélé, dès la plus faible dose, une fuite des enzymes hépatiques ALT et AST dans le sérum, indiquant des dommages irréversibles aux hépatocytes. De plus, une augmentation des cellules de Kupffer et une accumulation importante de fibres de réticuline (principalement du collagène de type III) ont été observées dans le foie.

Par ailleurs, **Assia et *al*., (2020)** ont démontré que l'exposition à un fongicide entraîne non seulement une élévation des transaminases, mais également un déséquilibre métabolique (hyperglycémie, hyperlipidémie), ce qui corrobore la perturbation systémique induite par les produits phytosanitaires observée dans notre travail.

Enfin, l'article de **(Cavusoglu, 2011)** et al est particulièrement intéressant puisqu'il met directement en évidence l'effet hépatotoxique du glyphosate, en cohérence avec nos résultats, tout en soulignant un effet protecteur du Ginkgo biloba contre ces dommages. Ce constat ouvre des perspectives intéressantes en matière de

prévention ou atténuation de la toxicité du glyphosate par l'usage d'antioxydants naturels.

En conclusion, les données de notre étude s'intègrent dans un corpus scientifique convergent qui démontre que l'exposition au glyphosate, comme à d'autres pesticides, entraîne une hépatotoxicité manifeste, mesurable par l'augmentation des transaminases hépatiques. La convergence des données biochimiques, histologiques et toxicologiques renforce la validité des enzymes ASAT et ALAT comme indicateurs sensibles et précoces de toxicité hépatique induite par les pesticides.

Conclusions et perspectives

Conclusion Générale et perspectives

L'objectif de ce travail était d'étudier les effets d'un herbicide à base de glyphosate sur quelques paramètres biochimiques chez le rat. Les résultats obtenus montrent que l'exposition au glyphosate, surtout à forte dose, entraîne des altérations marquées au niveau des fonctions rénale et hépatique.

Chez les rats exposés, on observe une augmentation des taux d'urée et de créatinine, traduisant une altération du fonctionnement rénal. Le foie est également touché, comme en témoigne l'élévation des enzymes ASAT et ALAT, témoignant d'une atteinte hépatocellulaire. Ces perturbations sont plus accentuées chez les animaux ayant reçu la dose la plus élevée.

Sur le plan lipidique, seul le cholestérol a été modifié, avec une hausse observée à forte dose. En revanche, les triglycérides restent stables quel que soit le niveau d'exposition, ce qui suggère un effet plus ciblé ou limité sur le métabolisme des lipides.

Ces observations indiquent que le glyphosate peut avoir un impact biologique mesurable, même à des doses modérées, affectant en particulier les organes de détoxication. Pour confirmer et approfondir ces résultats, des études complémentaires, incluant des analyses histologiques et des marqueurs de stress oxydatif, seraient nécessaires.

En conclusion, ce travail met en lumière les risques potentiels liés à l'exposition au glyphosate et souligne l'importance de mieux encadrer son usage afin de limiter ses effets nocifs sur la santé animale et potentiellement humaine.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Abd-Elhady, H. K., & Abou-Elghar, G. E. (2013). Abamectin induced biochemical and histopathological changes in the albino rat, Rattus norvegicus. Journal of Plant Protection Research, 53(3).

2. Agbohessi, P., & Toko, I. I. (2021). Effets toxiques des herbicides à base du glyphosate sur les poissons et autres animaux aquatiques : approche bibliographique. International Journal of Biological and Chemical Sciences, 15(6), 2693-2694.

3. Alavanja, M. C., Hoppin, J. A., & Kamel, F. (2004). Health effects of chronic pesticide exposure: cancer and neurotoxicity. Annual Review of Public Health, 25(1), 155-197.

4. Al-Otaibi, A. M., Al-Balawi, H. F. A., Ahmad, Z., & Suliman, E. M. (2018). Toxicity bioassay and sub-lethal effects of diazinon on blood profile and histology of liver, gills and kidney of catfish, Clarias gariepinus. Brazilian Journal of Biology, 79(2), 326-336.

5. Amatrop C. G. (2000). Les herbicides.agroecologie.cirad.fr/2007/docs/1015714804.ppl

6. Assia, T., Soumaya, B., Chérif, A., Salah, B. M. (2020). Study of the subacute toxicity of a fungicide on rabbits (Batna region). Journal of Advanced Pharmacy Education & Research| Apr-Jun, 10(2), 104-109.

