



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي



Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة أبو بكر بلقايد- تلمسان

Université Abou Bekr Belkaïd-Tlemcen

كلية علوم الطبيعة والحياة وعلوم الأرض والكون

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

Département de Biologie

Laboratoire de recherche

Physiologie, Physiopathologie et Biochimie de la Nutrition

THESE

Présentée par

Mme ABDERRAHIM Khawla

En vue de l'obtention du Diplôme de **Doctorat**

En **Physiologie et Biochimie de la Nutrition**

Thème

Détermination de l'effet des pesticides (Chlorpyrifos-Ethyl) sur le métabolisme et la balance oxydant /antioxydant chez la rate gestante et sa progéniture

Soutenu le : 19/05/2022 devant le jury composé de :

Présidente :	Mme MERZOUK Hafida	Professeur, Université de Tlemcen
Examinatrice :	Mme KADDOURI Hanane	Professeur, Université d'Oran1
Examinatrice :	Mlle CHIALI FZ	MCA, Université de Mostaganem
Examinatrice :	Mme BABA AHMED FZ	Professeur, Université de Tlemcen
Directrice de thèse :	Mme BOUANANE Samira	Professeur, Université de Tlemcen

Année universitaire : 2021-2022

Dédicaces

A la mémoire de mon fils Ahmed Koussay

Tu es toujours présent dans mon cœur, ALLAH, nous rassemble au paradis.

A mes parents en témoignage de ma reconnaissance pour tout ce que je leur dois.

A ma chère mère SAIDI Fatima

En témoignage de ma profonde gratitude et de mon incontestable reconnaissance, pour tous les sacrifices qu'elle me contente depuis ma naissance et jusqu'à aujourd'hui, toute la confiance qu'elle m'accorde et tout l'amour dont elle m'entoure.

A mon cher père Abdelhafid

En exprimant ma gratitude, mon profond amour et ma passion, pour sa confiance, son soutien moral et matériel et pour son amour infini. Je te dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain et je ferai toujours de mon mieux pour garder ta fierté et ne jamais te décevoir.

Que Dieu le Tout Puissant vous procure, santé et longue vie.

A mon mari Mohammed El Amine

En témoignage de ma gratitude pour ses encouragements, sa patience, son aide et son incitation à poursuivre mon rêve.

A ma fille Halima Ikram

A qui je souhaite un avenir plein de joie, de réussite et de bonheur.

A mes frères: Issam, Abdennour et Riad

A la mémoire de mon grand père « El moudjahid » ABDERRAHIM Noureddine

A toute la famille de ABDERRAHIM et SAIDI

A tous mes ami(e)s dont la liste est longue et que je ne peux pas tous les citer et qui occupent une place particulière dans mon cœur.

A tous mes enseignant (e)s pour m'avoir donné ce qui est inestimable, le savoir et le savoir-faire.

A toutes les personnes qui ont contribué, de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Remerciements

Arrivé au bout du chemin de ma thèse mais pas au bout de ma recherche, je prends un peu de temps pour regarder en arrière et voir un peu le trajet que j'ai parcouru pendant des années afin d'exprimer tous mes remerciements, et si j'y arrive, mes sentiments à ceux qui m'ont accompagné et soutenu jusqu'à ce point précis de ma vie:

Tout d'abord, nous remercions ALLAH qui nous aide et nous donne la patience et le courage durant ces longues années d'étude « ALHAMDOLIL ALLAH ».

Je tiens tout d'abord à exprimer mes sincères remerciements à ma directrice de thèse Mme **BOUANANE Samira**, professeur au département de Biologie à l'Université de Tlemcen, pour m'avoir proposé le sujet de thèse et donné la chance de m'initier à la recherche scientifique. Je la remercie pour la gentillesse et la patience qu'elle a manifestée à mon égard durant cette thèse. Vous n'avez ménagé aucun effort pour m'encadrer et ce travail est le fruit de votre inspiration. Merci pour votre disponibilité malgré vos multiples responsabilités, vos précieux conseils et votre soutien à tous les instants. Soyez rassurée de ma profonde gratitude et ma respectueuse considération. Vos qualités scientifiques et humaines resteront à jamais pour moi l'exemple.

Je remercie **Pr MERZOUK Hafida**, Université *Abou Bekr Belkaid, Tlemcen*, et directrice du Laboratoire de recherche « Physiologie, Physiopathologie et Biochimie de Nutrition » (PPABIONUT). Je tiens à lui exprimer ma profonde gratitude pour l'accueil bienveillant qu'elle a su me réserver au sein de son équipe de recherche depuis le jour où j'ai commencé la préparation de ma thèse.

Je tiens à exprimer ma gratitude et mon respect aux membres du jury: **Pr KADDOURI H, Dr CHIALI FZ** et **Pr BABA AHMED FZ** ; qu'elles soient assurées de mon profond respect et de ma sincère reconnaissance.

Je tiens à remercier vivement **Mr KOUDJETI Abdennaser, NEMELI Assia, BOUDAUD Radia** et **YOUSEFI Fatiha...**, les médecins assistantes : **ZEMALLACHE MEGUENI Asma** et **BENAOUDA Djazia** et à l'ensemble de l'équipe du laboratoire de médecine nucléaire, CHU Tlemcen.

Je remercie ainsi Mme **ABOUREDHAL Nesrine**, chef de service de Toxicologie, CHU Tlemcen et MCA en Toxicologie, Faculté de Médecine, Département de Pharmacie pour le temps qu'elle m'a accordé, ses qualités pédagogiques et scientifiques, sa sympathie et surtout son soutien moral et toute l'équipe de service de Toxicologie : **SEDJELMACI Nesrine, BENAOUDA Amina** et **MILOUD ABID Dalal**.

Ces remerciements seraient incomplets si je n'en adressais pas à l'ensemble des membres de laboratoire de physiologie, physiopathologie et biochimie de la nutrition, et surtout à ma sœur **KORSO Fadia** ; ingénieur de labo ; pour son aide exceptionnelle et sa présence bienveillante

qui m'ont toujours été d'un support énorme et une source inépuisable d'énergie et de joie.
Merci pour l'écoute et l'encouragement, et à tous ceux qui ont contribué d'une façon ou d'une autre à la réalisation de cette thèse.

ABDERRAHIM Khawla

Valorisation Scientifique

Le travail de cette thèse de doctorat fait partie du projet national PNR 2011, en collaboration entre le laboratoire PPABIONUT et l'institut INRA de Sidi-Bel Abbès.

Publications Scientifiques

ABDERRAHIM K, BOUANANE S, BABA AHMED FZ, MERZOUK H (2020). Effects of chlorpyrifos on brain oxidant/antioxidant parameters in pregnant/lactating rats and their offspring. *Revue Agrobiologia*. 10: 2036-43.

ABDERRAHIM K, BENSALAH M, BOUANANE S, BABA AHMED FZ, MERZOUK H (2022). Effects of exposure of chlorpyrifos-ethyl on metabolism and oxidative damage in rats and their offspring. *Journal of Natural Product Research and Application*. 1(03): 17–28.

Communications Scientifiques

Forum sur le Développement des Sciences de la Vie et de l'Univers, Université Abou Bekr Belkaid, Tlemcen, Algérie. 14-15 mai 2013.

ABDERRAHIM K, BOUANANE S, MERZOUK H, CHIALI FZ, BABA AHMED FZ. Effets d'un régime enrichi en Herbicide sur le contenu lipidique et protéique de certains organes de Rats Wistar.

Journées Internationales sur la Nutrition et Santé, Université Constantine 1, Constantine, Algérie. 12-13 mai 2014.

ABDERRAHIM K, BERRAHOU S, SAKER M, BOUANANE S, MERZOUK H. Contribution à l'étude de paramètres du stress oxydatif chez les femmes atteintes du syndrome ovarien polykystique dans la région de Tlemcen.

The first International Congress of Global Environmental Contamination: Challenges for the Well-Bing of the human Brain, Luxembourg, France. September 7-10, 2014.

ABDERRAHIM K, BOUANANE S, MERZOUK H, BABA AHMED FZ, MERZOUK SA. Effects of chlorpyrifos on Brain oxidant/antioxidant parameters in offspring of Rats.

BABA AHMED FZ, **ABDERRAHIM K**, MERZOUK H, BOUANANE S, MERZOUK SA. The developmental neurotoxicity of organophosphate insecticides: study of cholinesterase activity as a biological indicator.

5^{ème} Congrès de Biologie Médicale et Médecine de Laboratoire, Bordj El Kiffan-Alger, Algérie. 18-19 mai 2015.

ABDERRAHIM K, BOUANANE S, MERZOUK H, BABA AHMED FZ. Effet d'un insecticide sur le statut oxydant/antioxydant chez la rate Wistar gestante.

ABDERRAHIM K, BERRAHOUI S, SAKER M, BOUANANE S, MERZOUK H. Contribution à l'étude de quelques paramètres du stress oxydatif chez les femmes atteintes de la dystrophie ovarienne dans la région de Tlemcen.

The First International Congress of Nutrition and Food Sciences « From Bench to Bedside », Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et des Sciences de la Terre et de l'Univers, Université de Tlemcen, Algérie. 20-22 Novembre 2015.

ABDERRAHIM K, BOUANANE S, BABA AHMED FZ, MERZOUK H. Effet d'un insecticide sur le métabolisme chez la rate Wistar gestante.

9^{ème} Rencontre Internationale de la Toxicologie, Oran, Algérie. 16-18 Novembre 2019.

ABDERRAHIM K, BOUANANE S, MERZOUK H, BABA AHMED FZ. Effet du chlorpyrifos-éthyl (CPF) sur le stress oxydant chez la rate Wistar gestante.

Séminaire de Formation

Initiation à la Méthodologie de Recherche en Sciences de la Santé (CIMERSS), Laboratoire de Recherche Cancer Lab n°30, Unité d'épidémiologie Clinique, Faculté de Médecine, Tlemcen, Algérie. 7-11 Janvier 2018.

Liste des Figures

Figure 1. Les différentes familles de pesticides	12
Figure 2. Le marché mondial des pesticides dans le monde par région et par catégorie en 2011.....	15
Figure 3. Evolution des quantités de pesticides utilisées en Algérie par catégorie entre 1990 et 2013	17
Figure 4. Modes d'exposition de l'homme et des milieux aux pesticides	17
Figure 5. Structure commune aux esters organophosphorés.....	21
Figure 6. Structure des OPs destinés à l'usage agricole et responsable de la plupart des intoxications	23
Figure 7. Structure chimique du chlorpyrifos	30
Figure 8. Représentation chimique des molécules de CPF-éthyl et de CPF-méthyl.....	31
Figure 9. Un modèle schématique des dommages génétiques, des effets prémutagéniques, mutagènes et chromosomiques par l'exposition aux pesticides OPs.....	38
Figure 10. Evolution du poids corporel chez les rates témoins et expérimentales.....	51
Figure 11. Evolution du poids corporel chez les rats témoins et expérimentaux (progéniture).....	51
Figure 12. Poids des organes (Foie, Tissu adipeux, Cerveau et Muscle) chez les rates témoins et expérimentales	53
Figure 13. Poids des organes (Foie, Tissu adipeux, Cerveau et Muscle) chez les rats témoins et expérimentaux (progéniture).....	54
Figure 14. Teneurs sériques en glucose et albumine chez les rates témoins et expérimentales	56
Figure 15. Teneurs sériques en glucose et albumine chez les rats témoins et expérimentaux (progéniture).....	57
Figure 16. Teneurs sériques en urée, acide urique et créatinine chez les rates témoins et expérimentales.....	58
Figure 17. Teneurs sériques en urée, acide urique et créatinine chez les rats témoins et expérimentaux (progéniture).....	60
Figure 18. Teneurs sériques et des lipoprotéines en cholestérol total chez les rates témoins et expérimentales.....	61
Figure 19. Teneurs sériques et des lipoprotéines en cholestérol total chez les rats témoins et expérimentaux (progéniture).....	62
Figure 20. Teneurs sériques et des lipoprotéines en triglycérides chez les rates mères témoins et expérimentales	64
Figure 21. Teneurs sériques et des lipoprotéines en triglycérides chez les rats témoins et expérimentaux (progéniture).....	65

Figure 22. Teneurs sériques et des lipoprotéines en protéines chez les rates mères témoins et expérimentales.....	66
Figure 23. Teneurs sériques et des lipoprotéines en protéines chez les rats témoins et expérimentaux.....	67
Figure 24. Valeurs de l'activité des lipases, LPL et LHS au niveau des organes chez les rates mères témoins et expérimentales.....	72
Figure 25. Valeurs de l'activité des lipases, LPL et LHS au niveau des organes chez les rats témoins et expérimentaux (progéniture).....	74
Figure 26. Marqueurs de la balance redox au niveau du plasma chez les rates mères témoins et expérimentales.....	75
Figure 27. Marqueurs de la balance redox au niveau du plasma chez les rats témoins et expérimentaux (progéniture)	76
Figure 28. Marqueurs érythrocytaires du stress oxydant chez les rates témoins et expérimentales.....	78
Figure 29. Marqueurs érythrocytaires du statut oxydant chez les rats témoins et expérimentaux (progéniture)	79
Figure 30. Marqueurs érythrocytaires du statut antioxydant chez les rats témoins et expérimentaux (progéniture)	80
Figure 31. Marqueurs du stress oxydant au niveau du foie des rates témoins et expérimentales ...	82
Figure 32. Marqueurs du statut oxydant au niveau du foie chez les rats témoins et expérimentaux (progéniture).....	83
Figure 33. Marqueurs du statut antioxydant au niveau du foie chez les rats témoins et expérimentaux (progéniture)	84
Figure 34. Marqueurs du stress oxydant au niveau du tissu adipeux chez les rates témoins et expérimentales.....	86
Figure 35. Marqueurs du stress oxydant au niveau du tissu adipeux chez les rats témoins et expérimentaux.....	87
Figure 36. Marqueurs du stress oxydant au niveau du cerveau chez les rates mères témoins et expérimentales.....	89
Figure 37. Marqueurs du stress oxydant au niveau du cerveau chez les rats témoins et expérimentaux.....	90
Figure 38. Marqueurs du stress oxydant au niveau du muscle chez les rates témoins et expérimentales.....	91
Figure 39. Marqueurs du stress oxydant au niveau du muscle chez les rats témoins et expérimentaux.....	93

Liste des Tableaux

Tableau 1. Classification des pesticides selon la cible visée.....	13
Tableau 2. Les principaux paramètres qui contrôlent la toxicité des résidus de pesticides.....	20
Tableau 3. Classification de quelques OPs selon la DL ₅₀	24
Tableau 4. Caractéristiques physico-chimiques de l'insecticide étudié	41
Tableau 5. Teneurs en protéines et en lipides (mg/g) des organes (Foie, tissu adipeux, cerveau et muscle) chez les rates témoins et expérimentales	70
Tableau 6. Teneurs en protéines et en lipides (mg/g) des organes (Foie, tissu adipeux, cerveau et muscle) chez les rats témoins et expérimentaux (progéniture)	71

Liste des Tableaux en Annexes

Tableau A1. Poids corporel des rates et leur progéniture.....	149
Tableau A2. Poids des organes chez les rates témoins et expérimentales.....	149
Tableau A3. Poids des organes chez les rats témoins et expérimentaux (progéniture).....	150
Tableau A4. Teneurs sériques en glucose, albumine, urée, acide urique et créatinine chez les rates témoins et expérimentales	151
Tableau A5. Teneurs sériques en glucose, albumine, urée, acide urique et créatinine chez les rats témoins et expérimentaux (progéniture)	152
Tableau A6. Teneurs sériques et des lipoprotéines en cholestérol total (g/L) chez les rates témoins et expérimentales.....	153
Tableau A7. Teneurs sériques et des lipoprotéines en cholestérol total (g/L) chez les rats témoins et expérimentaux (progéniture).....	153
Tableau A8. Teneurs sériques et des lipoprotéines en triglycérides (g/L) chez les rates témoins et expérimentales	154
Tableau A9. Teneurs sériques et des lipoprotéines en triglycérides (g/L) chez les rats témoins et expérimentaux (progéniture)	154
Tableau A10. Teneurs sériques et des lipoprotéines en protéines (g/L) chez les rates témoins et expérimentales.....	155
Tableau A11. Teneurs sériques et des lipoprotéines en protéines (g/L) chez les rats témoins et expérimentaux (progéniture)	155
Tableau A12. Valeurs de l'activité des lipases ; LPL et LHS (nmol/min/g) au niveau des organes chez les rates témoins et expérimentales	156
Tableau A13. Valeurs de l'activité des lipases; LPL et LHS (nmol/min/g) au niveau des	

organes chez les rats témoins et expérimentaux (progéniture)	157
Tableau A14. Valeurs des paramètres de stress redox au niveau du plasma chez les rats témoins et expérimentales.....	158
Tableau A 15. Valeurs des paramètres de stress redox au niveau du plasma chez les rats témoins et expérimentaux (progéniture)	159
Tableau A16. Valeurs des paramètres érythrocytaires de stress redox chez les rates témoins et expérimentales.....	160
Tableau A17. Valeurs des paramètres érythrocytaires de stress redox chez les rats témoins et expérimentaux (progéniture)	161
Tableau A18. Marqueurs de la balance oxydant/antioxydant au niveau du foie chez les rates témoins et expérimentales.....	162
Tableau A19. Marqueurs de la balance redox au niveau du foie chez les rats témoins et expérimentaux (progéniture)	163
Tableau A20. Marqueurs de la balance oxydant/antioxydant au niveau du tissu adipeux chez les rates témoins et expérimentales	164
Tableau A21. Marqueurs de la balance redox au niveau du tissu adipeux chez les rats témoins et expérimentaux (progéniture).....	165
Tableau A22. Marqueurs de la balance oxydant/antioxydant au niveau du cerveau chez les rates témoins et expérimentales	166
Tableau A23. Marqueurs de la balance redox au niveau du cerveau chez les rats témoins et expérimentaux (progéniture)	167
Tableau A24. Marqueurs de la balance oxydant/antioxydant au niveau du muscle chez les rates témoins et expérimentales	168
Tableau A25. Marqueurs de la balance redox au niveau du muscle chez les rats témoins et expérimentaux (progéniture).....	169

Table des matières

Introduction générale	1
Partie 1.Mise au point bibliographique	
1. Généralités sur les pesticides	8
1.1. Aperçu Historique sur les pesticides.....	8
1.2. Définitions et composition	9
1.3. Classification	10
1.3.1. Classification chimique.....	10
1.3.1.1. Les pesticides inorganiques.....	11
1.3.1.2. Les pesticides organométalliques	11
1.3.1.3. Les pesticides organiques.....	11
1.3.1.4. Les biopesticides.....	11
1.3.2. Classification biologique.....	11
1.3.3. Classification selon usage	13
1.3.4. Classification selon risque toxicologique.....	14
1.3.5. Classification selon leur demi-vie	14
1.4. Usage des pesticides	14
1.4.1. Usage des pesticides dans le monde	15
1.4.2. Usage des pesticides dans l'Algérie.....	15
1.5. Exposition aux pesticides.....	16
1.6. Voies de pénétration des pesticides dans l'organisme.....	18
1.7. Mesure de l'exposition.....	18
1.8. Toxicité des pesticides	19
1.8.1. Toxicité aiguë	19
1.8.2. Toxicité chronique	19
2. Les pesticides organophosphorés	20
2.1. Classification et utilisation.....	21
2.2. Caractéristiques physicochimiques.....	24
2.2.1. Propriétés Physiques	25
2.2.2. Propriétés Chimiques	25
2.3. Mode d'action des organophosphorés	26
2.4. Les voies d'exposition aux organophosphorés.....	26
2.5. Toxicocinétique des pesticides organophosphorés.....	27
2.5.1. Absorption.....	27

2.5.2. Distribution.....	27
2.5.3. Métabolisme	27
2.5.4. Elimination	28
2.6. Toxicité des pesticides Organophosphorés	28
2.6.1. Toxicité aiguë	28
2.6.2. Toxicité chronique	29
2.7. Le chlorpyrifos-éthyl, insecticide à large utilisation	29
2.7.1. Mécanisme d'action du CPF	31
2.7.2. Le CPF face à l'organisme, la toxicocinétique.....	32
2.7.2.1. Absorption du CPF	32
2.7.2.2. Distribution du CPF	32
2.7.2.3. Biotransformation du CPF.....	33
2.7.2.4. Elimination du CPF.....	33
2.7.3. Toxicité et devenir dans l'environnement.....	33
3. Les organophosphorés, les perturbations métaboliques et le stress oxydant	34
3.1. Hépatotoxicité	34
3.2. Néphrotoxicité	35
3.3. La Peroxydation lipidique.....	36
3.4. Cytotoxicité et Génotoxicité.....	36
3.5. Le statut antioxydant enzymatique (Catalase, SOD, GPx)	37
Partie 2. Réalisation expérimentale	
Matériel et Méthodes.....	39
1. Protocole expérimental	40
1.1. Choix du modèle animal : rat Wistar	40
1.2. Choix du produit phytosanitaire	40
1.3. Préparation du pesticide et traitement des rats	40
1.4. Sacrifice et prélèvements des échantillons sanguins et organes.....	42
2. Tests biochimiques	42
2.1. Détermination des teneurs sériques en glucose	42
2.2. Détermination des teneurs en albumine	43
2.3. Dosage de l'urée	43
2.4. Détermination des teneurs en acide urique	43
2.5. Dosage de la créatinine	43
2.6. Séparation des lipoprotéines.....	43
2.7. Dosage des teneurs en cholestérol total	44