7. Baćmaga, M., Wyszkowska, J., & Kucharski, J. (2024). Environmental implication of herbicide use.

8. Balleter, W.G., Bushaman, C.S., Tidwell, P.W., Anal. Chim. 33,59 Berthelot, M.P.E., Report Chim. Appl. 284 (1859) ; Mac Key, E.M., Rackeyll, J. Clin. Invest, J. Clin.Invest. 4, 295 (1927).

9. Battaglin, W. A., Meyer, M. T., Kuivila, K. M., & Dietze, J. E. (2014). Glyphosate and its degradation product AMPA occur frequently and widely in U.S. soils, surface water, groundwater, and precipitation. Journal of the American Water Resources Association, 50(2), 275–290.

10. Benbrook, C. M. (2016). Trends in glyphosate herbicide use in the United States and globally. Environmental Sciences Europe, 28(1), 1-15. https://doi.org/10.1186/s12302-016-0070-0.

11. Benedetti AL, Vituri C de L, Trentin AG, Domingues MA, Alvarez-Silva M. (2004). The eff ects of sub-chronic exposure of Wistar rats to the herbicide Glyphosate-Biocarb. Toxicol Lett. 153(2): 227–232.

12. Bergmeyer H. Schaibe and Walefeld. Clin. Chem. 24 58 - 73 (1978); Bergmeyer and Horder Clin. Chem. Acta 105 147 F (1980) ; Henry R, J, et al,, Am J clin Path (1960), 34, 381-398.

13. Bergmeyer H; Bower and Cols. Clin. Chim Acta 70, (1976) ; Bergmeyer H et Wahiegeld Clin. Chem 24, 58 (1978) ; IFCC, Méthod for L-Aspartate aminotransferase, J Clin Chem. Clou Biachem (1986) 24. P497-510.

14. Beuret, C. J., Zirulnik, F., Gimenez, M. S. (2005). Effect of the herbicide glyphosate on liver lipoperoxidation in pregnant rats and their fetuses. Reproductive Toxicology, 19(4), 501–504. https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2004.10.010.

15. Bokreta, S., Hassina, KO, Amine, FM, Makhlouf, C., & Nacira, DZ (2021). Effets protecteurs de l'huile essentielle de Thymus vulgaris contre la toxicité rénale et cérébraleinduite par un pesticide chez les lapins mâles. Journal académique égyptien des sciencesbiologiques, D. Histologie et histochimie, 13 (1), 79-95.

16. Bolognesi, C., Bonatti, S., Degan, P., Gallerani, E., Peluso, M., Rabboni, R., ... & Abbondandolo, A. (1997). Genotoxic activity of glyphosate and its technical formulation Roundup. Journal of Agricultural and food chemistry, 45(5), 1957-1962.

17. Bolognesi, C., Carrasquilla, G., Volpi, S., Solomon, K. R., & Marshall, E. J. P. (2009). Biomonitoring of genotoxic risk in agricultural workers from five Colombian regions: association to occupational exposure to glyphosate. Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A, 72(15-16), 986-997.

18. Bradberry S. M., Proudfoot A. T., Vale J. A. (2004). Glyphosate poisoning. Toxicological reviews. 23(3): 160-161.

19. Bradberry, S. M., Proudfoot, A. T., & Vale, J. A. (2004). Glyphosate poisoning. Toxicological reviews, 23, 159-167.

20. Brahimi H., Nadjeh A. (2017). Enquête sur l'utilisation du glyphosate dans quelques Wilaya d'Algérie. Mémoire de Master II en Sciences Agronomiques. Université de Boumerdès. P 13.

21. Brewster, D. W., Warren, J., & Hopkins II, W. E. (1991). Metabolism of glyphosate in Sprague-Dawley rats: tissue distribution, identification, and quantitation of glyphosate-derived materials following a single oral dose. Fundamental and applied toxicology, 17(1), 43-51.

22. Calvet R., Barriuso E., Bedos C., Benott P., CharnayH M-P et Coquet Y. (2005).Les pesticides dans le sol : Conséquences agronomiques et environnementales.Ed.France Agricole, Paris. 637 p.

23. Cattani, D., Cavalli, V. L. D. L. O., Rieg, C. E. H., Domingues, J. T., Dal-Cim, T., Tasca, C. I., ... & Zamoner, A. (2014). Mechanisms underlying the neurotoxicity induced by glyphosate-based herbicide in immature rat hippocampus: involvement of glutamate excitotoxicity. Toxicology, 320, 34-45.

24. Cattani, D., de Liz Oliveira Cavalli, V. L., Heinz Rieg, C. E., Domingues, J. T., Dal-Cim, T., Tasca, C. I., … & Zamoner, A. (2014). Mechanisms underlying the neurotoxicity induced by glyphosate-based herbicide in immature rat hippocampus: involvement of glutamate excitotoxicity. Toxicology, 320, 34–45. https://doi.org/10.1016/j.tox.2014.03.001

25. Çavuşoğlu, K., Yapar, K., Oruc, E., & Yalçın, E. (2011). Protective effect of Ginkgo biloba L. leaf extract against glyphosate toxicity in Swiss albino mice. Journal of medicinal food, 14(10), 1263-1272.

26. Chafik.N. (2002).Contribution à l'étude du comportement de l'herbicidetriflusulfuronméthyld dans le sol et dans les milieux aquatiques :

étude de la photodégradation enmilieux aqueux. Préparation et étude de nouvelles formulations à libération contrôlée. Thèse (docteur de l'université HASSAN II Maroc). Chapitre 2,pp.10-31.terme. Forum « le sol un patrimoine menacé ?». Paris France), 297-303.

27. Chandran C. S., Thomas S., Unni M. R. (2019). Pesticides: Classification, detection, and degradation. In Organic Farming. Springer, Cham. P 71.

28. Chruscielska, D., Gromadzka-Ostrowska, J., Dobrzyńska, M., Szprengier-Juszkiewicz, T., & Szymczak, W. (2000). Glyphosate toxicity in rats. Polish Journal of Veterinary Sciences, 3(2), 45–52.

29. Cox, C. (1995). Glyphosate, Part 1: Toxicology. Journal of Pesticide Reform, 15(3), 14–20.

30. Cox, C. (1998). Glyphosate (roundup). Journal of pesticide reform, 18(3), 3-17.

31. Cox, C. (2004). Herbicide factsheet: glyphosate. Journal of Pesticide Reform, 24, 07-08.

32. Devine, M. D., Duke, S. O., & Fedtke, C. (1993). Physiology of herbicide action. PTR Prentice Hall.

33. Devine, M., Duke, S. O., & Fedtke, C. (1992). Physiology of Herbicide Action).

34. Dill, G. (2005). Glyphosate-resistant crops: history, status and future. Pest Management Science, 61(3), 219-224.

35. Dinis-Oliveira, R. J., Duarte, J. A., Sánchez-Navarro, A., Remião, F., Bastos, M. L., & Carvalho, F. (2008).

36. Dinis-Oliveira, R. J., Duarte, J. A., Sánchez-Navarro, A., Remião, F., Bastos, M. L., & Carvalho, F. (2008). Paraquat poisonings: Mechanisms of lung toxicity, clinical features, and treatment. Critical Reviews in Toxicology, 38 (1), 13-71.

37. Duke, S. O., & Dayan, F. E. (2018). Herbicides. eLS, 1-9.

38. Duke, S. O., & Powles, S. B. (2008). Glyphosate : a once-in-a-century herbicide. Pest Management Science, 64(4), 319–325. https://doi.org/10.1002/ps.1518

39. Duke, S. O., & Powles, S. B. (2008). Glyphosate: a once-in-a-century herbicide. Pest Management Science, 64(4), 319–325. https://doi.org/10.1002/ps.1518

40. Edelahid.M.C. (2004).Contribution à l'étude de dégradation un situ des pesticides par procédés d'oxydation avancés faisant intervenir le fer. Application aux herbicides phénylurées. Thèse (docteur de l'Université de Marne la Vallée). Chapitre 1, 22-25.

41. El-Shenawy, N. S. (2009).Oxidative stress responses of rats exposed to Roundup and its active ingredient glyphosate. Environmental Toxicology and Pharmacology, 28(3), 379–385.