2.8. Dosage des triglycérides	44
2.9. Dosage des protéines totales	44
2.10. Détermination de l'activité des lipases tissulaires	45
3. Détermination des paramètres de la balance oxydant/antioxydant	46
3.1. Détermination du taux de malondialdéhyde	46
3.2. Dosage des hydroperoxydes	46
3.3. Détermination des protéines carbonylées	46
3.4. Dosage de la vitamine C	47
3.5. Détermination de l'activité enzymatique antioxydante catalase (CAT ; EC 1.11.1.6).....	47
3.6. Dosage du glutathion réduit (GSH)	47
4. Analyse statistique	48
Résultats et interprétation	49
Chapitre 1. Impact du chlorpyrifos-éthyl sur le poids	50
1. Action sur la croissance corporelle.....	50
1.1. Evolution pondérale chez les rates mères et expérimentales	50
1.2. Evolution pondérale chez les rats témoins et traités (la progéniture).....	50
2. Action sur le poids des organes (Foie, tissu adipeux, cerveau et muscle gastrocnémien).....	52
2.1. Chez les rates témoins et expérimentales.....	52
2.2. Chez les rats témoins et expérimentaux (progéniture).....	52
Chapitre 2. Impact du chlorpyrifos-éthyl sur le métabolisme.....	55
1. Teneurs sériques en glucose et albumine.....	55
1.1. Chez les rates mères témoins et expérimentales.....	55
1.2. Chez les rats témoins et expérimentaux	55
2. Teneurs sériques en urée, acide urique et créatinine	55
2.1. Chez les rates mères témoins et expérimentales.....	55
2.2. Chez les rats témoins et expérimentaux (progéniture).....	59
3. Teneurs en lipides et protéines du sérum et des lipoprotéines	59
3.1. Teneurs sériques et des lipoprotéines en cholestérol total chez les rates témoins et expérimentales.....	59
3.2. Teneurs sériques et des lipoprotéines en cholestérol total chez les rats témoins et expérimentaux (progéniture).....	59
3.3. Teneurs sériques et des lipoprotéines en triglycérides chez les rates témoins et expérimentales.....	59
3.4. Teneurs sériques et des lipoprotéines en triglycérides chez les rats témoins et expérimentaux (progéniture).....	63

3.5. Teneurs en protéines sériques et des lipoprotéines chez les rates témoins et expérimentales.....	63
3.6. Teneurs en protéines sériques et des lipoprotéines chez les rats témoins et expérimentaux (progéniture).....	63
4. Teneurs en protéines et lipides des organes (Foie, tissu adipeux, cerveau et muscle)	68
4.1. Teneurs tissulaires en protéines totales des organes (Foie, tissu adipeux, cerveau et muscle) chez les rates témoins et expérimentales	68
4.2. Teneurs tissulaires en protéines totales des organes (Foie, tissu adipeux, cerveau et muscle) chez les rats témoins et expérimentaux (progéniture)	68
4.3. Teneurs tissulaires en triglycérides des organes (Foie, tissu adipeux, cerveau et muscle) chez les rates témoins et expérimentales	68
4.4. Teneurs tissulaires en triglycérides des organes (Foie, tissu adipeux, cerveau et muscle) chez les rats témoins et expérimentaux (progéniture)	68
4.5. Teneurs tissulaires en cholestérol des organes (Foie, tissu adipeux, cerveau et muscle) chez les rates témoins et expérimentales	69
4.6. Teneurs tissulaires en cholestérol des organes (Foie, tissu adipeux, cerveau et muscle) chez les rats témoins et expérimentaux	69
Chapitre 3. Impact du chlorpyrifos-éthyl sur l'activité des lipases.....	69
1. Evaluation de l'activité de la lipoprotéine lipase et de la lipase hormono-sensible.....	69
1.1. Chez les rates mères témoins et expérimentales.....	69
1.2. Chez les rats témoins et expérimentaux.....	73
Chapitre 4. Impact du chlorpyrifos-éthyl sur la balance oxydant/antioxydant	73
1. Marqueurs plasmatiques du stress oxydant.....	73
1.1. Chez les rates mères témoins et expérimentales.....	73
1.2. Chez les rats témoins et expérimentaux.....	73
2. Marqueurs érythrocytaires du stress oxydant.....	73
2.1. Chez les rates témoins et expérimentales.....	73
2.2. Chez les rats témoins et expérimentaux (progéniture).....	77
3. Marqueurs tissulaires du stress oxydant	81
3.1. Paramètres du stress oxydant au niveau du foie.....	81
3.1.1. Chez les rates témoins et expérimentales	81
3.1.2. Chez les rats témoins et expérimentaux	81
3.2. Paramètres du stress oxydant au niveau du tissu adipeux.....	85
3.2.1. Chez les rates témoins et expérimentales	85
3.2.2. Chez les rats témoins et expérimentaux (progéniture).....	85

3.3. Paramètres du stress oxydant au niveau du cerveau	88
3.3.1. Chez les rates mères témoins et expérimentales.....	88
3.3.2. Chez les rats témoins et expérimentaux	88
3.4. Paramètres du stress oxydant au niveau du muscle	88
3.4.1. Chez les rates mères témoins et expérimentales.....	88
3.4.2. Chez les rats témoins et expérimentaux (progéniture).....	92
Discussion	94
Conclusion	112
Références bibliographiques	116
Annexes	148

Liste des abréviations

- AChE:** Acétylcholinestérase.
- ALT:** Alaline-aminotransférase.
- AST:** Aspartate-aminotransférase.
- CAT Ery:** Catalase érythrocytaire.
- CAT Pla:** Catalase plasmatique.
- CPF:** Cholopyrifos-éthyl.
- CPO:** CPF Oxon.
- CT:** Cholestérol total.
- DDT:** Dichlorodiphényltrichloroéthane.
- DL₅₀:** Dose Létale 50.
- DNPH:** Di NitroPhényl Hydrazine.
- DJA:** Dose Journalière Acceptable.
- DSE:** Dose sans effet.
- DTNB:** Acide 5,5 dithiodis-2-nitrobenzoïque.
- EDTA:** Acide éthylène diamine tétra acétique.
- EOA:** Espèces Oxygénées Activées.
- ERN:** Espèces Réactives de l'azote.
- FAO:** Food and Agriculture Organization.
- GPx:** Glutathion Peroxydase.
- GSH / GSSG:** glutathion réduit/ glutathion disulfide.
- HDL:** High Density Lipoprotein (Lipoprotéines de haute densité).
- HPA:** Axe Hypothalamo-Hypophyso-Surrénalien.
- HYDP:** Hydroperoxydes.
- HYDPEry:** Hydroperoxydes érythrocytaires.
- HYDPPla:** Hydroperoxydes plasmatiques.
- INRA:** Institut National de la recherche Agronomique.
- K_{oc}:** Coefficient de Partage Carbone Organique/Eau.
- LDH:** Lactate déshydrogénase.
- LDL:** Low Density Lipoprotein (Lipoprotéines de faible densité).
- LMR:** Limite Maximale de Résidu
- LPO:** Peroxydation lipidique.
- MDA:** Malondialdéhyde.
- MDA Ery:** Malondialdéhyde érythrocytaire.
- MDA Pla:** Malondialdéhyde plasmatique.

NOEL: No observed effect level.

NO: Oxyde Nitrique.

OMS: Organisation Mondiale de la Santé.

ONAB: Office national d'aliment de bétail.

OPs: Organophosphorés.

PBS: Phosphate buffering saline (tampon phosphate).

PCAR: Protéines Carbonylées.

PCAR Ery: Protéines carbonylées érythrocytaires.

PCAR Pla: Protéines carbonylées plasmatiques.

PH : Potentiel Hydrogène.

PON-1: Paraoxonase 1.

POP: Pesticides organiques persistants.

RL: Radicaux Libres.

ROS: Espèces réactives de l'oxygène.

SA: Sleep apnea (Apnée du Sommeil).

SO: Stress Oxydant.

SOD: Super-Oxyde Dismutase.

TBA: Acide ThioBarbiturique.

TCA: Acide Tri Chloroacétique.

TG: Triglycérides.

Ti O S₀₄: Titanium Oxyde Sulfate.

UIPP: Union des Industries de la protection des plantes.

VLDL: Very Low Density Lipoprotein (Lipoprotéines de très basse densité).

WHO: World Health Organization.

Introduction

Introduction

L'intensification et le maintien d'une production agricole conséquente, nécessite l'usage de produits phytosanitaires destinés à protéger les cultures contre des agents extérieurs non désirables.

Au siècle dernier, la population a été exposée à une augmentation de l'utilisation des produits agropharmaceutiques. Les progrès dans la protection des plantes et le développement de produits chimiques de synthèse, tels que les pesticides, ont largement contribué à la régularité de la production. Cependant, aujourd'hui l'utilisation systématique de ces produits est remise en question, avec la prise de conscience croissante des risques qu'ils peuvent générer pour toutes les composantes de l'environnement, voir pour la santé de l'homme. Les conséquences toxicologiques dues à l'exposition à ces milliers de composants chimiques par le biais de l'alimentation, de l'eau et du sol sont alarmantes (Tahar et al., 2017).

L'homme cultive les plantes pour se nourrir depuis l'antiquité. Dès lors, l'agriculture a été soumise à l'usage de produits phytopharmaceutiques afin de garantir la qualité et la quantité des récoltes face aux ravageurs naturels (animaux, végétaux et micro-organismes). Dès la fin de la seconde guerre mondiale, ces produits furent très employés dans le secteur agricole, non seulement pour augmenter le rendement de production, mais également pour protéger les plantes tout au long de leur croissance vis-à-vis des organismes nuisibles. Leur utilisation n'est pas limitée à l'agriculture, ils sont aussi employés dans les maisons sous forme de pulvérisations et de poudres pour tuer les moustiques, les rats, les mouches, les tiques et d'autres insectes nuisibles (Hakeem et al., 2016).

Parmi les pays émergents utilisant les plus grandes quantités de pesticides, l'Algérie figure dans les premiers rangs avec d'autres pays africains. L'usage des pesticides dans le domaine de l'agriculture est de plus en plus fréquent suite à l'augmentation des superficies cultivées. Ainsi, Environ 7000 spécialités commerciales dont 400 substances actives de pesticides sont homologuées en Algérie (Bouziani, 2007). Cette situation est d'autant plus préoccupante que l'usage des pesticides doit être répété périodiquement et à des doses aléatoires. Ceci pouvant générer des conséquences graves de manière définitive notamment sur la fertilité des sols.

Selon le rapport de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), le nombre annuel d'intoxications par pesticides est estimé entre 1 et 5 millions, dont plusieurs milliers de cas mortels; d'autres études ont confirmé cette lourde mortalité liée aux pesticides en estimant le nombre annuel de décès à environ 300 000 cas. Il est estimé que 99% de ces intoxications mortelles sont enregistrées dans les pays en développement qui sont particulièrement touchés par ce fléau en raison d'un manque de réglementation, de systèmes de surveillance et d'une insuffisance d'accès aux systèmes d'information (Achour et al., 2011). L'Algérie n'est pas

Introduction

loin de ce risque en utilisant environ 6000 à 10 000 tonnes de pesticides par an. Cependant, en 2013, selon le site de la FAOSTAT, l'usage des pesticides totaux est passé à 25841 T d'ingrédients actifs dont les régulateurs de croissance des plantes représentent 22 000 T (85%) ; alors que les herbicides, les insecticides et les fongicides-bactéricides représentent respectivement 886 T (3%), 927 T (4%) et 2028 T (8%) d'ingrédients actifs (Moussaoui et al., 2001).

La production des pesticides au niveau national est assurée par l'Algérienne des phytosanitaires ou Alphyt, créée en 2003. L'entreprise publique économique, Alphyt, filiale du groupe industriel Asmidal, a pour vocation d'aider l'accroissement quantitatif et qualitatif des rendements agricoles. Alphyt propose pas moins de 42 produits ; des produits phytosanitaires pour l'hygiène publique (bactéricides-désinfectants, insecticides, rodenticides), des produits phytosanitaires à usage agricole (insecticides, acaricides, fongicides, herbicides), des produits aérosols et des pastilles insecticides à usage domestique. La plupart des produits acaricides et insecticides que Alphyt produit appartiennent à la famille des organophosphorés (chlorpyrifos-éthyl, fenitrothion, pyrimiphos-méthyl), aux pyréthrinoides de synthèse (deltaméthrine, lambda-cyhalothrine, cyperméthrine), les fongicides sont généralement des produits à base de cuivre, de soufre et des carbamates (thiram).

Les pesticides sont parmi les polluants les plus dangereux de l'environnement en raison de leurs stabilités, leurs mobilités, et les effets à long terme sur les organismes vivants. En raison de cette persistance, les recherches sur les impacts des pesticides se sont multipliées au cours des 30 dernières années (Köhler et Triebkorn, 2013). Désormais, il apparaît clairement que ces impacts sont variés et de grande ampleur. En outre, la compréhension scientifique des conséquences pour la santé humaine et des mécanismes d'action des pesticides ont rapidement progressé.

Pesticide est un mot récent emprunté à la langue anglaise. Il date de 1959 et est composé de pest « insecte ou plante nuisible, parasite », lui-même emprunté au français peste au XVI^e siècle, et de -cide, du latin caedere « frapper, abattre, tuer ». Le mot « pesticide » est un terme générique qui englobe les produits phytopharmaceutiques, les produits biocides et certains médicaments vétérinaires, en particulier les antiparasitaires externes utilisés dans l'élevage (Garrigou et al., 2020).

La classification des produits phytosanitaires est basée sur leur fonction comme : les herbicides, fongicides, insecticides, acaricides, nématocides, rodenticides, etc, ou bien sur leur composition chimique comme : les organophosphorés, organochlorés, carbamates,

Introduction

pyréthrinoides, triazines, etc. Chaque produit possède une spécificité d'action et donc une toxicité particulière.

Les composés organophosphorés (OPs) ont été connus comme les pesticides les plus utilisés dans le demi-siècle passé (Mostafalou et Abdollahi, 2018). Les OPs comprennent des substances hautement toxiques largement utilisées comme pesticides chimiques mais aussi comme agents de guerre. En raison de leur utilisation massive à des fins agricoles dans le monde entier, l'empoisonnement aux OPs représente un problème majeur de santé publique avec 3 millions d'intoxications sévères signalées annuellement et plus de 200000 décès, principalement des suicides (Mew et al., 2017).

Le chlorpyrifos est l'un des insecticides OPs les plus utilisés dans les applications domestiques, agricoles, industrielles et de santé publique (Solomon et al., 2014 ; Albasher et al., 2020). Il produit des problèmes toxicologiques en raison de sa forte persistance dans l'environnement et de sa capacité de s'accumuler dans le tissu adipeux ce qui provoque des altérations métaboliques (Lasram et al., 2014). Ce dernier est responsable des effets cholinergiques aigus exercés par l'inhibition de l'acétylcholinestérase, empêchant ainsi l'hydrolyse de l'acétylcholine (Sandoval et al., 2019). En plus, la toxicité du chlorpyrifos est associée à des dysfonctionnements, troubles endocriniens et maladies cardiovasculaires, il peut également induire des anomalies du développement, du comportement, malignités hématologiques, génotoxicité, les aberrations histopathologiques, l'immunotoxicité et le stress oxydant mis en évidence par la modélisation animale (Ubaidur Rahman et al., 2021).

Pendant ces deux décennies, la recherche toxicologique s'est concentrée sur l'induction du stress oxydant (SO) après l'exposition aux pesticides comme mécanisme possible de la toxicité. Suite à plusieurs études, les pesticides notamment les OPs, avec de telles propriétés, ont été montrés pour causer la surproduction d'espèces réactives oxygénées (ERO) dans les espaces intra et extracellulaires, ayant pour résultat la perturbation d'équilibre prooxydant/antioxydant cellulaire induisant de ce fait un état de stress oxydant. Quand la formation de ces ERO surpasse la capacité de balayage par les défenses antioxydantes, les radicaux libres nocifs s'accumulent et augmentent la probabilité des dommages oxydants aux biomolécules critiques tels que les enzymes, les protéines, les lipides membranaires et l'ADN. La grossesse, appelée aussi gestation humaine ou prénance, est le processus physiologique au cours duquel la progéniture vivante d'une femme, ou d'autre mammifère femelle, se développe dans son corps, entraînant des modifications importantes liées aux besoins métaboliques du fœtus. Ces adaptations physiologiques résultent d'interactions biochimiques entre l'organisme maternel, le placenta et le fœtus. Les expositions environnementales aux

Introduction

pesticides pendant la grossesse et leurs éventuelles conséquences sanitaires sont un sujet de préoccupation en santé publique. Si elles ne permettent pas de conclure avec certitude, les nombreuses études épidémiologiques menées depuis le début du XXIème siècle suggèrent des associations avec certaines issues de grossesse défavorables liées à la croissance de l'enfant, ou encore avec son développement neurologique. La plupart des études s'intéressent spécifiquement aux insecticides organochlorés, OPs ou aux herbicides triazines. Peu de connaissances ont été produites sur les autres pesticides, aussi bien en termes d'exposition que de risque (Bonvallot et al., 2018).

Plusieurs études s'intéressent à l'exposition aux insecticides OPs pendant la grossesse, car le fœtus en développement est très vulnérable aux insultes chimiques (Rock et Patisaul, 2018) ; et comme la plupart des produits chimiques lipophiles, ces insecticides traversent facilement les barrières membranaires y compris le placenta et la barrière hémato-encéphalique (Akhtar et al., 2006 ; Jajoo et al., 2010). Une étude récente, aux Etats-Unis, a estimé qu'entre 2001 et 2016, des expositions prénatales à des niveaux d'insecticides OPs pertinents pour l'environnement ont été associés à la perte cumulative de millions de points de quotient d'intelligence (QI) (Gaylord et al., 2019). Cette diminution des capacités cognitives a dépassé celle associée à l'exposition environnementale au mercure pendant la même période (Gaylord et al., 2019).

Le chlorpyrifos (CPF) est suspecté d'affecter la programmation métabolique de la période fœtale jusqu'à l'âge adulte (Slotkin, 2011). L'influence métabolique du CPF sur le processus adipogène contribue à son effet obésogène (Blanco et al., 2020). L'exposition au CPF au début de la vie durant la gestation précédant le sevrage altère le microbiote intestinal des souris avant le sevrage (Guardia-Escote et al., 2019), et induit des effets cholinergiques à long terme chez les rats au cours de la vie (Perez-Fernandez et al., 2019). Darwiche et al. (2018) ont montré que l'exposition chronique au CPF avant et après la naissance, dès le premier jour de la gestation et la vie postnatale jusqu'à l'âge adulte ont provoqué une augmentation dans l'indice de l'apnée du sommeil SA (Sleep apnea) et la contractilité du muscle squelettique respiratoire chez les rats en croissance. Aussi, il a été démontré que cet insecticide provoque des changements neurocomportementaux et des déficiences locomotrices, performance cognitive et capacités de coordination pendant la période néonatale (Eronat et Sagir, 2020).

Face à des besoins de connaissances nouvelles, notre objectif dans le cadre de cette thèse de doctorat est d'étudier l'effet du chlorpyrifos-éthyl, un des dérivés les plus récents du CPF, sur le métabolisme et la balance oxydant/antioxydant des rats femelles au cours de la gestation, l'allaitement et leur progéniture de la naissance jusqu'à l'âge adulte. Cette étude est subdivisée

Introduction

en deux parties essentielles, La première partie de ce manuscrit consiste en une revue bibliographique portant sur certaines informations de base nécessaires pour la compréhension du travail expérimental, et permettra ainsi de découvrir les pesticides et leurs principales caractéristiques (Historique, définition, classification, mode d'action et leur toxicité). Parmi ces derniers, les OPs dont le chlorpyrifos-éthyl, insecticide utilisé dans cette étude. S'en suivra par une petite définition du stress oxydant, puis l'association pesticides et stress oxydant, avant d'exposer la partie expérimentale qui consiste à évaluer l'impact de l'insecticide chlorpyrifos-éthyl sur des rates gestantes, allaitantes gavées par trois doses différentes ainsi que leur progéniture de la mise bas (J₀), sevrage (J₂₁) à l'âge adulte (J₉₀) à travers l'analyse de quelques paramètres biochimiques et du stress oxydant. Un troisième volet expérimental sera par la suite alloué à la discussion des résultats obtenus, pour terminer par une conclusion générale qui englobe les résultats de notre travail, ainsi que nos futures perspectives pour des recherches d'avenir.