42. European Food Safety Authority (EFSA). (2015). Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance glyphosate. EFSA Journal, 13(11), 4302. https://doi.org/10.2903/j.efsa.2015.4302

43. Fdil F. (2004)Etude de la biodégradation des herbicideschlorophenoxyalcanoiques par des procédés photochimiques et électrochimiques, applications environnementales. Thèse de Doctorat Université de Marne-La-Vallée (France). Chapitre 1, pp. 8-25.

44. Forouzesh, S., Zand, E., Baghestani, M. A., Soufizadeh, S., & Khayami, M. M. (2014). Herbicide classification: a comparative analysis of different classification systems. Weed Research, 54(2), 109-120.

45. Fossati P., Prencipe I., Clin. Chem. 28, 2077 (1982); Young D., Pestaner L., Clin. Chem., 21,5 (1975).

46. Franz, J. E., Mao, M. K., & Sikorski, J. A. (1997). Glyphosate : A unique global herbicide. American Chemical Society.

47. Fu, H., Qiu, S., Yao, X., Gao, F., Tan, P., Teng, T., & Shi, B. (2020). Toxicity of glyphosate in feed for weanling piglets and the mechanism of glyphosate detoxification by the liver nuclear receptor CAR/PXR pathway. Journal of Hazardous Materials, 387, 121707. https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2019.121707

48. García, G. R., Burns, C. J., Shore, R. H., Spivak, M., & Panemangalore, M. (2018). Endocrine-disrupting effects of triazine herbicides: A review of epidemiological and mechanistic studies. Toxicology and Applied Pharmacology, 342, 108-120.

49. George, J., Prasad, S., Mahmood, Z., & Shukla, Y. (2010). Studies on glyphosate-induced carcinogenicity in mouse skin: A proteomic approach. Journal of Proteomics, 73(5), 951–964. https://doi.org/10.1016/j.jprot.2009.10.008.

50. Giesy, J. P., Dobson, S., & Solomon, K. R. (2000). Ecotoxicological risk assessment for Roundup® herbicide. Reviews of Environmental Contamination and Toxicology, 167, 35–120.

51. Gilden, R. C., Huffling, K., & Sattler, B. (2010). Pesticides and health risks. Journal of Obstetric, Gynecologic & Neonatal Nursing, 39(1), 103-110.

52. Greim, H., Saltmiras, D., Mostert, V., & Strupp, C. (2015). Evaluation of carcinogenic potential of the herbicide glyphosate, drawing on tumor incidence data from fourteen chronic/carcinogenicity rodent studies. Critical Reviews in Toxicology, 45(3), 185–208. https://doi.org/10.3109/10408444.2014.1003423

53. Grossbard, E., & Atkinson, D. (1985). The Herbicide Glyphosate. Butterworths.

54. Gui, Y. X., Fan, X. N., Wang, H. M., & Wang, G. (2012). Glyphosate induced cell death through apoptotic and autophagic mechanisms. Neurotoxicology and teratology, 34(3), 344-349.

55. Guyton, K. Z., Loomis, D., Grosse, Y., El Ghissassi, F., Benbrahim-Tallaa, L., Guha, N., ... & Straif, K. (2015). Carcinogenicity of tetrachlorvinphos, parathion, malathion, diazinon, and glyphosate. The Lancet Oncology, 16(5), 490–491. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)70134-8.

56. Gwatidzo, V. O., Chipomho, J., & Parwada, C. (2023). Understanding mechanisms of herbicide selectivity in agro-ecosystems: A review. Advanced Chemicobiology Research, 79-88.

57. HAMMOU, A. (2022). Etude de la toxicité développementale du glyphosate au niveau central et périphérique chez la souris. Thèse de doctorat en Physiologie Animale-Toxicologie et Santé UNIVERSITE SULTAN MOULAY SLIMANE 1.15-17.

58. Hasaneen, M. N. (Ed.). (2012). Herbicides: Properties, synthesis and control of weeds. BoD–Books on Demand. 249-250

59. He, B., Hu, Y., Wang, W., Yan, W., & Ye, Y. (2022). The progress towards novel herbicide modes of action and targeted herbicide development. Agronomy, 12(11), 2792.