**Mise au point
bibliographique**

1. Généralités sur les pesticides

Depuis plusieurs décennies, l'agriculture a été tributaire des pesticides de synthèse pour combattre les bioagresseurs dont l'efficacité est certes indéniable du fait que ces composés permettent non seulement l'amélioration des rendements mais aussi la qualité des produits agricoles. Parmi les pesticides, nous pouvons citer les insecticides qui détruisent ou repoussent les insectes, les tiques et les mites; les herbicides qui détruisent les mauvaises herbes ou les plantes indésirables et les fongicides qui éliminent les champignons et les moisissures. Cependant, les pesticides possèdent des effets néfastes aussi bien pour la santé du consommateur que l'environnement.

1.1. Aperçu historique sur les pesticides

Depuis qu'il a appris à cultiver la terre, l'homme a dû gérer les attaques de ses cultures par différents ravageurs : insectes, rongeurs et autres champignons. Pendant longtemps, l'essentiel des moyens étaient de nature physique : ramassage des larves, des œufs, des insectes adultes, destruction des plantes malades par le feu, désherbage manuel puis mécanique (Mackowiak, 2009).

L'utilisation des pesticides en agriculture remonte à l'Antiquité. En effet, l'usage du soufre paraît monter à la Grèce antique (1000 ans avant J.C.) et l'arsenic était recommandé en tant qu'insecticide par Pline, naturaliste romain. Au moyen âge, les aconits, plantes connues pour leurs propriétés toxiques, ont été utilisées contre les rongeurs. Les produits arsenicaux ou à base de plomb étaient utilisés au XVI^e siècle en Chine et en Europe (Costa et Aschner, 2014). Les propriétés insecticides du tabac étaient connues dès 1690. En Inde, les jardiniers utilisaient les racines de Derris et Lonchocarpus, contenant de la roténone, comme insecticide (Duval, 2009).

La chimie minérale s'est ensuite développée au XIX^e siècle, fournissant de nombreux pesticides minéraux à base de sels de cuivre. Les fongicides à base de sulfate de cuivre se répandent, dont la bouillie bordelaise (mélange de sulfate de cuivre et de chaux) utilisée pour lutter contre des invasions fongiques du mildiou de la vigne et de la pomme de terre. Cependant l'utilisation massive de ce produit est controversée, car elle a engendré une pollution sur les sols, un excès de cuivre entraînant une destruction de la microflore du sol.

Des sels mercuriels sont employés au début du XX^e siècle pour le traitement des semences.

L'ère des pesticides de synthèse débute alors dans les années 1930, profitant du développement de la chimie organique de synthèse et de la recherche sur les armes chimiques durant la première guerre mondiale. En 1874, Zeidler synthétisait le DDT (dichloro-diphényl-

Mise au point bibliographique

trichloroéthane), dont Muller en 1939 établit les propriétés insecticides. Le DDT, commercialisé dès 1943, a dominé le marché des insecticides organochlorés jusqu'au début des années 1970 (Karasali et Maragou, 2016). En 1944, l'herbicide 2,4-D, copié sur une hormone de croissance des plantes, est synthétisé. Cet herbicide était utilisé comme constituant de l'agent orange, un mélange d'herbicides utilisé durant la guerre du Vietnam et responsable de nombreuses maladies (cancers, malformations à la naissance, ...).

La seconde guerre mondiale a généré la famille des OPs qui, depuis 1945, a vu un développement considérable ; cependant ces produits sont assez toxiques, et beaucoup ont été retirés du marché. En 1950-1955, se développe aux États-Unis, les herbicides de la famille des urées substituées (linuron, diuron), suivis peu après par les herbicides du groupe ammonium quaternaire et triazines. Les fongicides du type benzimidazole et pyrimides datent de 1966, suivi par les fongicides imidazoliques et triazoliques dits fongicides IBS (inhibiteurs de la synthèse des stérols), qui représentent actuellement le plus gros marché des fongicides. Dans les années 1970-80 apparaît une nouvelle classe d'insecticides, les pyréthrinoides qui dominent pour leur part le marché des insecticides. Auparavant, la recherche de matières actives se faisait au hasard en soumettant de nombreux produits à des tests biologiques. Lorsqu'un produit était retenu pour ces qualités biocides, on cherchait à en améliorer l'efficacité à travers la synthèse d'analogues. Désormais, l'accent est mis sur la compréhension des modes d'action et la recherche de cibles nouvelles (Clavet et al., 2005).

Au cours des cinquante dernières années, l'agriculture s'est construite autour de l'utilisation des produits phytosanitaires, ceux-ci permettant de diminuer l'action des ravageurs de culture, donc considérés comme un facteur de productivité, mais aussi comme le moyen de proposer des produits végétaux d'aspect irréprochables, tels qu'attendus en partie par le consommateur.

1.2. Définitions et composition

Food and Agriculture Organization (FAO) définit ainsi les pesticides comme toute substance ou association de substances qui est destinée à repousser, détruire ou combattre les ravageurs, y compris les vecteurs de maladies humaines ou animales, les espèces indésirables de plantes ou d'animaux causant des dommages ou se montrant autrement nuisibles durant la production, la transformation, le stockage, le transport ou la commercialisation des denrées alimentaires, des produits agricoles, du bois et des produits ligneux, des aliments pour animaux, ou qui peut être administrée aux animaux pour combattre les insectes, les arachnides et autres endo ou ecto-parasites.

Mise au point bibliographique

Selon la Directive européenne 91/414/CEE du 15 juillet 1991 (relative à la mise sur le marché des produits phytosanitaires) (MAAPRAT, 2012), abrogée et remplacée par le règlement européen CE 541/2011, les pesticides ou « produits phytosanitaires » sont des préparations contenant une ou plusieurs *substances actives* (produit chimique toxique), ayant pour fonction de protéger les végétaux ou produits végétaux contre un organisme nuisible, exercer une action sur les processus vitaux des végétaux, assurer la conservation des végétaux, détruire les végétaux ou parties de végétaux indésirables.

Les biocides (au sens de la directive 98/8/CE) sont les produits dénommés anciennement « Pesticides à usage non agricole », et concernent les substances actives et les préparations contenant une ou plusieurs substances actives destinées à détruire, repousser ou rendre inoffensifs les organismes nuisibles, à en prévenir l'action ou les combattre de toute autre manière par une action chimique ou biologique (Calvet et al., 2005).

L'article 2 de la loi algérienne du journal officiel N° 87-17 du 1 Aout 1987 relative à la protection phytosanitaire désigne par pesticide « Toute substance ou mélange de substance destinée à repousser, détruire ou combattre les organismes nuisibles, en vue de la protection ou l'amélioration de la production végétale ». Le terme comprend les agents biologiques, les régulateurs de croissance, les correcteurs de carence, les défoliants, les agents de dessiccation, les agents d'éclaircissage ainsi que les substances appliquées sur les cultures avant ou après récolte, pour protéger les produits contre la détérioration durant l'entreposage et le transport.

1.3. Classification

Les pesticides peuvent être classés selon leurs caractéristiques chimiques, leurs cibles (organismes vivants visés : classification biologique), leurs usages (Calvet et al., 2005), les risques toxicologiques qu'ils peuvent engendrer (OMS, 2009) et leur demi vie.

1.3.1. Classification chimique

Blanc-Lapierre (2012), dont la classification est reprise et adoptée par des chercheurs du CRSTRA-Biskra, décrit un millier de matières actives de pesticides, appartenant à une centaine de familles chimiques différentes, qui sont homologuées à travers le monde, et commercialisées dans près de 10 000 spécialités commerciales (Belhadi et al., 2016).

Selon cette classification chimique, il existe quatre catégories de pesticides :

1.3.1.1. Les pesticides inorganiques

Ces pesticides sont peu nombreux, mais certains d'entre eux comme le soufre et le cuivre sont utilisés en très grandes quantités. Leur emploi est apparu bien avant les débuts de la chimie organique de synthèse. Ces pesticides inorganiques sont des fongicides à base de soufre et de cuivre, une des formes des plus utilisée est la bouillie bordelaise employée pour traiter la vigne mais aussi les arbres fruitiers, la pomme de terre et de nombreuses cultures maraîchères (Gunnell et al., 2007).

1.3.1.2. Les pesticides organométalliques

Il s'agit essentiellement de substances fongicides constituées par un complexe métallique avec le zinc et le manganèse et un anion organique dithiocarbamate. Le mancozèbe (avec le zinc) et le manèbe (avec le manganèse) sont des exemples emblématiques de ce type de pesticides (Calvet et al., 2005).

1.3.1.3. Les pesticides organiques

Les pesticides organiques sont nombreux et appartiennent à plus de 100 familles chimiques. Chaque famille se distingue par un ensemble de molécules dérivées d'un groupe d'atomes qui constituent une structure de base (ex. famille des triazines pour les molécules contenant un noyau triazinique, etc). Les classes chimiques les plus connues sont : les organochlorés, les organophosphorés, les carbamates, les pyrèthrinoides, les triazines, les benzimidazoles et d'autres groupes. Les appellations peuvent donc être différentes d'un ouvrage à l'autre. Le nombre de substances appartenant à une famille donnée est très variable et certaines ne sont représentées que par un seul pesticide (Garcia et al., 2012) (**Figure 1**).

1.3.1.4. Les biopesticides

Ce sont des substances dérivées de plantes ou d'animaux, elles peuvent être constituées d'organismes tels que les moisissures, bactéries, virus, nématodes, composés chimiques dérivés de plantes, phéromones d'insectes (Boland et al., 2004).

1.3.2. Classification biologique

Cette classification repose sur les organismes vivants ciblés, on distingue plusieurs catégories de pesticides dont les principales sont les insecticides-acaricides, les fongicides, les herbicides, les corvicides (Akter et al., 2009). Il y a aussi les rodenticides, les molluscicides, les nématicides, les régulateurs de croissance des plantes et d'autres (Kim et al., 2017) (**Tableau 1**).

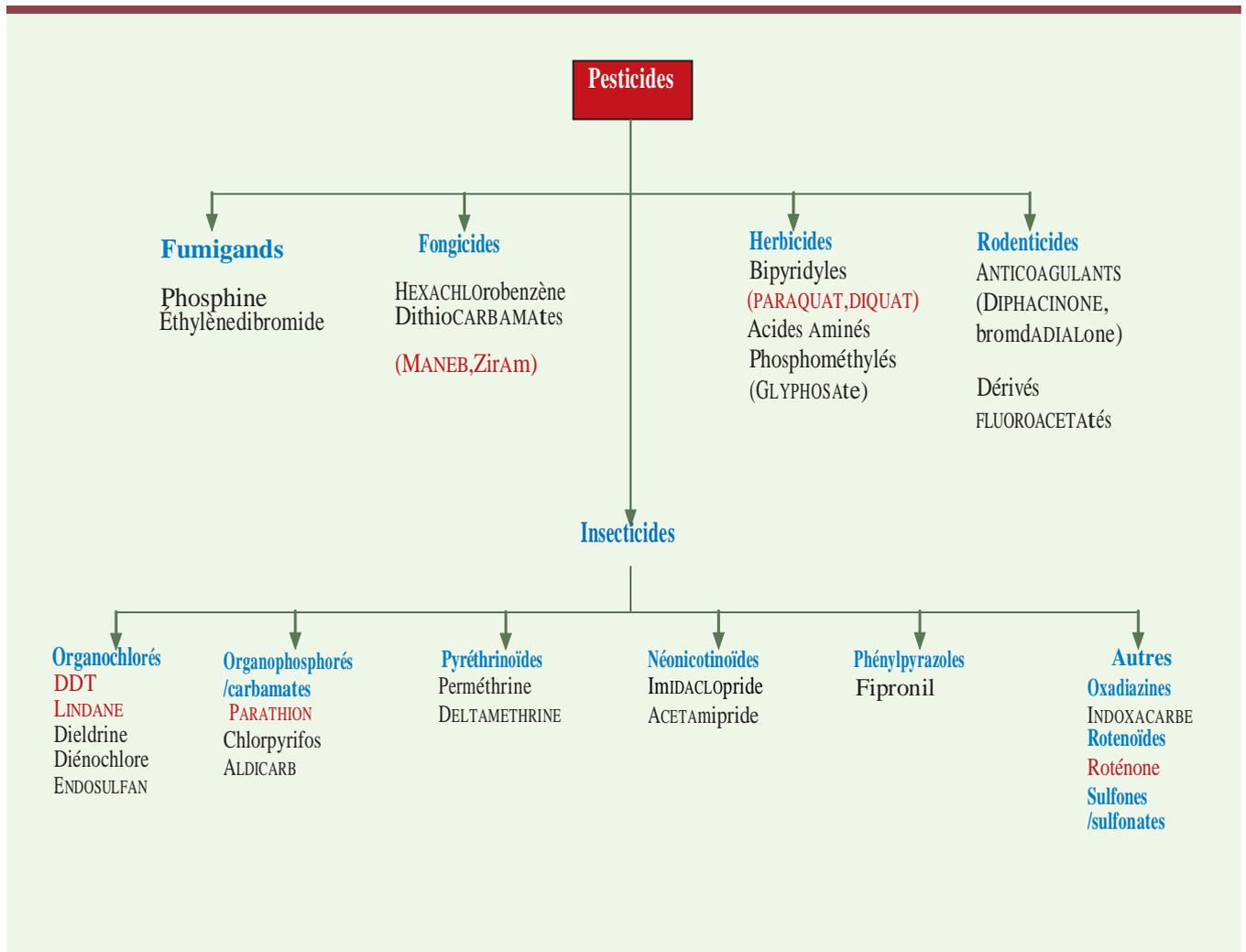


Figure 1. Les différentes familles de pesticides (Thany et al., 2013)

En rouge, quelques molécules pour lesquelles l'effet neurotoxique chez les mammifères a été mis en évidence.

Tableau 1. Classification des pesticides selon la cible visée (INSERM, 2013)

Pesticides	Utilisation	Exemple
Les insecticides	Utilisés contre les insectes nuisibles	Dichlorodiphényltrichloroéthane, Deltamethrine
Les fongicides	Utilisés contre les champignons phytopathogènes ou vecteurs de mycoses animales ou humaines	Mancozèbe, hexaconazol, chlorothalonil
Les herbicides	Qui détruisent les plantes adventices des cultures et, de façon plus générale, toute végétation jugée indésirable.	2-4D, glyphosate
Les acaricides	Qui détruisent les acariens	Abamectine, nicotine
Les nématocides	Employés contre les nématodes Phytoparasites	Bromomethane, chloropicrine
Les molluscicides	Ou hélicides qui détruisent les Gastéropodes	Methiocarbe, mercaptodiméthur
Les rodenticides	Qui tuent les rongeurs comme les Rats	Warfarine, phosphure de zinc
Les avicides	Destinés à éliminer les oiseaux ravageurs	Strychnine

1.3.3. Classification selon usage

Il existe six catégories de pesticides classés selon la destination des traitements ; dans cette étude nous nous intéresseront principalement aux substances utilisées dans la protection des cultures c'est-à-dire celles utilisées en agriculture pour maintenir un bon état sanitaire des sols et des végétaux.

Ce sont les substances les plus nombreuses, sous les termes d'insecticides-acaricides, de fongicides et d'herbicides. Par ailleurs, les pesticides sont utilisés dans la protection des bâtiments d'élevage, le traitement des locaux de stockage des produits végétaux, le traitement des zones non agricoles, le traitement des bâtiments d'habitation et le traitement des hommes et des animaux (Blanchoud et al., 2004).

1.3.4. Classification selon risque toxicologique

Les pesticides appelés perturbateurs endocriniens, sont connus pour provoquer leurs effets néfastes en imitant ou en antagonisant les hormones naturelles dans le corps. L'exposition à ces substances à faible dose et à long terme est de plus en plus liée à des effets sur la santé humaine, comme l'immunosuppression, les perturbations hormonales, l'intelligence diminuée, des anomalies de la reproduction et le cancer (Crisp et al., 1998; Hurley et al., 1998 ; Brouwer et al., 1999; Akter et al., 2009).

En 1975, l'OMS a établi une classification des pesticides en fonction de leur toxicité avec comme critère la dose létale 50 (DL₅₀) (El Azzouzi, 2013). Selon l'OMS, il y a 5 classes de pesticides établies selon leur risque pour les humains (WHO, 2010) :

- **Classe Ia:** Pesticides extrêmement dangereux, la DL₅₀ pour le rat (mg/kg de poids corporel) est ≤ 5 mg pour l'ingestion orale et ≤ 50 mg pour la voie cutanée. Exemples : éthoprophos, parathion-méthyl.
- **Classe Ib:** Pesticides très dangereux, la DL₅₀ pour le rat est comprise entre 5 à 50 mg pour l'ingestion orale et de 50 à 200 mg par voie cutanée. Exemples : azinphos-méthyl, méthomyl.
- **Classe II:** Pesticides modérément dangereux, la DL₅₀ est comprise entre 50- 2000 mg pour l'intoxication par voie orale et de 200 à 2000 mg pour l'intoxication par voie cutanée. Exemples : acéphate, amitraz, DDT.
- **Classe III:** Pesticides légèrement dangereux, la DL₅₀ plus de 2000 mg pour l'intoxication par voie orale et cutanée. Exemples : atrazine, hexaconazole.
- **Classe U:** Pesticides susceptibles de présenter un risque aigu, la DL₅₀ est supérieure à 5000 mg. Exemples : carbendazime, chlorothalonil, mancozeb, propamocarb.

1.3.5. Classification selon leur demi-vie

Parmi les pesticides, on distingue les pesticides à demi-vie longue (persistants dans l'organisme) et dénommés POP, essentiellement les organochlorés, qui sont des produits très lipophiles, comme le DDT, l'hexachlorobenzène, la dieldrine, le lindane... et les pesticides de demi-vie plus courte dans l'organisme, tels que les fongicides (Cherin et al., 2012 ; Garcia et al., 2012).

1.4. Usage des pesticides

Les pesticides sont omniprésents dans notre société moderne. Le principal usage des pesticides est la protection des cultures, on parle alors de pesticides à usage agricole. Toutefois, ils sont aussi utilisés pour des usages non agricoles, afin de lutter contre des

espèces végétales jugées envahissantes pour des raisons de sécurité (infrastructures de transport) ou d'aménagements paysagers, parcs et jardins (Dugeny, 2010).

1.4.1. Usage des pesticides dans le monde

Dans le monde, il existe plus de 100 000 spécialités commerciales, composées de 9000 matières actives différentes, autorisées à la vente. Chaque année, 15 à 20 nouvelles matières actives qui s'y rajoutent (UIPP, 2011).

D'après les publications de l'UIPP (Union des Industries de la Protection des Plantes), les herbicides représentent 47% du marché mondial des pesticides ; les fongicides représentent près de 26%, et les insecticides avec 25% (**Figure 2**).

1.4.2. Usage des pesticides dans l'Algérie

Selon Bouziani (2007), l'usage des insecticides, des fertilisants, des engrais, des détergents, et autres produits phytosanitaires se répand de plus en plus avec le développement de l'agriculture, mais aussi dans le cadre des actions de lutte contre les vecteurs nuisibles. Ainsi, au cours de la campagne de lutte antiacridienne de «2004-2005 », plusieurs tonnes de pesticides ; des organophosphorés, des carbamates et la deltaméthrine, ont été utilisés par épandage ou par pulvérisation dans les régions infectées par le criquet pèlerin, dans la région du Sud et dans leTell.

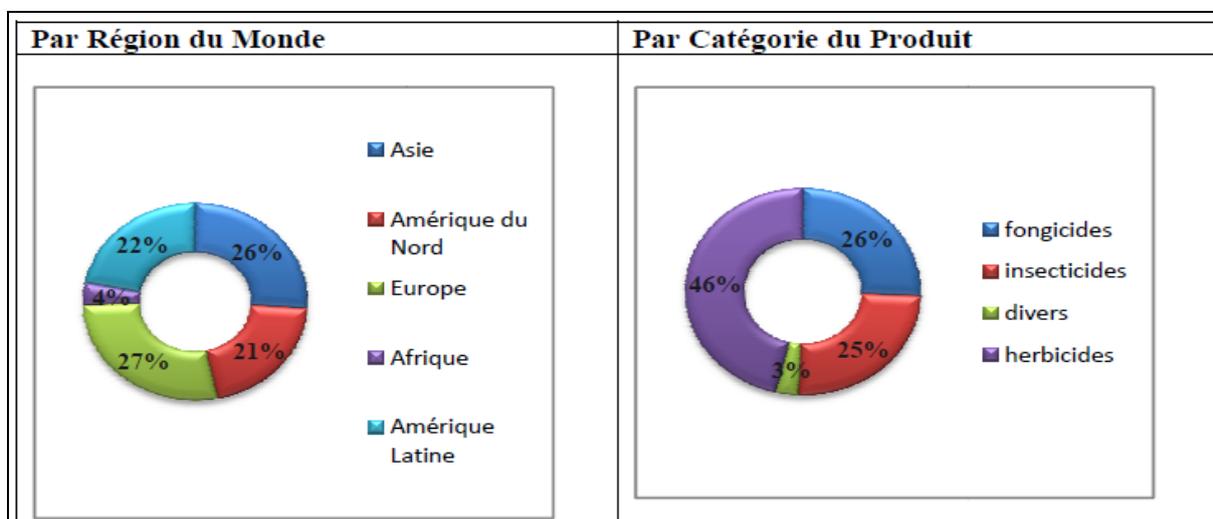


Figure 2. Le marché mondial des pesticides dans le monde par région et par catégorie en 2011 (UIPP, 2011).

Pendant la période qui s'étale entre 1990 et 2013, Bettiche (2016) a signalé une grande utilisation de pesticides (toutes catégories confondues) durant les années 90 plus que les années 2000 et cela n'est pas seulement dû à un raisonnement d'usage mais aussi à

l'introduction au marché des nouvelles formulations commerciales avec des doses plus faibles à l'unité de surface. L'auteur cité en dernier, note des pics d'usage insecticides-fongicides en 1991 et 1995 et surtout des insecticides en 2004, année de la dernière grande invasion acridienne survenue en Algérie (**Figure 3**).

1.5. Exposition aux pesticides

L'exposition de la population en général aux pesticides dans les zones agricoles, est un problème majeur de santé publique (Vannier et al., 2020). Elle s'effectue à travers le sol, l'eau, l'air ainsi que les aliments (Atmo, 2008). Des risques d'exposition professionnelle directe ont lieu lors de phases telles que la préparation de la bouillie, l'application du produit, le nettoyage des pulvérisateurs, les interventions dues à tout dysfonctionnement du pulvérisateur (buses bouchées, rupture de tuyaux...). Une exposition indirecte est également possible lors de contact avec un élément pollué (matériel, végétal, EPI), ou dans un environnement ayant été traité quelques heures auparavant, ou simultanément dans une parcelle avoisinante. Cette exposition est associée à plusieurs facteurs, tels les propriétés physicochimiques du pesticide, la température, l'humidité, les conditions météorologiques, l'hygiène personnelle (Batsch, 2011). La **figure 4** résume les modes d'exposition de l'homme aux pesticides.

En effet, certains pesticides pourraient être responsables d'effets adverses lors de l'exposition de la femme enceinte à des stades particuliers de la grossesse. Cette phase particulière ne peut être négligée dans l'évaluation des risques liées aux pesticides (Bonvallot et al., 2018). En Bretagne, une étude a été effectuée pour voir le niveau d'imprégnation des femmes enceintes aux pesticides et a révélé qu'il y a présence de traces de pesticides recherchés dans la majorité des urines des femmes (surtout des métabolites d'insecticides organophosphorés) (Baldi et al., 2013).

Par ailleurs, les enfants semblent être plus vulnérables aux pesticides que les adultes. Leur comportement et leur système en développement font en sorte qu'ils sont plus exposés et plus sensibles aux effets potentiels des pesticides (Chen et al., 2013). L'exposition de l'enfant aux pesticides peut avoir lieu très tôt, *in utero* via le placenta suite à l'exposition de la mère (Saunders et al., 2004), mais également après la naissance, soit directement par exposition aux contaminations domestiques (pesticides utilisés dans la maison ou le jardin ou habiter dans une zone agricole) (Tamburlini et al., 2002) ou via le lait maternel (Tagiyeva et al., 2010 ; Gascon et al., 2013) et l'alimentation (Jurewicz et al., 2006), soit indirectement pour les enfants de parents professionnellement exposés (e.g., agriculteurs).

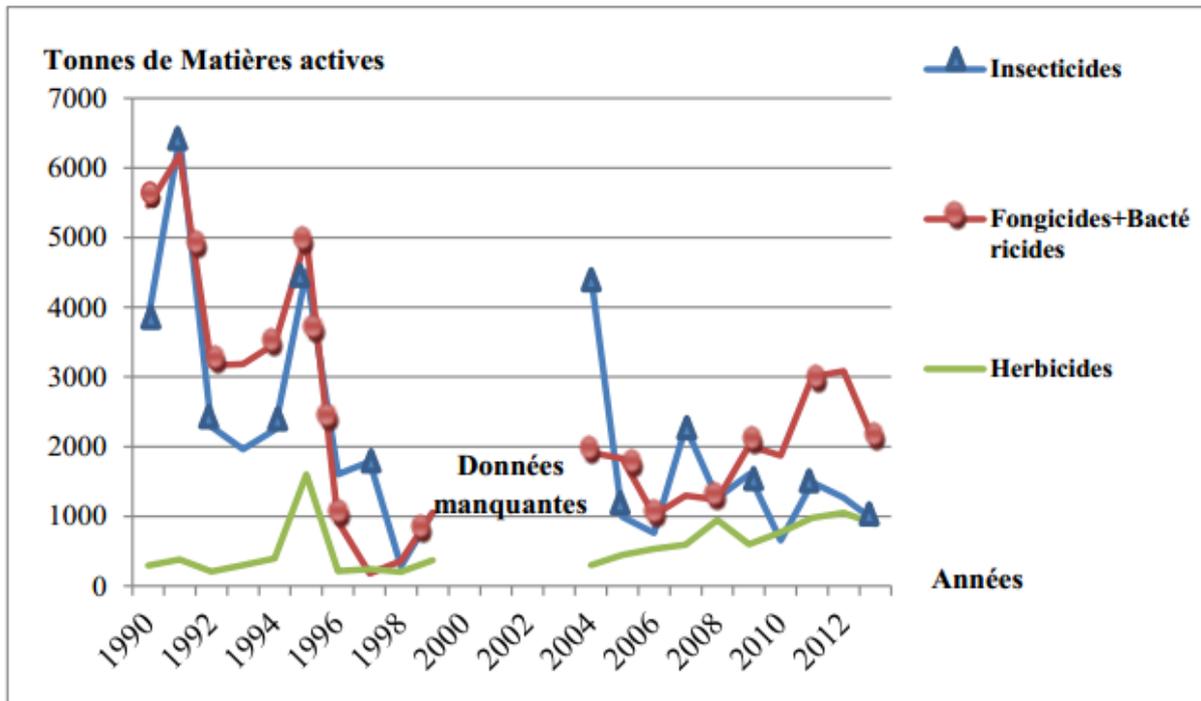


Figure 3. Evolution des quantités de pesticides utilisées en Algérie par catégorie entre 1990 et 2013 (Etablie à partir des données de la FAOSTAT) (Bettiche, 2016).

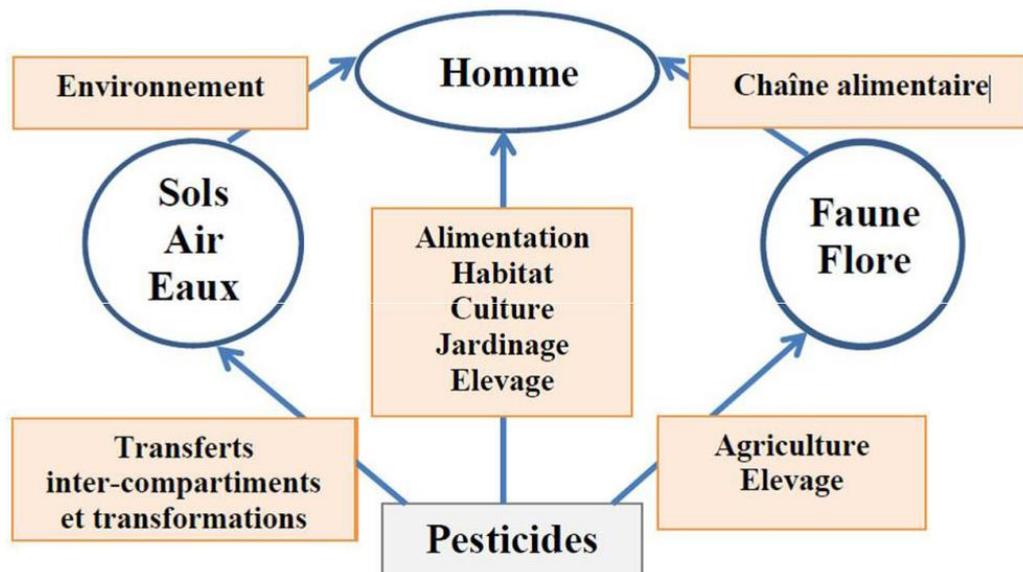


Figure 4. Modes d'exposition de l'homme et des milieux aux pesticides (CPP, 2002).

1.6. Voies de pénétration des pesticides dans l'organisme

On distingue trois principales voies de pénétration des pesticides dans l'organisme humain (Ye et al., 2013) :

- **La voie cutanée** : c'est la voie de pénétration la plus fréquente et la plus significative en milieu agricole. L'absorption cutanée se produit par contact direct de la peau avec des pesticides ou avec des vêtements et des outils contaminés par les pesticides (Ye et al., 2013).
- **La voie digestive** : c'est le type de pénétration le plus direct et le plus rapide, le produit se trouve en contact direct avec le sang aux niveaux des alvéoles pulmonaires, l'absorption par cette voie ne doit pas être négligé puisque l'ingestion de quantités importantes de pesticides par les applicateurs professionnels, même les consommateurs est fréquente (Baldi et al., 2013).
- **La voie respiratoire** : les particules de pesticides sont prises par les bronches pendant la respiration. Les expositions respiratoires se produisent généralement lors de l'application de produits (hautement volatils), en particulier pour ceux qui ne disposent pas d'équipement de protection respiratoire (par exemple, un masque avec filtre) ou dans un environnement de travail mal ventilé (Ye et al., 2013).

1.7. Mesure de l'exposition

La diversité des produits et l'évolution des matières actives entraînent des difficultés méthodologiques considérables qui limitent l'estimation de l'exposition aux pesticides. Par ailleurs, la mesure des expositions peut être influencée par les situations exceptionnelles, voire accidentelles. Il est difficile de dissocier les effets propres à chaque substance active ; les produits sont souvent utilisés en mélange et les formulations peuvent aussi contenir d'autres produits toxiques (adjuvants ou autres « formulants ») (Zeljezic et al., 2006).

Certains outils permettant d'estimer les expositions aux pesticides ont été décrits :

- *Des outils biologiques* : tels que le dosage direct des pesticides ou de leurs métabolites dans les compartiments biologiques (e.g, urines), ou la recherche d'effets précoces (génotoxicité) ;
- *Des modèles prédictifs* : appliqués aux professionnels, prenant en compte les méthodes d'application, les moyens de protection, ...ect.
- *La reconstitution des expositions anciennes* : au moyen de matrices activités-expositions construites idéalement par type de culture et par région (Zeljezic et al., 2006).

1.8. Toxicité des pesticides

L'intoxication aux pesticides est une cause importante de morbidité et de mortalité à travers le monde (Achour et al., 2011). Le risque d'intoxication pour l'homme résulte à la fois du danger lié à la toxicité de la substance active, toxicité aiguë et chronique, et de l'exposition au pesticide, dose journalière absorbée, quantité de résidus présents (Batsch, 2011).

1.8.1. Toxicité aiguë

Elle se manifeste immédiatement ou peu de temps (quelques minutes, heures ou jours) après une exposition de courte durée à des quantités importantes de pesticides. Les effets de la toxicité aiguë des pesticides correspondent à des brûlures chimiques au niveau des yeux, des lésions cutanées, des effets neurologiques et des troubles hépatiques (Tron et al., 2001).

1.8.2. Toxicité chronique

Elle résulte de l'accumulation et la sommation des effets, après des expositions répétées dans le temps. Les substances toxiques ingérées ne sont pas éliminées mais sont accumulées dans l'organisme jusqu'à une dose à partir de laquelle des troubles vont apparaître (El bakouri, 2006). Ces derniers sont souvent difficiles à reconnaître et le délai avant l'apparition de la maladie peut être très long. Les principaux signes et symptômes possibles d'une intoxication chronique sont: fatigue, maux de tête, manque d'appétit, perte de poids.

D'autres effets peuvent apparaître, comme le cancer (des lèvres, de la prostate, de l'estomac, des reins, du cerveau, la plupart des cancers du système hématopoïétique, le mélanome cutané) et les sarcomes des tissus mous (Hardell et al., 2002 ; Mills et Yang, 2003 ; Alavanja et al., 2004 ; Baris et al., 2004), les maladies neurologiques (Hancock et al., 2008 ; Singh et Panwar, 2014), les troubles de reproduction (Weselak et al., 2008), les malformations (Saulsbury et al., 2008), perturbation des systèmes endocriniens (Gingrich et al., 2020 ; Ubaidur Rahman et al., 2021) et les effets sur le système immunitaire (Weinberg, 2009 ; Corsini et al., 2013).

Le nombre d'empoisonnements par les pesticides est estimé à trois millions de cas tous les ans avec environ 220000 décès. 95% d'empoisonnements mortels par les pesticides se produisent dans les pays en voie de développement (Dubus et al., 2001).

Les pesticides sont des composés dont la toxicité des résidus dans l'eau et les aliments est contrôlée par plusieurs paramètres (**Tableau 2**).

Tableau 2. Les principaux paramètres qui contrôlent la toxicité des résidus de pesticides (Sebih, 2008)

Paramètre	Définition
LMR (<i>Limite Maximale de Résidu</i>)	Teneur à ne pas dépasser dans un produit alimentaire (en mg.kg ⁻¹ de produit ou en ppm)
DL 50 (<i>Dose Létale 50</i>)	Quantité de substance nécessaire pour tuer 50% des animaux d'un lot expérimental (en mg.kg ⁻¹ p. c.).
DJA (<i>Dose Journalière Acceptable</i>)	Dose d'un produit qui peut être ingérée quotidiennement par un individu pendant sa vie entière (en mg.kg ⁻¹ p. c.)
DSE (<i>Dose sans effet</i>)	Dose la plus élevée d'un produit qui ne provoque aucun effet décelable chez les animaux à expérimentation (en mg.kg ⁻¹ p.c.)
K_{oc} (<i>Coefficient de Partage Carbone Organique/Eau</i>)	Indication sur l'aptitude de la molécule à être adsorbée ou désorbée sur la matière organique. Il représente le potentiel de rétention de cette substance active sur la matière organique

2. Les pesticides organophosphorés

Les organophosphorés (OPs) sont une grande et très toxique classe d'insecticides. Ils sont un sous-produit de la recherche sur la guerre chimique dans le développement des gaz de combat neurotoxiques pendant la seconde guerre mondiale (sarin, soman, et le tabun). Ces composés sont tous des dérivés de l'acide phosphorique. Lorsque les atomes d'hydrogène de l'acide phosphorique sont remplacés par des radicaux organiques, tels que les groupes méthyle, éthyle ou phényle, on se réfère aux composés OPs. En outre, l'oxygène peut être remplacé par du soufre, du carbone ou de l'azote pour produire différents dérivés (Yu, 2015).

L'utilisation agricole et résidentielle de pesticides OPs a augmenté au cours des dernières décennies après l'interdiction de certains pesticides persistants. Bien qu'il y ait des preuves des effets des OPs sur le développement neurologique (Saunders, 2012) et le comportement chez les adultes, peu d'informations sont disponibles sur leurs effets chez les enfants, qui pourraient être plus vulnérables aux composés neurotoxiques (González-Alzaga et al., 2013).

Les propriétés insecticides de certains composés OPs ont été découvertes lors de recherches militaires sur les gaz innervants et, depuis la seconde guerre mondiale, de nombreux

pesticides OPs ont été commercialisés à des fins agricoles. Les principaux OPs regroupent l'acéphate, le chlorpyrifos, le coumaphos, le diazinon, le dichlorvos, le fonofos, le parathion, le malathion, le parathion méthyl et le phosmet.

Les composés OPs sont très toxiques par leurs propriétés anticholinestérasiques, auxquelles ils doivent aussi leur activité insecticide. Ils sont très liposolubles, mais rapidement dégradés. Depuis une cinquantaine d'années, plusieurs milliers de molécules OPs ont été synthétisées, dont certaines sont à des fins militaires comme armes chimiques (agressifs chimiques de guerre) (Terry, 2012 ; Allsop et al., 2015).

Les insecticides organophosphatés peuvent également produire des effets toxiques par d'autres mécanismes, comme d'autres hydrolases sériques, le stress oxydatif, la neuroinflammation et les mécanismes épigénétiques (Mangas et al., 2017 ; Mostafalou et Abdollahi, 2018).

2.1. Classification et utilisation

Les pesticides OPs sont des pesticides de seconde génération dérivés de structures de gaz neurotoxique. Bien que moins persistants que les organochlorés, ils sont cependant beaucoup plus toxiques. Ils s'attaquent au système nerveux. Les OPs présentent une structure générale, définie par Schrader (**Figure 5**) incluant un groupe P=O ou P=S, un groupe R3 partant, sensible à l'hydrolyse et échangeable avec des réactifs nucléophiles, deux substituants R1 et R2 possédant une stabilité accrue vis-à-vis de l'hydrolyse (Laurent, 2008).

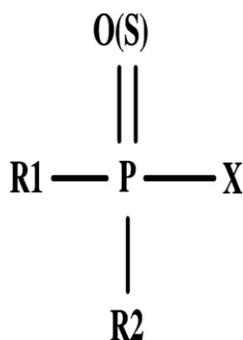


Figure 5. Structure commune aux esters organophosphorés (Biljana et Milos, 2007).

X : déterminant majeur des classes qui est soumis à l'hydrolyse ; R1 et R2 : groupement diméthoxy, diéthoxy, autre dialkoxy, diamino, chloré ou autre dialkoxy substitué, trithioalkyl, tri-phénylé ventuellement substitué, constituant mixte.

Mise au point bibliographique

La classification des OPs peut se faire selon plusieurs critères. L'un des critères est la structure. En effet, la classification chimique des OPs se fait en fonction des chaînes liées à l'atome de phosphore figurant dans la structure de base, elle contient quatre classes :

- Classe I où X contient un ammonium quaternaire ; les OPs de cette classe possèdent un puissant pouvoir toxique et ne sont pas utilisés en agriculture ;
- Classe II : $X = F$; les OPs de la classe II sont aussi toxiques que ceux de la classe I, ils possèdent en outre une forte tension de vapeur. Ces deux propriétés expliquent leur utilisation prédominante comme gaz de combat (tabun) tandis que peu d'entre eux ont été utilisés en agriculture tels que le diméthoate et le fenthion, responsables de la majorité des décès dans la région asiatique (Roberts et al., 2003) ;
- Classe III : $X = CN, OCN, SCN$ ou un halogène autre que F ; les OPs de la classe III ont une toxicité intermédiaire entre les classes II et IV. Certains, comme le sarin, ont été également utilisés comme gaz de combat ;
- Classe IV : $X =$ autre substituant ; les OPs de la classe IV regroupent la plupart des produits en agriculture.

Dans la plupart des cas, le substituant X est fixé par une liaison P-O ou P-S, plus rarement P-N ou P-C. Les produits de cette classe possèdent des composés R-diéthyl ($2 C_2H_5$), diméthyl ($2 CH_3$) ou isopropyl ($S-C_3H_7$).

D'une façon générale, les OPs possédant la fonction $P=O$ sont des inhibiteurs directs et rapides des enzymes. Les OPs contenant la fonction $P=S$ sont des inhibiteurs indirects, qui sont métabolisés en leur composé actif $P=O$ comme le parathion qui se transforme en paraxon, son métabolite actif. Ces produits sont caractérisés par une forte liposolubilité et une grande affinité aux tissus, en particulier au niveau du système nerveux central. Ces caractéristiques sont à l'origine d'une inactivation prolongée de l'enzyme et par conséquent d'intoxications graves (**Figure 6**).

Le fait que les OPs aient une courte durée d'action, une faible toxicité à long terme et un faible taux de résidus explique leur large utilisation tant sur le plan vétérinaire que sanitaire et agricole (Testud et Grillet, 2007).