60. Henry J.B., Clinical Diagnosis and management 17th édition, Sauders Publisher 1984. Larsen K., Clin. Chim. Acta 66, 209 (1972).

61. Jerald FF, Saradhamani N, ManishKumar B,Prabhu CMF. 2016. Toxic effects of herbicide glyphosate Hijack (41%) on biochemical parameters of freshwater fish, Catla catla (HAM). World J. Pharm.Pharm. Sci., 5(7): 1928-1937. DOI:10.20959/wjpps20167-7271.

62. Jestadi, D. B., Phaniendra, A., Babji, U., Srinu, T., Shanmuganathan, B., Periyasamy, L. (2014). Effects of Short Term Exposure of Atrazine on the Liver and Kidney of Normal and Diabetic Rats, 2014,1-7.

63. Kale, P. G., Petty Jr, B. T., Walker, S., Ford, J. B., Dehkordi, N., Tarasia, S., ... & Sohni, Y. R. (1995). Mutagenicity testing of nine herbicides and pesticides currently used in agriculture. Environmental and Molecular Mutagenesis, 25(2), 148-153.

64. Kartheek, R. M., David, M. (2018). Assessment of fipronil toxicity on wistar rats: A hepatotoxic perspective. Toxicology Reports, 5, 448–456.

65. Khaldoun-Oularbi, H., Richeval, C., Djenas, N., Lhermitte, M., Humbert, L., & Baz, A. (2013). Effect of sub-acute exposure to abamectin “insecticide” on liver rats (Rattus norvegicus). In Annales de toxicologie analytique (Vol. 25, No. 2, pp. 63-70). EDP Sciences.

66. Khozimy, A. M., Ramadan, M. F., Shaldam, H. A., & Aly, T. A. (2017). Effect of Storage Temperature on Degradation of Two Herbicides and Their Sub-Acute Toxicity on Albino Rats. Journal of Applied Plant Protection Suez Canal University, 6(1).

67. Kier, L. D., & Kirkland, D. J. (2013). Review of genotoxicity studies of glyphosate and glyphosate-based formulations. Critical Reviews in Toxicology, 43(4), 283–315. https://doi.org/10.3109/10408444.2013.770820

68. Knuuttila, P., Knuuttila, H., Nishida, T., Enzell, C. R., Åkeson, Å., & Lundquist, G. (1979). The crystal and molecular structure of N-(phosphonomethyl) glycine (glyphosate). Acta Chemica Scandinavica, 33, 623-626.

69. Kwiatkowska, M., Jarosiewicz, P., & Bukowska, B. (2014). Glyphosate and its formulations—Toxicity, occupational and environmental exposure. *Molecular and Cellular Biochemistry, 383*(1-2), 187-198.

70. Larsen, K., Najle, R., Lifschitz, A., and Virkel, G. (2012). Effects of sublethal exposure of rats to the herbicide glyphosate in drinking water: glutathione transferase enzyme activities, levels of reduced glutathione and lipid peroxidation in liver, kidneys and small intestine. Environ. Toxicol. Pharmacol. 34, 811–818. doi: 10.1016/j.etap.2012.09.005.

71. Liz Oliveira Cavalli, V. L., et al. (2013). Roundup disrupts male reproductive functions by triggering calcium-mediated cell death in rat testis and Sertoli cells. Free Radical Biology and Medicine, 65, 335–346.

72. Ma, J., Bu, Y., & Li, X. (2015). Immunological and histopathological responses of the kidney of common carp (Cyprinus carpio L.) sublethally exposed to glyphosate. Environmental toxicology and pharmacology, 39(1), 1-8.

73. Mallory-Smith, C. A., & Retzinger Jr, E. J. (2003). Revised classification of herbicides by site of action for weed resistance management strategies. Weed Technology, 17(3), 605-619.

74. Marc J. (2004). Effets toxiques d'herbicides à base de glyphosate sur la régulation du cycle cellulaire et le développement précoce en utilisant

l'embryon d'oursin. Thèse de doctorat en Biologie. Université de Rennes 1. P 31-32.

75. Marc J. (2004). Effets toxiques d'herbicides à base de glyphosate sur la régulation du cycle cellulaire et le développement précoce en utilisant l'embryon d'oursin. Thèse de doctorat en Biologie. Université de Rennes 1. P 22-23.