- Sur le plan vétérinaire, c'est surtout comme antiparasitaire interne ou externe que les OPs sont utilisés. Leur usage se fait sous forme de poudrage, de pulvérisation, de bains, de colliers insecticides ou de comprimés. Ils sont utilisés à des doses laissant une grande

Mise au point bibliographique

marge de sécurité car l'action anticholinestérasique se manifeste aussi bien chez le parasite que chez l'hôte, bien que les invertébrés y soient infiniment plus sensibles ;

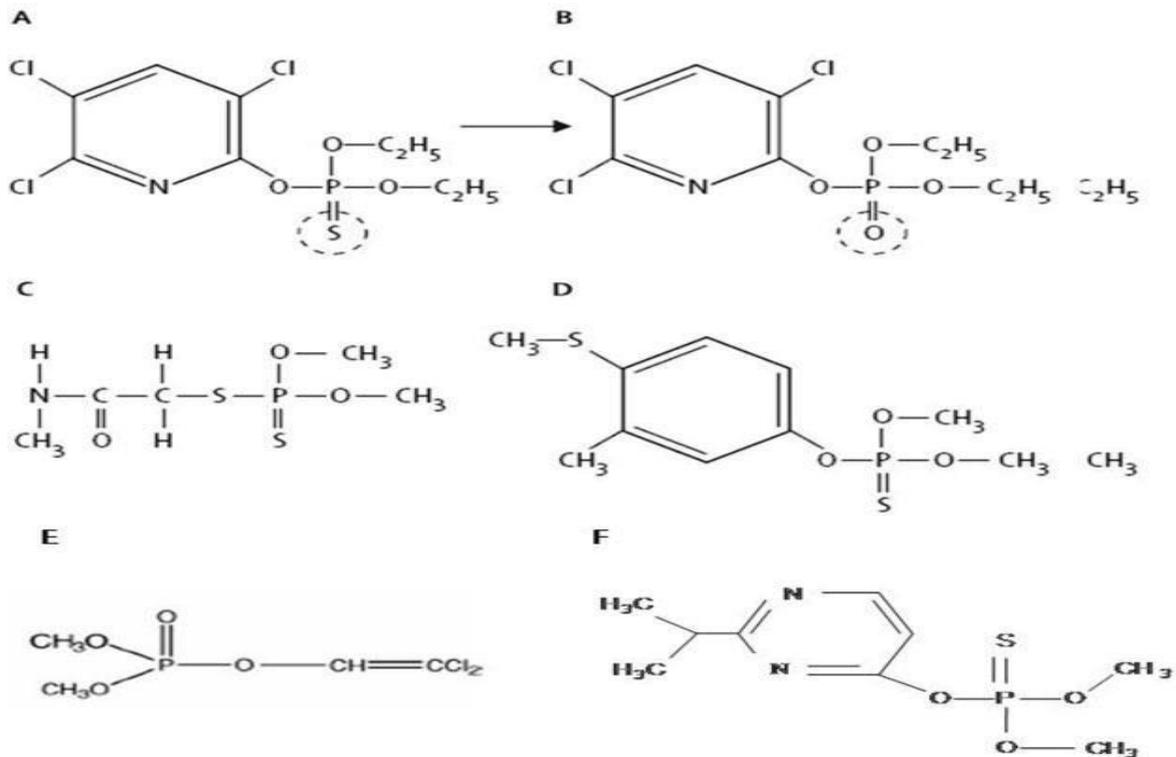


Figure 6. Structure des OPs destinés à l'usage agricole et responsable de la plupart des intoxications (Baud et Thabet, 2013).

A: Chlorpyrifos ;

B : Chlorpyrifos-oxon (forme active du chlorpyrifos après désulfuration et contenant 2 groupements éthyl attachés au P (phosphore) ;

C: Fenthion ;

D : Diméthioate ;

F : Diazinon contenant 2 groupements méthyl attachés au P=S, et doivent être transformé en leurs formes actives (P=O);

E: Dichlorvos (DDVP) contenant 2 groupements méthyl.

Un autre critère de classification des insecticides organophosphorés ; la DL_{50} , résumé dans le **tableau 3**.

Tableau 3. Classification de quelques OPs selon la DL₅₀ (Vaubourdolle, 2013).

Très toxique (DL ₅₀ <25mg/kg)	Toxique 25<DL ₅₀ <200mg/kg	Peu toxique DL ₅₀ >200mg/kg
Azinphos-éthyle (Gusathion)	Carbophénothion (Trithion)	Dicaption
Azinphos-méthyle (Guthion)	Dioxatan Delnav	Malathion
Phorate (Thimet)	Ométhoate Folimat	Fénithrion
Phosphamidon (Diméron)		
Disulfatan (Di-syston)		
Coumaphos Co- Ral)		

- Sur le plan sanitaire, en élevage comme en médecine humaine, ces insecticides sont utilisés dans le cadre de la lutte pour l'amélioration générale du cadre de la vie, notamment dans la prophylaxie des maladies transmissibles par les insectes ;
- Sur le plan phytosanitaire, c'est surtout là que leur usage est important. En effet, les OPs sont utilisés dans la protection des semences et dans le traitement des cultures contre les prédateurs (Terry, 2012).

2.2. Caractéristiques physicochimiques

Les OPs présentent des caractéristiques physico-chimiques dans l'ensemble assez proches, avec quelques spécificités. Les insecticides OPs sont des substances qui se présentent sous forme de liquides et de solides d'odeur désagréable, peu solubles dans l'eau mais très solubles dans les lipides.

De masses moléculaires élevées (220 à 368 g/mol), ils sont plus ou moins stables selon la nature du groupe X et de la présence d'un atome de soufre : aromatiques et composés sulfurés sont plus rémanents.

Le coefficient d'adsorption au carbone organique, exprimé par logK_{oc}, est peu élevé, ce qui traduit une faible affinité pour les sols riches en matière organique, et une faible rémanence dans les sols (35 jours pour le chlorpyrifos, selon les conditions plus ou moins aérobiques (Gouzy et al., 2005).

Mise au point bibliographique

Leur pression de vapeur est relativement faible, ce qui implique une faible volatilité ; le chlorpyrifos, le dichlorvos et le fenthion sont toutefois à considérer au vu des résultats plus élevés. Cette volatilité fait prendre en compte le milieu aérien comme milieu possible d'exposition.

2.2.1. Propriétés Physiques

Ses propriétés physiques concernent les caractères de couleur, d'odeur, de consistance, de solubilité et de volatilité. Ces propriétés varient beaucoup avec la molécule voir avec la spécialité. Ainsi, les insecticides OPs se présentent sous forme de liquides incolores, jaunâtres ou brunâtres, visqueux ou comme des solides incolores cristallisés. Ils sont volatiles en général, avec une odeur alliacée désagréable. Leur solubilité dans l'eau est en général très faible; c'est ainsi que le chlorpyrifos est pratiquement insoluble dans l'eau (de l'ordre de 2 ppm à 25°C) alors que le trichlorfon, le diisopropyl-fluoro-phosphate (D.F.P) et le mevinphos sont très solubles dans l'eau (Kouzayha, 2011). Les OPs sont très lipophiles, plus ou moins selon les substances, ce qui est traduit par le logarithme du coefficient de répartition octanol/eau (LogKow), qui est largement positif et parfois supérieur à 4. Cette caractéristique en fait une source de contamination des organismes vivants, par accumulation dans les graisses. Certains composés en particulier peuvent être stockés en partie dans les graisses, c'est le cas du diazinon, du fénitrothion et du parathion (Aligon et al., 2010).

Dans les solvants organiques (benzène, chloroforme ...), ils sont en général assez solubles, plus que dans les hydrocarbures aliphatiques (essence, pétrole ...) (Testud et Grillet, 2007).

2.2.2. Propriétés Chimiques

Parmi les nombreuses propriétés chimiques des insecticides OPs, nous retiendrons principalement l'hydrolyse, le pouvoir alkylant et l'isomérisation.

Une des principales propriétés chimiques des insecticides OPs qui conditionne leur stabilité dans le milieu extérieur est réaction d'hydrolyse (Burklow et al., 2003). La vitesse de celle-ci est fonction de la molécule et des conditions de réaction telles que le pH, la température, la nature du solvant. Ainsi, les dérivés oxygénés sont plus facilement hydrolysés que les dérivés soufrés. L'augmentation du pH, de même que celle de la température accroissent la vitesse de réaction. Comme autres propriétés chimiques, citons les propriétés alkylantes et l'isomérisation des composés OPs. Les premières permettent d'expliquer certaines activités biologiques des esters phosphoriques ainsi que de synthétiser certains dérivés. La seconde quant à elle, liée à la présence de cinq valences non identiques du phosphore, permet d'obtenir

Mise au point bibliographique

un mélange d'isomères sous l'effet de la température et ceci lors de la préparation de certains composés comme le parathion (Diop, 1992).

Une propriété non moins importante des OPs est la réaction d'oxydation qui permet, *in vivo*, de transformer certains dérivés soufrés en dérivés oxygénés plus actifs. C'est ainsi que dans l'organisme, le parathion est oxydé en paraoxon au niveau des microsomes hépatiques (Laurent, 2008).

2.3. Mode d'action des organophosphorés

Il est établi depuis longtemps que l'action toxique de ces produits s'exerce par inhibition des acétylcholinestérases dont la conséquence est l'accumulation d'acétylcholine au niveau des sites actifs ; mode d'action identique chez les insectes et vertébrés (Aligon et al., 2010).

Les insecticides OPs agissent sur les synapses à acétylcholine en perturbant leur fonctionnement. Leur mécanisme d'action neurotoxique implique l'inhibition de l'AChE.

L'AChE est une enzyme nécessaire au fonctionnement des synapses du système nerveux central et de la jonction neuromusculaire. En effet, elle permet l'hydrolyse en quelques millisecondes l'acétylcholine libre dans la fente synaptique, en acétate et choline, et fournit un des moyens de mettre un terme à l'activation des récepteurs cholinergiques (Pollard et Earnshaw, 2004 ; Jokanovic et Stojiljkovic, 2006).

L'inhibition de l'AChE provoque une accumulation de l'acétylcholine dans la fente synaptique lors d'une stimulation nerveuse, menant à un mauvais fonctionnement synaptique par hyperstimulation des récepteurs cholinergiques, ce qui peut mener à l'apparition de divers troubles nerveux, pouvant aller jusqu'à la mort de l'individu (Braquenier, 2009).

2.4. Les voies d'exposition aux organophosphorés

L'exposition aux pesticides OPs peut se faire par l'ingestion, l'inhalation, ou le contact cutané. La population générale est exposée durant l'utilisation domestique ou le jardinage, que ce soit par inhalation ou à travers la peau. L'apport peut se faire également via l'alimentation. L'épandage est un mode d'intoxication fréquent, les particules transportées par l'air étant retrouvées à plus d'1 à 2 km du lieu d'épandage. Les ouvriers agricoles, les applicateurs de pesticides et les fabricants de ces pesticides peuvent avoir des niveaux élevés d'exposition. En milieu de travail, la voie cutanée est souvent la principale voie d'exposition (Bourbia-Ait Hamlet, 2013). En milieu professionnel agricole, l'exposition cutanée est démontrée comme la voie majeure de pénétration des pesticides. La voie de contamination dépend toutefois des caractéristiques du produit utilisé (par exemple, le risque d'exposition respiratoire est accru pour une poudre). Les solvants incorporés dans les produits commerciaux ont une influence

Mise au point bibliographique

sur le passage des substances à travers la peau mais ils sont rarement pris en compte dans les études (Batsch, 2011). L'utilisation de traceurs fluorescents a permis de montrer les variations de l'exposition cutanée selon les zones corporelles, chez des applicateurs en serres et dans des vergers. Cette méthode peut être utilisée à des fins de sensibilisation et de prévention. La voie orale ou digestive est liée au contact de la bouche avec les mains, les gants ou du matériel souillés, à l'onychophagie, au fait de manger ou fumer sur le lieu de travail. L'exposition aux pesticides par inhalation concerne plus particulièrement certaines conditions spécifiques, comme la fumigation, la préparation ou l'application dans les milieux fermés (Serres, Silos, bâtiment d'élevage...). L'importance de la voie respiratoire dépend des caractéristiques individuelles (respiration, activité physique...) et des caractéristiques physicochimiques des substances actives ainsi que des formulations, qui faciliteront plus ou moins le passage des pesticides dans les alvéoles pulmonaires (aérosol, solide, liquide, lipophilie, granulométrie...) (Agrawal et Sharma, 2010).

2.5. Toxicocinétique des pesticides organophosphorés

2.5.1. Absorption

Les OPs semblent être absorbés facilement par toutes les voies cutanée, orale et pulmonaire (Damien et al., 2010).

2.5.2. Distribution

Après l'absorption, les OPs sont transportés par le sang vers les tissus. La demi-vie plasmatique des OPs est courte (10 minutes pour le dichlorvos par exemple) et par conséquent les OPs s'accumulent peu dans les tissus. Ils ne s'accumulent pas dans les graisses. Il est cependant possible, lors d'une intoxication massive, au cours des quelles l'individu survit, l'accumulation du produit dans certains tissus, soit responsable de rechutes après quelques heures à quelques jours. Toutefois, lors de nombreuses études, des concentrations importantes ont été retrouvées en particulier dans le cœur et la rate, mais aussi dans le sang, les urines, le cerveau, le foie et les reins. Enfin, les données indiquent que les OPs peuvent être retrouvés dans les organes de reproduction humains, ce qui présente un risque d'interférence avec le processus de reproduction (Serratrice et Verschueren, 2005).

2.5.3. Métabolisme

Chez les mammifères, les OPs sont rapidement métabolisés, principalement par le foie, même si une petite fraction reste stockée dans les tissus adipeux (Costa, 2006). Cette métabolisation se fait par deux voies différentes. L'une d'entre elles est la désulfuration oxydative de la

Mise au point bibliographique

double liaison avec le phosphore, par un cytochrome P450 du foie (qui est spécifique à l'OP), qui donne lieu au métabolite oxon. L'autre voie est l'hydrolyse de l'OP par un cytochrome P450 en son métabolite organique inactif et en dialkylthionate (Jalady et Dorandeu, 2013).

2.5.4. Elimination

Les métabolites des OPs sont éliminés très largement dans les urines (à plus de 50%), de façon rapide, mais aussi dans les fèces et par l'air expiré pour les OPs et leurs métabolites plus volatils. L'étude de certains métabolites urinaires peut être utilisée pour le diagnostic des intoxications ou pour l'évaluation de l'importance d'une exposition récente (Damien et al., 2010).

2.6. Toxicité des pesticides Organophosphorés

La toxicité des pesticides OPs dépend d'un certain nombre de facteurs parmi lesquels on cite les formes d'utilisation (gaz, liquide, poudre ou solide), les moyens d'application et d'emploi (pulvérisa, dispersion, etc) et les conditions d'utilisation (Licata et al., 2019). Mais le facteur principal qui conditionne la toxicité de ces produits concerne le mode de pénétration et le devenir du produit dans l'organisme (Braquenier, 2009).

2.6.1. Toxicité aiguë

En population générale, les effets aigus des pesticides, faisant suite à une exposition à de fortes doses, s'observent rarement. Ils surviennent en cas d'empoisonnements accidentels (jardiniers amateurs, accidents chez des enfants) ou volontaires (suicides) (Camard et Magdelaine, 2010). Une des principales raisons pour lesquelles ces insecticides OPs sont plus toxiques pour les insectes que chez les mammifères adultes dont l'homme, provient des capacités métaboliques de chacune et des voies de métabolisation. En effet, les insectes possèdent comme voie majeure de métabolisation celle de la bioactivation, dans laquelle les OPs sont transformés en oxon, leur métabolite actif. Au contraire, les mammifères privilégient les voies de détoxification directes et ont une voie de détoxification des oxon bien développée (Braquenier, 2009). Le risque de toxicité est important, chez les agriculteurs qui utilisent des doses importantes de produits. Les effets observés sont des brûlures au niveau des yeux, des lésions cutanées, des troubles neurologiques et hépatiques, des manifestations digestives et respiratoires, des troubles cutanéomuqueux et rhinopharyngiques (Agrawal et Sharma, 2010).

2.6.2. Toxicité chronique

La toxicité chronique est, quant à elle, nettement moins bien connue et beaucoup plus difficile à mettre en évidence. Elle peut être associée à une absorption de faibles quantités de pesticides présents dans différents milieux sur une longue période de temps (Karami-Mohajeri et Abdollahi, 2011). Elle peut provoquer différents problèmes de santé liés aux OPs : cancers, problèmes de reproduction et de développement, affaiblissement du système immunitaire, maladies neurologiques (Alzheimer, Parkinson), troubles métaboliques, stress oxydant (Pope et al., 2005 ; Ranjbar et al., 2005 ; Mangas et al., 2017; Mostafalou et Abdollahi, 2018).

2.7. Le chlorpyrifos-éthyl, insecticide à large utilisation

Le chlorpyrifos (CPF) est un pesticide OP qui, à faible dose, est suspecté d'avoir des effets négatifs, au long terme, sur le développement du cerveau et sur le comportement (Solomon et al., 2014 ; Sandoval et al., 2019).

Utilisation : le CPF est un insecticide OP à large spectre, utilisé aussi bien pour tuer des moustiques que des cancrelats, des larves de scarabées, des puces, des mouches, des termites, des fourmis et des poux (Sawicki et al., 2018). Il est utilisé aussi comme insecticide sur les graines, le coton, les fruits, les noix dans les champs et vergers, mais aussi sur des pelouses et plantes ornementales. Il est aussi répertorié comme antiparasitaire en utilisation directe sur le mouton et les dindes, mais aussi en utilisation indirecte, pour le traitement de site de cheval, des niches de chien, des logements domestiques, des bâtiments agricoles, des poubelles de stockage et des établissements commerciaux (Ubaidur Rahman et al., 2021).

Nom pour l'utilisation professionnelle: Dursban (mais aussi : Empire, Eradex, Lorsban, Paqant, Piridane, Scout et Stipend).

Structure chimique (Figure 7) :

Formule moléculaire brute : $C_9H_{11}Cl_3NO_3PS$

- **Nom chimique** : (IUPAC) O,O-diéthyl O-3,5,6-trichloro-2-pyridyl phosphorothioate.
- **Propriétés physiques** (Braquenier, 2009)

Masse moléculaire : 350,59.

Solubilité dans l'eau : 0,002 g/l à 20 °C.

Point de fusion : 41,5 °C.

La pression de vapeur du CPF est de $2,49 \times 10^{-3}$ Pa à 25°C.

Logarithme de son coefficient de partage octanol-eau : 4,82 à 5,11 (Élevé).

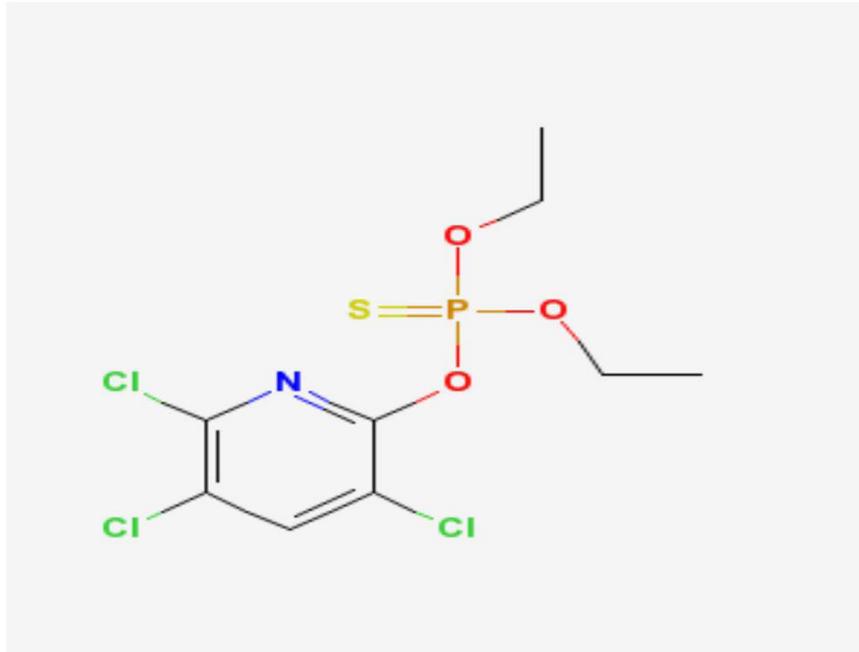


Figure 7. Structure chimique du chlorpyrifos (Saulsbury et al., 2009).

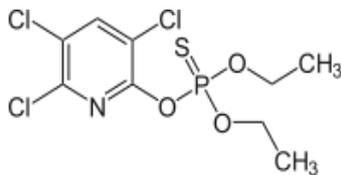
- **Persistance:** le CPF est fortement absorbé par le sol et sa persistance va de deux semaines à un an en fonction du type de sol, de son pH et du climat.

La vitesse d'hydrolyse du CPF dans l'eau augmente en fonction du pH et de la température ainsi qu'en présence de cuivre. Le temps de demi-vie dans l'eau à 25°C est de 35 à 48 jours (Eaton et al., 2008).

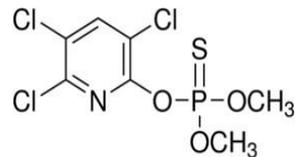
➤ **Limite de toxicité chez les animaux :** chez les mammifères, la toxicité aiguë est modérée. En effet, chez les rongeurs, en fonction des sources, la DL₅₀ (dose létale pour 50% des individus) par voie orale chez le rat va de 82 à 270 mg/kg et de 60 mg/kg chez la souris. Chez les mammifères plus grands, la toxicité est plus modérée encore : chez le lapin, DL₅₀= 1000 mg/kg et chez le mouton 800 mg/kg.