76. Martinez, M. A., Rodríguez, J. L., Lopez-Torres, B., Martínez, M., Martínez-Larrañaga, M. R., Maximiliano, J. E., ... & Ares, I. (2020). Use of human neuroblastoma SH-SY5Y cells to evaluate glyphosate-induced effects on oxidative stress, neuronal development and cell death signaling pathways. Environment international, 135, 105414.

77. Mensink, H., & Janssen, P. (1994). Environmental Health Criteria 159. World Health Organization, Geneva.

78. Mesnage, R., & Antoniou, M. N. (2017). Facts and fallacies in the debate on glyphosate toxicity. Frontiers in public health, 5, 298193.

79. Mesnage, R., & Antoniou, M. N. (2017). Facts and fallacies in the debate on glyphosate toxicity. Frontiers in Public Health, 5, 316. https://doi.org/10.3389/fpubh.2017.00316.

80. Mesnage, R., Arno, M., Costanzo, M., Malatesta, M., Séralini, G. E., & Antoniou, M. N. (2015). Transcriptome profile analysis reflects rat liver and kidney damage following chronic ultra-low dose Roundup exposure. Environmental Health, 14(1), 70. https://doi.org/10.1186/s12940-015-0056-1.

81. Mesnage, R., Bernay, B., & Séralini, G. E. (2013). Ethoxylated adjuvants of glyphosate-based herbicides are active principles of human cell toxicity. Toxicology, 313(2-3), 122-128.

82. Mesnage, R., Defarge, N., De Vendômois, J. S., & Séralini, G. E. (2015). Potential toxic effects of glyphosate and its commercial formulations below regulatory limits. Food and Chemical Toxicology, 84, 133-153.

83. Mesnage, R., Defarge, N., Spiroux de Vendômois, J., & Séralini, G.-E. (2015). Potential toxic effects of glyphosate and its commercial formulations below regulatory limits. Food and Chemical Toxicology, 84, 133–153. https://doi.org/10.1016/j.fct.2015.08.012.

84. Mesnage, R., Renney, G., Séralini, G. E., Ward, M., & Antoniou, M. N. (2017). Multiomics reveal non-alcoholic fatty liver disease in rats following chronic exposure to an ultra-low dose of Roundup herbicide. Scientific reports, 7(1), 39328.

85. Milesi, M. M., Lorenz, V., Durando, M., Rossetti, M. F., & Varayoud, J. (2021). Glyphosate herbicide : reproductive outcomes and multigenerational effects. Frontiers in endocrinology, 12, 672532.

86. Nandula, V. K. (Ed.). (2010). Glyphosate resistance in crops and weeds: history, development, and management. John Wiley & Sons.

87. Negga, R., Stuart, J. A., Machen, M. L., Salva, J., Lizek, A. J., Richardson, S. J., ... & Fitsanakis, V. A. (2012). Exposure to glyphosate-and/or Mn/Zn-ethylene-bis-dithiocarbamate-containing pesticides leads to degeneration of γ-aminobutyric acid and dopamine neurons in Caenorhabditis elegans. Neurotoxicity research, 21, 281-290.

88. Osman, K. A., Salama, A. K., Salama, M. S., & Albakary, A. S. (2016). Oxidative stress and pharmacokinetics of pendimethalin in female rats. J Clin Toxicol, 6(330), 2161-0495.

89. Owagboriaye, F. O., Dedeke, G. A., Ademolu, K. O., Olujimi, O. O., Ashidi, J. S., & Adeyinka, 159 A. A. (2017). Reproductive toxicity of Roundup herbicide exposure in male albino rat. Experimental and Toxicologic Pathology, 69(7), 461–468. https://doi.org/10.1016/j.etp.2017.04.007.

90. Pelletier .F.,(1992). Impact de différentes pratiques culturales sur la persistance de l'herbicide atrazine et sur la biomasse microbienne du sol. Mémoire INRS-Eau (Québec). Chapitre 1(6-18) et chapitre 2,pp. 30-36.

91. Peluso, M., Munnia, A., Bolognesi, C., & Parodi, S. (1998). 32P-postlabeling detection of DNA adducts in mice treated with the herbicide roundup. Environmental and molecular mutagenesis, 31(1), 55-59.