Le CPF paraît aussi toxique chez les oiseaux de grande taille que chez les petits mammifères : DL₅₀ orale chez le canard 76 mg/kg, mais très toxique chez les oiseaux de petite taille: DL₅₀ orale chez le pigeon : 10 mg/kg Par contre, la toxicité chez les organismes aquatiques est très élevée, tant chez les poissons que chez les invertébrés. Par exemple, après 48 heures d'exposition, la toxicité survient à des doses inférieures à 1dg/L (après 48 heures) pour les Daphnies (*Daphnia magna*) et la DL₅₀ est de 0,009 mg/L (après 96 heures) pour la truite arc-en-ciel. Une accumulation du produit a été constatée dans les sédiments de rivières et dans les tissus des organismes aquatiques (Braquenier, 2009).

- **Forme sur le marché** : poudre, granulés, suspension micro-encapsulées, liquide et gel (Eaton et al., 2008).
- **Les formes chimiques** : Le CPF existe sous deux formes : le CPF-méthyl et le CPF-éthyl (INERIS, 2006) (**Figure 8**).



CPF-éthyl



CPF-méthyl

Figure 8. Représentation chimique des molécules de CPF-éthyl et de CPF-méthyl (Loyant, 2017).

Lorsqu'on utilise l'appellation générale **chlorpyrifos** c'est la forme **éthyl** qui est étudiée (**O, O-diethyl O-3, 5, 6-trichloropyridin-2-yl phosphorothioate**), ce qui sera le cas pour le reste de l'étude. La formulation commerciale testée dans cette étude est le **Dursban 4®** contenant **480 g/L** de la molécule active.

2.7.1. Mécanisme d'action du CPF

Les OPs, très lipophiles, franchissent aisément toutes les barrières biologiques et se fixent de façon covalente aux cholinestérases de la jonction synaptique des fibres du système nerveux central, non dosables en pratique courante. Ils se fixent également aux acétylcholinestérases érythrocytaires (AChE-Er) et aux pseudo-cholinestérases ou « butyrylcholinestérases » du foie et du plasma. Ces dernières sont très sensibles mais peu spécifiques, renseignant généralement sur une exposition à un inhibiteur des cholinestérases (Worek et al., 2005). En ce qui concerne le CPF, il exerce cette action sur les cholinestérases, principalement via son métabolite actif, le CPF oxon (CPO). L'interaction entre les formes « oxon » et l'AChE se fait de manière covalente par phosphorylation de la sérine du centre catalytique (Loyant, 2017).

L'inhibition de l'enzyme AChE provoque une accumulation d'acétylcholine dans les synapses et une surstimulation des récepteurs muscariniques et nicotiques (Costa, 2006), causant de nombreuses anomalies telles que la paralysie et même la mort (Matozzo et al., 2005).

2.7.2. Le CPF face à l'organisme, la toxicocinétique

2.7.2.1. Absorption du CPF

L'exposition au CPF va déclencher des processus physiques et physiopathologiques dans l'organisme. La dose effective de CPF atteignant les tissus et les organes est déterminée par sa toxico-cinétique.

L'absorption du CPF est le processus de pénétration du pesticide dans l'organisme. Lorsqu'il atteint la circulation sanguine il peut alors exercer sa toxicité systémique. La voie d'exposition principale, non professionnelle, au CPF est via l'ingestion d'aliments, majoritairement les fruits et les légumes contenant des résidus ; viennent ensuite des voies secondaires comme la voie cutanée au contact de surfaces contenant du CPF et la voie respiratoire, par inhalation (Loyant, 2017). Concernant la présence de CPF dans le lait maternel, l'équipe de Sanghi, en 2013, a trouvé des quantités de pesticides dépassant les doses journalières autorisées par l'OMS dans le lait maternel humain. Ce domaine d'étude requiert un approfondissement et pourrait être une voie d'exposition supplémentaire pour le nouveau-né (Rauh et al., 2015). Surtout lorsque l'on sait que le fœtus est très vulnérable au transfert placentaire de CPF, car le placenta échoue dans son rôle de barrière aux OPs qui sont lipophiles. De plus, en prénatal, les OPs ont été détectés dans l'amnios (Loyant, 2017).

2.7.2.2. Distribution du CPF

La concentration la plus élevée de CPF est retrouvée majoritairement dans les tissus adipeux et également dans le cerveau. Le CPF se lie à de nombreuses protéines comme l'albumine du plasma. Par conséquent, la fraction libre de CPF retrouvée dans le sang et qui est disponible pour la distribution dans d'autres compartiments corporels est faible. Il s'accumule plus dans les tissus adipeux que dans les autres tissus à cause de sa forte lipophilie (Timchalk et al., 2002).

La concentration de CPF dans les tissus riches en lipides, dont le cerveau, a été rapportée plus élevée et plus stable que la concentration dans le sang (Barr et Angerer, 2006).

Il y a eu peu d'études consacrées à la distribution du CPF et de ses métabolites dans les tissus humains, cependant le CPF peut se concentrer dans le lait maternel. Toutefois, dans une étude épidémiologique effectuée chez des femmes enceintes et chez leurs nouveau-nés, exposés au CPF, par utilisation résidentielle, les chercheurs ont trouvé des concentrations de CPF dans le sang de la mère et dans le cordon ombilical, comparables et très corrélés, indiquant que le CPF passe au travers du placenta (Whyatt et al., 2005). Une étude réalisée en Inde, a trouvé

un taux relativement élevé de CPF dans le lait de mères pendant l'allaitement (Sanghi et al., 2003).

2.7.2.3. Biotransformation du CPF

Le métabolisme du CPF se réalise principalement dans le foie et dans une moindre mesure dans les entérocytes du petit intestin (Poet et al., 2003). Cette différence de métabolisme trouverait son origine dans la répartition des activités entre les enzymes de bioactivation et de détoxification. En particulier, l'enzyme PON1 qui désactive le CPO aurait une activité 100 fois plus basse dans les entérocytes que dans le foie (Braquenier, 2009).

L'activité des enzymes de métabolisation des OPs dans le foie des nouveau-nés et des jeunes individus est plus faible que chez l'adulte, ceci tant chez l'homme que les rongeurs (Johnson, 2003 ; Eaton et al., 2008). L'équilibre entre la bioactivation métabolique du CPF et la désactivation ou détoxification, qui est responsable de la susceptibilité à la toxicité des OPs, dépend donc de l'âge. Il y a plus de bioactivation, donc plus de production de CPO chez les jeunes que chez les adolescents et adultes (Ma et Chambers, 1994).

2.7.2.4. Elimination du CPF

Les OPs sont rapidement métabolisés et presque entièrement excrétés dans les urines (Aprea et al., 2000). L'élimination du CPF du sang, sa clairance, est très rapide. Il existerait une élimination plus lente à partir d'un compartiment secondaire, qui est due à une liaison à des protéines du plasma et la distribution de CPF dans les tissus adipeux peu perfusés. Ces métabolites sont excrétés dans les urines en 48h ou forment des glycurono- et sulfoconjugués qui sont aussi excrétés dans les urines (Eaton et al., 2008).

2.7.3. Toxicité et devenir dans l'environnement

Pour qu'un individu soit intoxiqué au CPF plusieurs étapes sont nécessaires entre l'émission du pesticide et l'apparition de sa toxicité. La première étape est la diffusion de CPF dans l'environnement, où il va subir plusieurs transformations, avant d'atteindre sa cible, la population humaine. Après son application, le CPF se retrouve à la fois dans les compartiments atmosphériques (Zhou et al., 2010), aquatiques (Coupe et Blomquist, 2004) et dans les sols. Dans le sol, le CPF se dégrade lentement, avec un temps de demi-vie estimé à 35 jours, en CPF-oxon qui s'avère également être un puissant inhibiteur de l'AcChE (Čolović et al., 2011).

Le CPF peut avoir des conséquences sur l'homme et la femme en phase de conception et leurs effets apparaissent plus tard chez leur descendance. Mansour et Mossa (2010) ont déduit que

le CPF est distribué dans les tissus de la progéniture au cours d'allaitement, causant des dommages oxydatifs et un dysfonctionnement hépatique chez les rats mâles et femelles. Il a été rapporté que le lait de rat contient 11-15% de matière grasse, ce qui permet de transporter les produits toxiques lipophiles (Dorman et al., 2001). Dans des études précédentes, il a été rapporté que le lait contenait 200 fois plus de pesticides que le sang maternel (Mattsson et al., 2000).

3. Les organophosphorés, les perturbations métaboliques et le stress oxydant

Le stress oxydant résulte d'un déséquilibre entre la production et la neutralisation d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) et de l'azote (ERN) (Almasiova et al., 2012), et/ou à une diminution des systèmes antioxydants de défense (Breitenbach et Eckl, 2015). Cela se traduit par des dommages oxydatifs de l'ensemble des constituants cellulaires, tels les lipides avec perturbations des membranes cellulaires, les protéines avec l'altération des récepteurs et des enzymes, les acides nucléiques avec un risque de mutation et de cancérisation, entraînant des dégâts cellulaires irréversibles.

Les troubles pathologiques dus à la toxicité des OPs ne se limitent pas à des troubles neurologiques ; mais incluent aussi certains troubles biochimiques, telles que les perturbations des taux des enzymes, l'apparition des molécules toxiques, des lésions histologiques (lésions membranaires, perturbation de la perméabilité, perte des formes fonctionnelles.....etc.), déséquilibre du système antioxydant enzymatique associée à des productions massives des ERO, ces derniers causent l'apparition aggravée de plusieurs maladies telles que Parkinson, Alzheimer, cancer et d'autres manifestations pathologiques.

Tous ces indices ont mis en évidence le rôle crucial de stress oxydatif dans la toxicité des pesticides OPs et le considère comme le mécanisme moléculaire clé.

3.1. Hépatotoxicité

Des études, sur les pesticides, ont montré que ces derniers réagissent différemment d'un organe à l'autre (Pareek et al., 2013). Dû à sa fonction désinfectrice, le foie est le premier organe ciblé par les xénobiotiques y compris les pesticides OPs (Ma et al., 2013). Il est démontré que les pesticides OPs provoquent une hépatotoxicité par des changements du profil des enzymes marqueurs hépatiques comme les transaminases (ALP, AST), la lactate déshydrogénase (LDH) et des changements histopathologiques (Orabi et al., 2013).

Des études montrent que les pesticides OPs provoquent une augmentation de l'activation de ces enzymes au niveau de sérum de rat accompagnée d'une augmentation du niveau d'oxydation (LPO) Avec une diminution des enzymes antioxydants (Mansour et Mossa,

2009). Les lésions tissulaires ne se limitent pas à la toxicité aiguë et chronique, le CPF par exemple peut provoquer des dommages biochimiques et structurelles dans le foie des souris, des poissons et des rats (Buyukokuroglu et al., 2008 ; Narra et al., 2015 ; El Nahhal et al., 2020).

Selon plusieurs auteurs, la toxicité engendrée par ces pesticides s'exerce notamment via sa biotransformation dans le foie par les monooxygénases à cytochrome P450 en des dérivés hautement réactifs causant un stress oxydant (Kurutas et al, 2006).

3.2. Néphrotoxicité

Le rein est particulièrement vulnérable à plusieurs substances toxiques comme les pesticides OPs qui sont susceptibles de lui causer des dommages à différents sites et de perturber ainsi certaines de ses fonctions (George et al., 2015). L'accumulation des ERO au niveau des reins, provoque des modifications biochimiques, hématologiques et histopathologiques rénales (Ahmed et al., 2010 ; Bernard et Ziad, 2013). Il est clair que les pesticides provoquent l'oxydation et la peroxydation des lipides, ce qui induit des effets indésirables dans les systèmes biologiques du foie et des reins. Bien que l'activation des OPs se fasse en premier temps dans le foie par le cytochrome P450, ce dernier est également hautement activé dans les reins dont le rôle est de convertir les pesticides et les autres substances toxiques xénobiotiques ou endogènes en substances excitaibles (Ma et al., 2013).

L'exposition aux pesticides OPs provoque une augmentation significative du taux de créatinine sérique et de l'acide urique chez des rats traités (El sharkawy et al., 2013). La créatinine est librement filtrée dans le glomérulaire, leur excrétion est basée sur ce processus de filtration, bien que la sécrétion tubulaire soit presque négligeable. Toutefois, l'augmentation légère et significative de la créatinine sérique, peut-être dû à l'insuffisance glomérulaire et des dommages tubulaires dans les reins. L'acide urique est le produit final de la dégradation des acides nucléiques et des bases puriques ; l'augmentation des taux de ces produits lors d'une exposition aux pesticides OPs peuvent être le résultat de la production massive des ERO générés par les métabolites de ces pesticides que l'on considère plus toxiques que la molécule mère, d'autre part cette augmentation peut être due à la surproduction d'acide urique et l'excrétion moins (Mansour et Mossa, 2010).

Toutefois une augmentation du niveau de l'urée plasmatique peut être due à l'augmentation de la dégradation des protéines (Houjuan et al., 2012).

3.3. La Peroxydation lipidique

Les pesticides OPs provoquent l'augmentation de la production des ERO, qui à leur tour génèrent le stress oxydatif dans les différents tissus (Filiz et al., 2011). En fait, l'un des mécanismes moléculaires sous-jacents à la toxicité de certains pesticides semble être la peroxydation lipidique (LPO). Le malondialdéhyde (MDA) est l'un des produits terminaux formés lors de la décomposition des acides gras polyinsaturés. L'augmentation de taux des MDA considéré comme un indicateur important de la peroxydation lipidique (El-Demerdash, 2004). Plusieurs études (Eraslan et al., 2007 ; Mustafa et al., 2009 ; Pareek et al., 2013 ; El-Demerdash et Nasr, 2014) ont signalé une augmentation des taux de MDA et ont mis en évidence une augmentation de la LPO après un traitement par les pesticides OPs, cette augmentation a été liée aux dommages au niveau des membranes cellulaires (Buyukokuroglu et al., 2008).

3.4. Cytotoxicité et Génotoxicité

Les ERO et MDA contribuent à l'incidence et le progrès des cas de la cancérogenèse, et peut induire à plusieurs lésions cellulaires et moléculaires, ce qui provoque l'oxydation lipidique, des mutations dans les gènes inhibiteurs de tumeurs ou les gènes contrôlant les enzymes antioxydantes (Sohn et al., 2004). Les pesticides OPs ont provoqué une toxicité génétique (**Figure 9**), soit directement à travers l'activation métabolique, qui donne naissance à des intermédiaires électrophiles capable d'interférer avec les acides nucléiques, ou indirectement avec d'autres mécanismes telles que le stress oxydatif, l'inhibition de la communication intercellulaire, la formation des récepteurs actifs et autres. Dans des enquêtes menées sur les personnes exposées aux pesticides en raison de leurs mode de vie, ils considèrent que les additions sur l'ADN est l'un des signes de toxicité génétique, il est observé que les additions sur l'ADN des cellules sanguines chez les personnes travaillant dans le domaine agricole qui sont exposées à un mélange de pesticides OPs (Lacasana et al., 2010 ; Harley et al., 2011 ; Sharma et al., 2012).

Parmi les types d'activation, les plus importants des pesticides OPs sont paraxon, oxon capables de créer des liens avec les bases azotées et provoquer des mutations génétiques, que les radicaux libres peuvent causer aussi ces dommages par contact direct avec les acides et les bases azotées, entraînant notamment des anomalies morphologiques sur l'ADN (formation de ponts, les additions, cassure au niveau de la double hélice...etc.) ou à travers son implication dans diverses voies métaboliques nécessaires dans la stabilité et le fonctionnement des molécules génétiques, y compris l'oxyde nitrique (Singh et al., 2010).

Mise au point bibliographique

L'apoptose est l'une des manifestations de toxicité cellulaire et génétique de pesticides, qui est surtout le résultat d'une toxicité aigue et chronique, il en résulte, soit d'impact direct des formules efficaces tels que le Paraxon. Des études *in vitro* ont démontré que ce dernier provoque l'apoptose, par induction d'un dysfonctionnement de la mitochondrie provoquant ainsi l'activation de Caspase 3 ou à travers la composition élevée de l'oxyde nitrique (NO) sous l'influence des pesticides, le NO est un catalyseur de l'apoptose, la haute concentration de NO stimule la cytochrome C qui active à son tour la caspase3 / 9 (l'une des manifestations de l'apoptose), ou à travers l'inhibition de l'activité de différents types d'enzymes antioxydants (Raszewski et al., 2015).

3.5. Le statut antioxydant enzymatique (Catalase, SOD, GPx)

Il a été rapporté que l'exposition aux pesticides OPs engendre l'induction de l'activité du superoxyde dismutase (SOD) mitochondriale et cytosolique. Ceci pourrait être expliqué par la production de l'anion superoxyde, qui stimule l'activité de la SOD, laquelle en dismutant $O_2^{\circ-}$, produit de l' H_2O_2 (Shanfeng et Hong, 2013). Ce dernier stimule à son tour l'activité de la catalase (CAT). L'induction de l'activité catalasique ne se produit toutefois qu'à des fortes doses des pesticides. Ceci suggère que l' H_2O_2 généré suite à l'exposition à des faibles concentrations des pesticides était en quantité insuffisante pour induire l'activité catalasique. Ce dernier est alors pris en charge par le glutathion peroxydase (GPx) ; toutefois l'inhibition de ces enzymes se fait par la surproduction de l'anion superoxyde, ou par l'impact direct des pesticides OPs sur la synthèse des enzymes (Mevlüt, 2013). La production excessive et l'accumulation des ERO pourraient expliquer les effets secondairement inhibiteurs des fortes concentrations des pesticides sur l'activité de la SOD et de la CAT (Aly et al., 2010).

D'autres études ont montré que l'anion superoxyde inhibe l'activité de la CAT, tandis que le peroxyde d'hydrogène bloque celle de la SOD (Astiz et al., 2009).

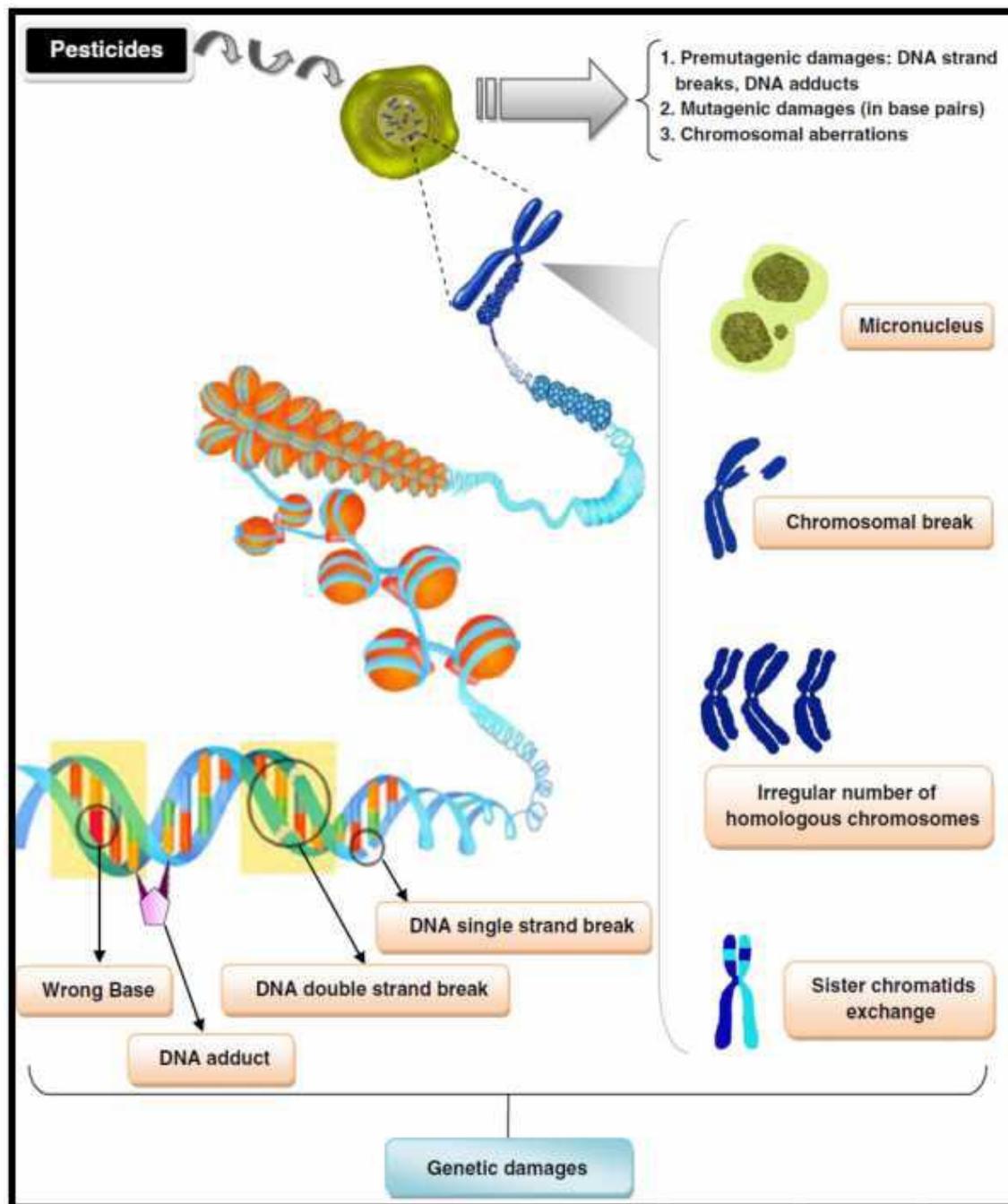


Figure 9. Un modèle schématique des dommages génétiques, des effets prémutagéniques, mutagènes et chromosomiques par l'exposition aux pesticides OPs (Mostafalou et Abdollahi, 2013).

Matériel et Méthodes

1. Protocole expérimental

1.1. Choix du modèle animal : rat Wistar

Les rats de laboratoire sont d'excellents modèles animaux largement utilisés dans divers domaines de recherche en physiologie. Ainsi, le rat blanc *Rattus norvegicus* est pris comme modèle dans cette étude. Les rats femelles de souche Wistar (Institut Pasteur d'élevage, Alger) sont soumis à une période d'adaptation de 15 jours environ, aux conditions de l'animalerie du département de Biologie, Université de Tlemcen. Durant toute l'expérimentation, les animaux sont élevés dans des cages en polyéthylène, à une température de 25°C, une hygrométrie moyenne de 55%, une photopériode naturelle, et nourris avec un régime standard commercial ONAB (Office National de l'Aliment du Bétail) contenant 19% de protéines, 56% de glucides et 8,5% de lipides, vitamines et sels minéraux. La nourriture et l'eau du robinet sont données *ad-libitum*. Les recommandations pour l'utilisation et le traitement des animaux de laboratoire sont respectées (Council of European Communities, 1986).

1.2. Choix du produit phytosanitaire

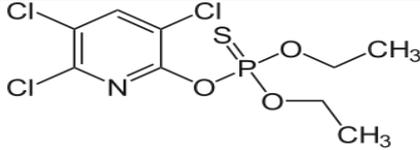
Une enquête auprès des lieux de vente des pesticides, nous a permis de constater la demande plus ou moins importante sur l'insecticide organophosphoré dont la molécule active est le chlorpyrifos-éthyl, CPF, de la part des agricultures professionnels ou non de notre région.

Le fait que les pesticides OPs aient une courte durée d'action, une faible toxicité à long terme et un faible taux de résidus, explique leur large utilisation tant sur le plan vétérinaire que sanitaire et agricole. Afin de mimer l'exposition multiple, chronique et intervenant à différents stades de la vie humaine, nous avons choisi d'étudier l'effet d'insecticide de la famille des organophosphorés, le CPF, sur des rats femelles Wistar à différentes doses (faible, moyenne et forte) avant et pendant la gestation, au cours de l'allaitement sur la mère et sur la progéniture suivie jusqu'à l'âge adulte (3 mois). La structure chimique et le poids moléculaire de CPF sont donnés dans **le tableau 4**.

1.3. Préparation du pesticide et traitement des rats

Le CPF a une DL₅₀ de 135mg/kg/jour pour les rats femelles (Mc Collister et al., 1974). Suite à sa forte solubilité dans les huiles végétales (caractère lipophile), le CPF est solubilisé dans 0,8 mL de l'huile de maïs et donné aux rates par gavage selon leurs poids corporel. Les femelles âgées de 3 mois et d'un poids corporel de 200 ± 50g sont gavées pendant un mois avant l'accouplement et réparties en 4 lots différents :

Tableau 4. Caractéristiques physicochimiques de l'insecticide étudié

Propriétés physicochimiques	
Fonction	Insecticide
Formule brute	C ₉ H ₁₁ Cl ₃ NO ₃ PS
Nom chimique	0,0-diethyl-O-[3,5,6-trichloro-2-pyridyl] phosphorothioate
Famille chimique	Organophosphorés
Structure chimique	
Masse moléculaire	350,586 g/mol
Matière active	Chlorpyrifos-éthyl
Solubilité	2 mg/L
Durée de demi-vie	35 jours

- 1- Lot témoin : Les rats femelles sont gavés par l'huile de maïs soit 0,8 mL par 200g de poids corporel du rat.
- 2- Lot DSE (dose sans effet) : les rates expérimentales sont gavées par une dose de 1mg/kg de CPF soit 0,2mg/200g du poids corporel, solubilisé dans 0,8mL de l'huile (Mansour et Moussa, 2011).
- 3- Lot DL_{50/25} : Les femelles reçoivent une dose de CPF de 5,4mg/kg de poids corporel soit 1,08mg/ 200g de poids des rats solubilisé dans 0,8mL de l'huile par gavage un jour sur deux (en se basant sur l'étude de Tanvir et al., 2015).
- 4- Lot DL_{50/10} : Les rates reçoivent une dose de CPF de 13,5mg/kg soit 2,7mg/200g de poids corporel préparée dans 0,8mL de l'huile de maïs (en se basant sur l'étude de Gøel et al., 2007).

Durant cette étude, les gavages sont réalisés un jour sur deux afin d'éviter le stress des animaux. Le poids corporel est mesuré avant le gavage pour calculer la dose administrée aux rates ainsi pouvoir suivre l'évolution pondérale. Après un mois de régime, les rates des 4 lots sont accouplées. Le premier jour de gestation est déterminé par la présence des spermatozoïdes sur le frottis vaginal durant lequel les femelles gestantes sont placées dans des cages individuelles. Le même protocole expérimental est maintenu pour les 4 lots pendant la

gestation et sont suivies jusqu'à la mise-bas, pendant l'allaitement et jusqu'au sevrage des ratons.

1.4. Sacrifice et prélèvements des échantillons sanguins et organes

À la naissance (J_0), quelques ratons de chaque lot sont décapités et le sang est recueilli par pool de 4 ratons du même lot selon le protocole de Garcia-Molina et al. (1996) pour faire les différents dosages.

À la mise-bas (J_0) et à la fin de l'allaitement (J_{21}) pour les mères ; au sevrage (J_{21}) et à l'âge de trois mois (J_{90}) pour la progéniture (mâles et femelles), 6 rats de chaque lot sont anesthésiés au pentobarbital sodique à 6,5% (0,1 mL par 100g de poids corporel) et sont sacrifiés après 12h de jeûne. Le sang est prélevé par ponction de l'aorte abdominale et récupéré dans des tubes EDTA et l'autre partie recueilli dans des tubes secs. Les échantillons prélevés sur tubes à EDTA sont centrifugés à 3000 tr/min pendant 15 min. Le plasma est utilisé pour le dosage des marqueurs redox extracellulaires. Le culot est récupéré, lysé avec l'eau distillée glacée et centrifugé pour éliminer les débris cellulaires. Le surnageant constitue le lysat érythrocytaire qui servira pour le dosage des paramètres redox intracellulaires. Après coagulation du sang et centrifugation, le sérum est récupéré et conservé à -20°C pour les différents tests biochimiques.

Le dosage du glucose et de la vitamine C se font sur du sang frais, le jour même du sacrifice. Les différents organes (le foie, le cerveau, le muscle gastrocnémien et le tissu adipeux viscéral) sont soigneusement prélevés, rincés avec du NaCl à froid à 9g/L, séchés et pesés. Les homogénats tissulaires sont préparés par broyage des organes dans le tampon PBS (pH=7,4) et passage aux ultrasons. Les surnageants obtenus serviront pour les dosages biochimiques et les marqueurs du stress oxydant.

2. Tests biochimiques

2.1. Détermination des teneurs sériques en glucose

Le dosage de la glycémie a été réalisé par la méthode enzymatique et colorimétrique (Kit Spinreact). En présence du glucose-oxydase (GOD), Le glucose est oxydé en acide gluconique et peroxyde d'hydrogène. Ce dernier, en présence de la peroxydase et du phénol, oxyde un chromogène (le 4- aminoantipyrine) incolore en couleur rouge à structure quinonéimine. La coloration obtenue est proportionnelle à la concentration en glucose présente dans l'échantillon. La lecture se fait à une longueur d'onde de 505 nm.

2.2. Détermination des teneurs en albumine

L'albumine est la plus abondante des protéines sériques. Sa fonction principale est le maintien de la pression osmotique entre les espaces vasculaires et extravasculaires, ainsi sa capacité de transporter une grande variété de substances dans le sang. L'albumine sérique est dosée par méthode colorimétrique (Kit Chronolab). En milieu tamponné à pH 4,2, le vert de bromocrésol se combine à l'albumine pour former un complexe coloré dont l'absorbance mesurée à 630nm est proportionnelle à la concentration en albumine dans le sérum.

2.3. Dosage de l'urée

L'urée sérique est dosée par une méthode cinétique enzymatique à l'uréase et colorimétrique (Kit Chronolab). La réaction consiste en une réaction enzymatique couplée à une réaction colorée. L'uréase hydrolyse l'urée en produisant de l'ammonium (NH_4^+). Les ions ammonium réagissent en milieu alcalin avec du salicylate et de l'hypochlorite pour former un indophénol coloré en bleu. La coloration est catalysée par la nitroprusiate, et la lecture se fait à 600nm.

2.4. Détermination des teneurs en acide urique

L'acide urique est le produit principal de catabolisme de nucléotides puriques, adénosine et guanosine. L'acide urique sérique est dosé par le Kit (Chronolab) par une méthode enzymatique et colorimétrique. L'enzyme uricase oxyde l'acide urique en allantoiné, du dioxyde de carbone et du peroxyde d'hydrogène. En présence de peroxydase, l'eau oxygénée réagit avec un chromogène (dichloro-hydroxybenzene sulfonate et amino-antipyrine) pour former un complexe de quinoneimine rouge. La lecture de la densité optique se fait à 520nm.

2.5. Dosage de la créatinine

Le dosage de la créatinine sérique se fait par méthode colorimétrique selon le Kit (Chronolab). En milieu alcalin, la créatinine forme avec l'acide picrique un complexe coloré en jaune orange. La cinétique de développement de la coloration est mesurée à une longueur d'onde égale à 490nm.

2.6. Séparation des lipoprotéines

Les lipoprotéines totales sont isolées à partir du sérum par précipitation selon la méthode de Burstein et al. (1970, 1989). A pH neutre, les poly anions, en présence de cations divalents, peuvent former des complexes insolubles avec les lipoprotéines (lipopolyanions-cations) donc la précipitation se fait grâce aux poly anions qui se combinent aux lipides des lipoprotéines. Généralement, les poly anions utilisés sont les sulfates, les polysaccharides (héparine) et l'acide phosphotungstique, alors que les cations sont les Ca^{2+} , Mn^{2+} et Mg^{2+} . L'utilisation du

même réactif de précipitation à différentes concentrations, permet de précipiter sélectivement les fractions des lipoprotéines; et ainsi à concentration de plus en plus élevée, ce réactif permet la séparation à partir du sérum, d'abord les VLDL ensuite les LDL et en dernier les HDL. Ce principe est analogue à celui de l'ultracentrifugation en gradient de densité des lipoprotéines. En sélective. Les lipoprotéines, précipitées par l'acide phosphotungstique et le $MgCl_2$ à différentes concentrations, sont par la suite solubilisées grâce à une solution de solubilisation contenant du tampon citrate trisodique et du NaCl.

2.7. Dosage des teneurs en cholestérol total

Le dosage du cholestérol est réalisé par la méthode enzymatique (Kit Spinreact), sur le sérum, les différentes fractions des lipoprotéines, ainsi que les homogénats d'organes (après broyage d'une partie aliquote dans du tampon phosphate/EDTA, pH=7,2 et addition de lauryl sulfate de sodium (SDS à 1%) et centrifugation à 3000tr/min pendant 10min). La réaction consiste à libérer le cholestérol de la liaison ester par la cholestérol-estérase, et d'oxyder le cholestérol libre non estérifié par la cholestérol-oxydase. L'indicateur est une quinonéimine formée à partir du peroxyde d'hydrogène et de la 4-aminophénazone, sous l'action catalytique de la peroxydase. L'intensité de la coloration, mesurée à 505 nm, est directement proportionnelle à la concentration en cholestérol total présent dans l'échantillon.

2.8. Dosage des triglycérides

Les TG sont dosées par une méthode enzymatique (Kit Spinreact) sur le sérum, les fractions des lipoprotéines et les homogénats d'organes. Les TG présents dans l'échantillon donnent après hydrolyse enzymatique et oxydation, un complexe coloré quantifiable par spectrophotométrie à 505 nm. L'indicateur, la quinonéimine est formée à partir du peroxyde d'hydrogène, de la 4-aminoantipyrine et du 4-chlorophénol sous l'action catalytique de la peroxydase.

2.9. Dosage des protéines totales

Le dosage des protéines totales est effectué sur les fractions des lipoprotéines et sur les homogénats d'organes selon la méthode de Lowry et al. (1951) qui combine une réaction au biuret et une réaction au réactif de Folin-Ciocalteu. En milieu alcalin, le complexe formé par les ions Cu^{2+} et les acides aminés tyrosine et tryptophane des protéines sont réduits par le réactif de Folin. La coloration bleue développée est proportionnelle à la quantité de protéines de l'échantillon. La lecture se fait à une longueur d'onde de 689nm. La concentration en protéines des échantillons tissulaires est calculée à partir d'une courbe de référence réalisée

Matériel et Méthodes

avec une solution mère d'albumine bovine sérique (BSA, SIGMA Chemical Company, St Louis, MO, USA).

Sur le sérum total, les protéines totales sont déterminées par méthode colorimétrique (Kit Chronolab) grâce à l'utilisation du réactif de biuret décrit par Gornall et al. (1949).

2.10. Détermination de l'activité des lipases tissulaires

L'activité lipase est déterminée à partir du niveau d'hydrolyse des TG d'un substrat synthétique en mesurant la quantité d'acides gras libérés par titrimétrie selon la technique pH – STAT (Taylor, 1985; Tietz et al., 1989). Pour le dosage de la LPL tissulaire (LPL ; EC3.1.1.34), les homogénats d'organes (foie, tissu adipeux, tissu musculaire et cerveau) sont préparés après broyage d'une partie aliquote (500 mg) dans 3 mL de solution contenant 2% d'albumine et 0,9% NaCl, pH 7,4 par les ultrasons. Le broyat est ensuite incubé sous agitation pendant 45 min à 35°C. 300 µL d'héparine sont ajoutées dans le milieu ; l'échantillon est incubé à 35°C durant 30 min. L'injection d'héparine se traduit par la libération de LPL dans le milieu, probablement par la suite d'une liaison électrostatique entre ces deux molécules, en compétition avec la liaison LPL-glycoprotéines des membranes cellulaires. Après cette étape, le broyat est centrifugé à 10000 tours pendant 15 min à 4°C ; le surnageant récupéré représente la source lipolytique.

Pour la LHS tissulaire (LHS ; EC3.1.1.3), 500 mg de tissu adipeux est broyé dans 3 mL de solution de sucrose 0,2M à l'aide de l'ultraturax. Le mélange est incubé à 35°C pendant 15 min puis les tubes sont mis dans de la glace pendant 15 min. L'homogénat est alors centrifugé à 10000 tours pendant 30 min à 4°C et le surnageant est récupéré constituant la source enzymatique.

Le substrat synthétique utilisé est une émulsion d'huile d'olive stabilisée dans la gomme arabique (20 mL d'huile d'olive dans 16,5g de gomme arabique dissoute dans 165mL d'eau distillée) par sonication (3 fois 45 min) selon la méthode de Rathelot et al. (1975).

300 µL d'une solution de sérum albumine bovine (à 4% dans du tampon tris/HCl 0,2M pH 8) et 300 µL de sérum humain chauffé à 56°C (source d'apo CII seulement pour la LPL) sont ajoutés à 2,4 mL du mélange huile d'olive/gomme arabique/eau.

100 µL d'homogénat tissulaire (surnageant) sont incubés sous agitation avec 100 µL de substrat synthétique, dans 3 mL de tampon NaCl 100mM, CaCl₂ 5mM, pH 8 pendant 10min.

L'activité lipolytique est ensuite mesurée par titration des acides gras libérés par addition du NaOH 0,05 M.

3. Détermination des paramètres de la balance oxydant/antioxydant

3.1. Détermination du taux de malondialdéhyde

Le malondialdéhyde (MDA) plasmatique, érythrocytaire ou tissulaire est mesuré selon la méthode de Draper et Hadley (1990). Il représente le marqueur le plus utilisé en peroxydation par l'acide à chaud, les aldéhydes réagissent avec l'acide thiobarbiturique (TBA) pour former un produit de condensation chromogénique consistant en deux molécules de TBA et une molécule de MDA. L'absorption intense de ce chromogène se fait à une longueur d'onde de 532 nm. La concentration du MDA est calculée en utilisant le coefficient d'extinction du complexe MDA-TBA ($\epsilon = 1,56 \times 10^5 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{L} \cdot \text{cm}^{-1}$ à 532 nm).

3.2. Dosage des hydroperoxydes

Les hydroperoxydes plasmatiques, érythrocytaires et d'homogénats d'organes sont mesurés par l'oxydation d'ions ferriques utilisant le xylénol orange (Fox2) en conjugaison avec le ROOH réducteur spécifique de la triphenylphosphine (TPP), selon la méthode de Nourooz-Zadeh et al. (1996). Cette méthode est basée sur une peroxydation rapide transformant le Fe^{2+} en Fe^{3+} en milieu acide. Les ions Fe^{3+} en présence du xylénol orange [(O-cresolsulfonphthalein-3',3''-bis (methyliminodiaceticacid sodium)], formant un complexe Fe^{3+} -xylénol orange. La lecture se fait à 560nm. Le taux d'hydroperoxydes plasmatiques, érythrocytaires ou tissulaires est déterminé en fonction d'un coefficient d'extinction ($\epsilon = 4,4 \times 10^4 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{L} \cdot \text{cm}^{-1}$).

3.3. Détermination des protéines carbonylées

Le dosage des dérivés carbonylés permet d'évaluer l'oxydation protéique et est effectué selon la méthode de Levine et al. (1990). En présence de 2,4-dinitrophényl-hydrazine (DNPH), les dérivés carbonylés peuvent être mis en évidence dans le plasma, lysat érythrocytaire ou homogénats d'organes par spectrophotométrie. L'échantillon est incubé 1h à température ambiante en présence de DNPH ou avec seulement du HCl pour le blanc. Le DNPH réagit avec les groupements carbonyles pour donner un composé hydrazone. Ensuite, les protéines sont précipitées avec l'acide trichloroacétique (TCA). Après centrifugation, le culot est solubilisé dans une solution de NaOH.

Les concentrations des groupements carbonylés sont déterminées par lectures à 350 et 375 nm et calculées selon un coefficient d'extinction ($\epsilon = 21,5 \text{ mmol/L} \cdot \text{cm}^{-1}$).

3.4. Dosage de la vitamine C

La vitamine C est déterminée sur du plasma frais selon la méthode de Jacota et Dani (1982) utilisant le réactif de Folin et une gamme étalon d'acide ascorbique. Après précipitation des protéines plasmatiques par l'acide trichloroacétique TCA à 10% et centrifugation, le surnageant est incubé en présence du Folin. La vitamine C, présente dans le plasma, réduit le réactif de Folin donnant une coloration jaune dont l'intensité est proportionnelle à la concentration en vitamine C présente dans l'échantillon. La lecture se fait à une longueur d'onde de 769 nm.

3.5. Détermination de l'activité enzymatique antioxydante catalase (CAT ; EC 1.11.1.6)

Cette activité enzymatique est mesurée dans le lysat érythrocytaire et l'homogénat des organes (Foie, tissus adipeux, cerveau et muscle) par analyse spectrophotométrique du taux de la décomposition du peroxyde d'hydrogène (Aebi, 1974). En présence de la catalase, la décomposition du peroxyde d'hydrogène conduit à une diminution de l'absorption de la solution de H₂O₂ en fonction du temps. Le milieu réactionnel contient le lysat érythrocytaire dilué au 1/500 ou homogénat d'organes, le H₂O₂, et le tampon phosphate (50 mmol/L, pH 7,0). Après incubation de 5 min, le réactif de coloration, Titanium Oxyde Sulfate (TiOSO₄) est ajouté. La lecture se fait à 420 nm. Les concentrations du H₂O₂ restant sont déterminées à partir d'une gamme étalon de H₂O₂ avec le tampon phosphate et le réactif TiOSO₄ de façon à obtenir dans le milieu réactionnel des concentrations de 0,5 à 2 mmol/L. Une unité d'activité enzymatique est calculée par la formule :

$$A = \log A_1 - \log A_2$$

A₁ est la concentration de H₂O₂ de départ.