92. Picque A. (2016). Évaluation des impacts du glyphosate sur la santé humaine. Thèse de doctorat en Pharmacie. Université de Picardie Jules Verne. P 22-23.

93. Picque A. (2016). Évaluation des impacts du glyphosate sur la santé humaine. Thèse de doctorat en Pharmacie. Université de Picardie Jules Verne. P 37-38.

94. Picque A. (2016). Évaluation des impacts du glyphosate sur la santé humaine. Thèse de doctorat en Pharmacie. Université de Picardie Jules Verne. P 44-45

95. PONTAL PG,. (2000) : Herbicides. Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Toxicologie-Pathologie professionnelle, 16-059-D-30,10 p.

96. Powles, S. B., & Yu, Q. (2010). Evolution in action: plants resistant to herbicides. Annual Review of Plant Biology, 61, 317–347. https://doi.org/10.1146/annurev-arplant-042809-112119

97. Rainaud, P. L. (2013). Evaluation des risques à long terme des herbicides à base de glyphosate sur la santé humaine (Doctoral dissertation).

98. RANA, S. S., & KRISHI, C. H. P. (2020). Herbicide formulation and their use. Herbicide. American Chemical Society.

99. Rank, J., Jensen, A. G., Skov, B., Pedersen, L. H., & Jensen, K. (1993). Genotoxicity testing of the herbicide Roundup and its active ingredient glyphosate isopropylamine using the mouse bone marrow micronucleus test, Salmonella mutagenicity test, and Allium anaphase-telophase test. Mutation Research/Genetic Toxicology, 300(1), 29-36.

100. Rjeibi, I., Saad, A. B., Hfaiedh, N. (2016). Oxidative damage and hepatotoxicity associated with deltamethrin in rats: The protective effects of Amaranthus spinosus seed extract. Biomedicine & Pharmacotherapy, 84, 853–860

101. Roberts, D. M., & Buckley, N. A. (2007). Pharmacokinetic considerations in clinical toxicology: clinical applications. Clinical pharmacokinetics, 46, 897-939.

102. Romano, M. A., Romano, R. M., Bernardi, M. M., Furtado, P. V., & Oliveira, C. A. (2010). Prepubertal exposure to commercial formulation of the herbicide glyphosate alters testosterone levels and testicular morphology. Archives of Toxicology, 84(4), 309–317. https://doi.org/10.1007/s00204-009-0494-z.

103. Saleh A.; Sakr Z., Al-Sahaf O., Bahareth O. and Sarhan , (1998): «Toxicity of pyrethroid insecticide Tetramethrine in albino rats: Hematological and biochemical effects». J. EgyptGerm., Soc, Zool, Vol, 25, pp: 35-52

104. Saleh, S. M., Elghareeb, T. A., Ahmed, M. A., Mohamed, I. A., & Ezz El-Din, H. A. (2018). Hepato-morpholoy and biochemical studies on the liver of albino rats after exposure to glyphosate-Roundup®. The Journal of Basic and Applied Zoology, 79, 1-11.

105. Séralini, G.-E., Clair, E., Mesnage, R., Gress, S., Defarge, N., Malatesta, M., Hennequin, D., & de Vendômois, J. S. (2014). Republished study: Long-term toxicity of a Roundup herbicide and a Roundup-tolerant genetically modified maize. Environmental Sciences Europe, 26(1), 14. https://doi.org/10.1186/s12302-014-0014.

106. Shaner, D. L. (2014).Herbicide safety and resistance management.Weed Science, 62 (3),604-613.

107. Singh B., Singh K. (2016). Microbial degradation of herbicides. Critical reviews in microbiology, 42(2): 1.

108. Smith, L., Martin, C., Naimi, S., Engelmann, B., Lasserre, F., Polizzi, A., ... & Ellero-Simatos, S. (2022, November). Effets d'une exposition alimentaire, périnatale et chronique alimentaire, à des doses réglementaires de

glyphosate sur l'axe microbiote intestinal-intestin-foie. In 13ème congrès annuel de la Société Francophone de Santé et Environnement.

109. Sribanditmongkol, P., Jutavijittum, P., Pongraveevongsa, P., Wunnapuk, K., & Durongkadech, P. (2012). Pathological and toxicological findings in glyphosate-surfactant herbicide fatality: a case report. The American Journal of Forensic Medicine and Pathology, 33(3), 234-237.

110. Statista Research Department. (2024, September 23). Global pesticide agricultural use 2022, by leading country. Statista. Retrieved October 15, 2024, from [https://www.statista.com/statistics/1263069/global-pesticide-use-by-country/](https://www.statista.com/statistics/1263069/global-pesticide-use-by-country/

111. Tang, P. Hu, Y. Li, T.T. Win-Shwe, C. Li, Ion Imbalance Is Involved in the Mechanisms of Liver Oxidative Damage in Rats Exposed to Glyphosate, Front Physiol, 8 (2017) 1-12.

112. Thongprakaisang, S., Thiantanawat, A., Rangkadilok, N., Suriyo, T., & Satayavivad, J. (2013). Glyphosate induces human breast cancer cells growth via estrogen receptors. Food and Chemical Toxicology, 59, 129–136. https://doi.org/10.1016/j.fct.2013.05.057.

113. Tizhe, E.V.; Ibrahim, N.D.; Fatihu, M.Y; Igbokwe, I.O.; George, B.D.; Ambali, S.F.; Shallangwa,J.M. Serum biochemical assessment of hepatic and renal functions of rats during oral exposure toglyphosate with zinc. Comp. Clin. Path 2013, 22, doi:10.1007/s00580-013-1740-6.

114. Trinder P., Ann. Clin. Biochem. 6, 24 (1969) ; Richmond, Clin. Chem. 19, 1350 (1973) ; Fasce C.F., Clin. Chem. 18901 (1982).

115. Uren Webster, T. M., Laing, L. V., Florance, H., & Santos, E. M. (2014). Effects of glyphosate and its formulation, roundup, on reproduction in zebrafish (Danio rerio). Environmental science & technology, 48(2), 1271-1279.

116. Vigfusson, N. V., & Vyse, E. R. (1980). The effect of the pesticides, Dexon, Captan and Roundup, on sister-chromatid exchanges in human lymphocytes in vitro. Mutation Research/Genetic Toxicology, 79(1), 53-57.

117. Viirlaid E., Ilisson M., Kopanchuk S., Mäeorg U., Rinken A., Rinken T. (2019). Immunoassay for rapid on-site detection of glyphosate herbicide. Environmental monitoring and assessment 191(8): 506

118. Waryn P. A. (2020). Glyphosate : Toxicité, Prévention et Substitution. Thèse de doctorat en Pharmacie. Université de Lile. P 36-37.

119. Waryn P. A. (2020). Glyphosate : Toxicité, Prévention et Substitution. Thèse de doctorat en Pharmacie. Université de Lile. P 44-45.

120. Waryn P. A. (2020). Glyphosate : Toxicité, Prévention et Substitution. Thèse de doctorat en Pharmacie. Université de Lile. P 47-48.

121. Williams, G. M., Kroes, R., & Munro, I. C. (2000). Safety evaluation and risk assessment of the herbicide Roundup and its active ingredient, glyphosate, for humans. Regulatory Toxicology and Pharmacology, 31(2), 117–165. https://doi.org/10.1006/rtph.1999.1371.

122. Wunnapuk, K., Gobe, G., Endre, Z., Peake, P., Grice, J. E., Roberts, M. S., ... & Liu, X. (2014). Use of a glyphosate-based herbicide-induced nephrotoxicity model to investigate a panel of kidney injury biomarkers. Toxicology letters, 225(1), 192-200.

123. Zaouani, M. (2010). Contribution a l'evaluation de la toxicite aigue et subchronique d'un produit phytosanitaire (proclaim) chez le rat wistar (Doctoral dissertation, Annaba).

124. Zheng, C., Yang, J., Wang, Y., Ahmed, W., Khan, A., Li, J., Weng, J., Mehmood, S., & Li, W. (2024). Comprehensive Assessment of Herbicide Toxicity on Navicula sp. Algae: Effects on Growth, Chlorophyll Content, Antioxidant System, and Lipid Metabolism. Marine Drugs, 22(9), 387.