A₂ est la concentration de H₂O₂ après incubation.

L'activité spécifique est exprimée en U/g Hb ou en U/mL.

3.6. Dosage du glutathion réduit (GSH)

Le dosage du glutathion réduit (GSH) érythrocytaire et tissulaire est déterminé par la méthode colorimétrique utilisant le réactif d'Ellman (DTNB) (Ellman, 1959). La réaction consiste à couper la molécule d'acide 5,5dithiodis-2-nitrobenzoïque (DTNB) par le GSH, ce qui libère l'acide thionitrobenzoïque (TNB).

L'acide thionitrobenzoïque (TNB) à pH alcalin (8-9) présente une absorbance à 412nm avec un coefficient d'extinction égal à 13,6 mM⁻¹.cm⁻¹.

4. Analyse statistique

Les résultats sont présentés sous forme de moyenne \pm erreur standard. L'analyse statistique, réalisée par le logiciel IBM SPSS Statistics (version 21), consiste à effectuer l'analyse de variance à plan factoriel univarié, dit aussi ANOVA. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux.

Les différences significatives sont notées à ($p < 0,05$), très significatives à ($p < 0,01$) et hautement significatives à ($p < 0,001$).

Les différences significatives entre les quatre lots de rats sont marquées par les lettres (a, b, c, d) avec un P (ANOVA) inférieur à 0,05.

Résultats et interprétation

Chapitre 1. Impact du chlorpyrifos-éthyl sur le poids

1. Action sur la croissance corporelle

1.1. Evolution pondérale chez les rates mères et expérimentales (Figure 10 et Tableau A1 en annexe)

Le suivi de l'évolution pondérale est réalisé chez les rates soumises aux traitements par le chlorpyrifos-éthyl (CPF) durant l'expérimentation. À la mise bas (J_0) et à la fin de la lactation (J_{21}), le poids corporel des rates mères gavées au CPF augmente d'une manière hautement significative dans les 3 lots expérimentaux comparés au groupe des rates témoins gavées à l'huile de maïs. Une perte pondérale hautement significative est notée à J_{21} chez les rates traitées par CPF à une dose de $DL_{50/25}$ et $DL_{50/10}$ par rapport aux rates traitées par les mêmes doses à J_0 . Par contre, dans le lot dose sans effet (DSE) et témoin, le poids des rates est augmenté du J_0 au J_{21} .

1.2. Evolution pondérale chez les rats témoins et traités (la progéniture) (Figure 11 et Tableau A1 en annexe)

De la naissance (J_0) au sevrage (J_{21}), les rats nés de mères gavées au CPF avant et pendant la gestation (lot DSE, $DL_{50/25}$ et $DL_{50/10}$) présentent un poids corporel élevé ($p < 0,0001$) par rapport aux rats témoins.

L'insecticide montre son effet positif sur le poids corporel des nouveau-nés (J_0) issus de mères recevant le CPF avant et pendant la gestation où une augmentation hautement significative est notée chez ces groupes de rats par rapport aux rats issus de mères témoins gavées à l'huile de maïs. En effet, ces valeurs sont plus marquées chez les nouveau-nés de mères ayant reçu le CPF à une dose de $DL_{50/25}$ avant et pendant la gestation.

À 21 jours de vie post-natale qui correspond au sevrage, le CPF provoque une prise de poids chez les rats sevrés issus des mères exposées à l'insecticide. L'élévation du poids est plus prononcée chez les rats du lot $DL_{50/10}$.

À l'âge adulte chez les rats à J_{90} , le gavage du CPF induit une réduction hautement significative du poids corporel. La réduction est plus prononcée chez les rats des lots ($DL_{50/25}$) et ($DL_{50/10}$) comparées aux rats recevant le CPF à une DSE.

Résultats et interprétation

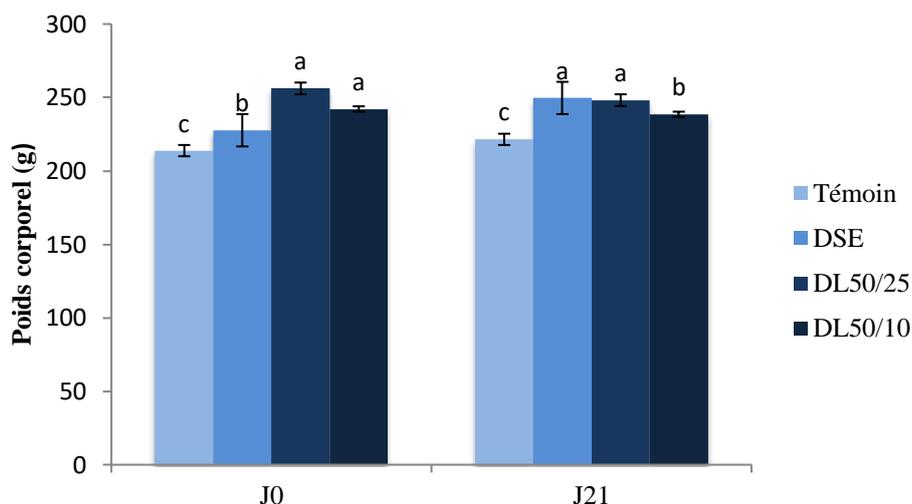


Figure 10. Evolution du poids corporel chez les rates témoins et expérimentales

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type, n=6 rats. Témoin : lot de rates recevant le régime standard et gavage par l'huile de maïs; DSE : lot de rates gavées par une dose de 1mg/kg/jour de CPF ; DL_{50/25}: lot de rates gavées par 5,4mg/kg /jour de CPF; DL_{50/10}: lot de rates gavées par une dose de 13,5mg/kg/jour de CPF. Le gavage des différents lots de rates est réalisé avant, pendant la gestation et jusqu'à la fin de l'allaitement.

J₀ : jour de la mise bas ; J₂₁ : fin de la lactation.

La comparaison des moyennes entre les différents lots de rates est effectuée par le test ANOVA à un facteur.

Les différentes significatives entre les différents lots sont marquées par lettres différentes (a, b, c, d).

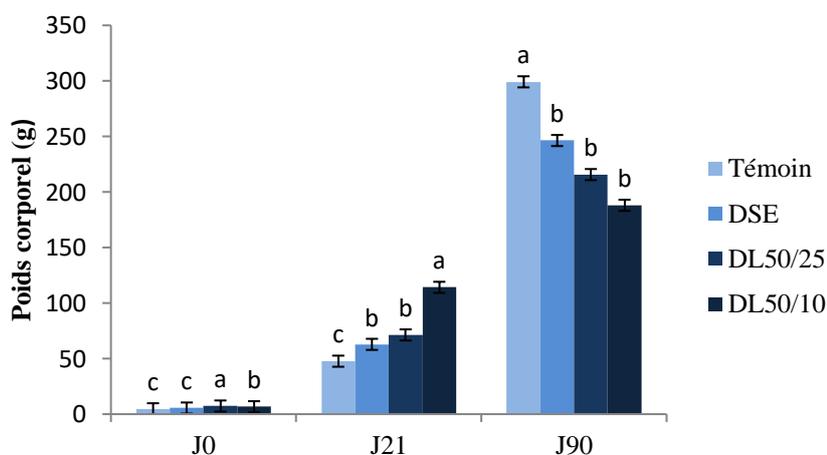


Figure 11. Evolution du poids corporel chez les rats témoins et expérimentaux (progéniture)

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type, n=8 rats. J₀ : naissance ; J₂₁ : vingt et un jours de vie post natale ; J₉₀ : âge adulte de trois mois. Témoin : rats nés de rates témoins nourries au régime standard et gavées à l'huile ; DSE : rats nés de rates gavées par une dose de 1mg/kg/jour de CPF ; DL_{50/25}:rats nés de rates gavées par 5,4mg/kg /jour de CPF; DL_{50/10}: rats nés de rates gavées par une dose de 13,5mg/kg/jour de CPF.

La comparaison des moyennes entre les différents lots de rats (progéniture) est effectuée par le test ANOVA à un facteur.

Les différentes significatives entre les différents lots sont marquées par lettres différentes (a, b, c, d).

2. Action sur le poids des organes (Foie, tissu adipeux, cerveau et muscle gastrocnémien)

2.1. Chez les rates témoins et expérimentales (Figure 12 et Tableau A2 en annexe)

En se retournant aux résultats obtenus à J₀ et J₂₁, le poids du foie est significativement plus élevé chez les rates de lot DSE et lot DL_{50/25} comparées aux rates mères témoins. Par contre, le gavage par l'insecticide CPF à une dose de DL_{50/10}, soit 13,5mg/kg/jour, provoque une diminution du poids du foie chez les rates traitées par rapport aux témoins. Une augmentation hautement significative du poids du tissu adipeux est notée à la mise bas, et se prolonge avec les mêmes variations jusqu'à la fin de la lactation chez les rates traitées (DSE), (DL_{50/25}) et (DL_{50/10}), les valeurs les plus importantes sont obtenues chez les rates du lot DL_{50/25}.

Concernant le cerveau, le poids est significativement élevé à J₀ et J₂₁ chez les rates des lots DL_{50/25} et DL_{50/10} ; par contre, aucune variation n'est décelée chez les rates du lot DSE à J₀ comparées aux rates témoins.

Le gavage par le CPF à différentes doses chez les rates des 3 lots étudiés, induit une diminution hautement significative du poids du muscle à la mise bas et à la fin de lactation par rapport aux rates témoins.

2.2. Chez les rats témoins et expérimentaux (progéniture) (Figure 13 et Tableau A3 en annexe)

À J₀, J₂₁, J₉₀ le poids du foie présente une élévation hautement significative chez les rats des 2 lots traités (DSE, DL_{50/25} et DL_{50/10}) comparés aux rats du lot témoin.

À J₂₁ et J₉₀, une augmentation hautement significative du poids du tissu adipeux et très significative du poids du cerveau est notée chez les rats des 3 lots expérimentaux comparés aux rats témoins. Cependant, ce traitement par l'insecticide CPF, provoque une diminution significative du poids du muscle dans les lots étudiés.

En projetant les résultats des variations du poids des organes de la progéniture sur celui de leur mère ; il en ressort que chaque variation chez la mère se traduit par un même tracé sur la progéniture.

Résultats et interprétation

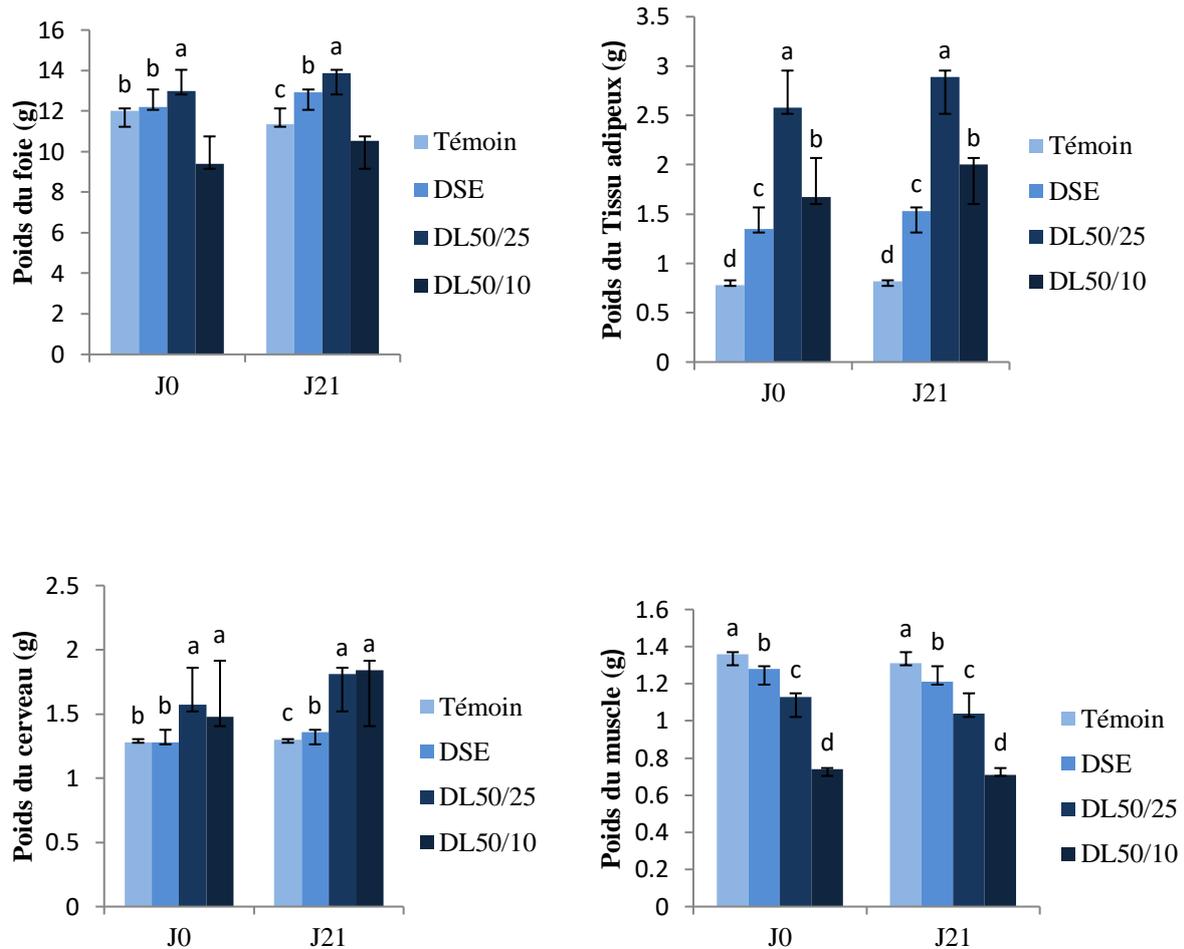


Figure 12. Poids des organes (Foie, Tissu adipeux, Cerveau et Muscle) chez les rates témoins et expérimentales

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type, n=6 rats. Témoin : lot de rates recevant le régime standard et gavage par l'huile de maïs; DSE : lot de rates gavées par une dose de 1mg/kg/jour de CPF ; DL_{50/25}: lot de rates gavées par 5,4mg/kg /jour de CPF; DL_{50/10}: lot de rates gavées par une dose de 13,5mg/kg/jour de CPF. Le gavage des différents lots de rates est réalisé avant, pendant la gestation et jusqu'à la fin de l'allaitement.

J₀ : jour de la mise bas ; J₂₁ : fin de la lactation.

La comparaison des moyennes entre les différents lots de rates est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Les différentes significatives entre les différents lots sont marquées par lettres différentes (a, b, c, d).

Résultats et interprétation

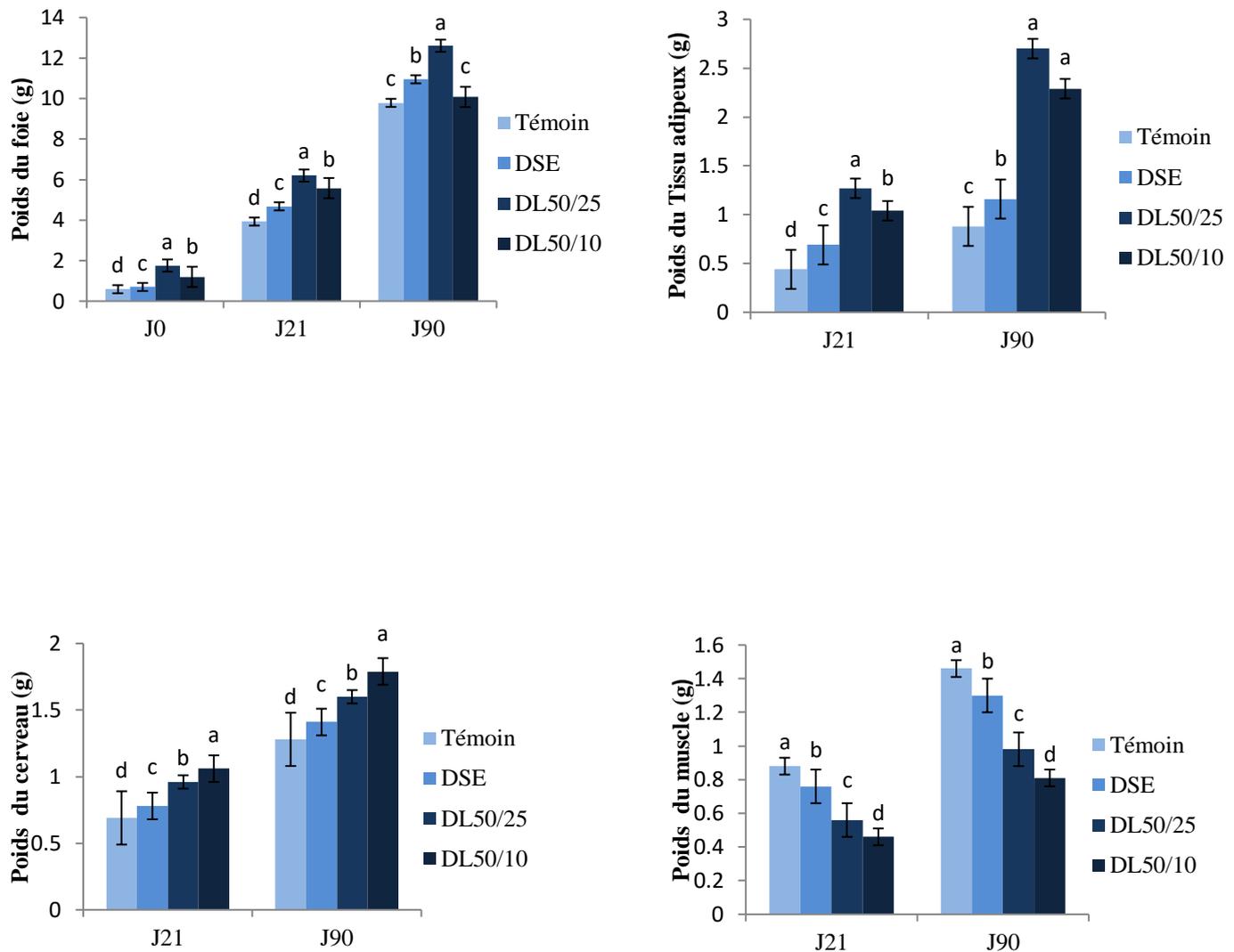


Figure 13. Poids des organes (Foie, Tissu adipeux, Cerveau et Muscle) chez les rats témoins et expérimentaux (progéniture)

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type, n=8 rats. J₀ : naissance ; J₂₁ : vingt et un jours de vie post natale ; J₉₀ : âge adulte de trois mois. Témoin : rats nés de rates témoins nourries au régime standard et gavées à l'huile ; DSE : rats nés de rates gavées par une dose de 1mg/kg/jour de CPF ; DL_{50/25}:rats nés de rates gavées par 5,4mg/kg /jour de CPF; DL_{50/10}: rats nés de rates gavées par une dose de 13,5mg/kg/jour de CPF.

La comparaison des moyennes entre les différents lots de rats (progéniture) est effectuée par le test ANOVA à un facteur.

Les différentes significatives entre les différents lots sont marquées par lettres différentes (a, b, c, d).

Chapitre 2. Impact du chlorpyrifos-éthyl sur le métabolisme

1. Teneurs sériques en glucose et albumine

1.1. Chez les rates mères témoins et expérimentales (Figure 14 et Tableau A4 en annexe)

L'exposition avant, pendant la gestation et au cours de l'allaitement au CPF, induit une augmentation hautement significative des teneurs sériques en glucose chez les rates mères traitées par rapport aux rates témoins, avec des valeurs plus importantes chez les rates gavées par une dose de DL_{50/25}, soit 5,4mg/kg/jour de CPF.

À J₀ et J₂₁, les teneurs en albumine sont très significativement diminuées lors d'une exposition à l'insecticide des rates des 3 lots expérimentaux (DSE, DL_{50/25} et DL_{50/10}) comparées aux rates mères témoins.

1.2. Chez les rats témoins et expérimentaux (Figure 15 et Tableau A5 en annexe)

L'exposition pré et postnatale des rats et jusqu'à l'âge adulte au CPF provoque une augmentation hautement significative de la glycémie chez la progéniture des 3 groupes expérimentaux par rapport au groupe témoin de la naissance jusqu'à J₉₀.

À J₀, J₂₁, J₉₀, les teneurs sériques en albumine sont significativement très différentes pour tous les lots des rats.

Cependant, on peut déduire qu'il y a une similarité entre les résultats obtenus chez les mères et leurs progénitures et que chaque variation chez la mère se traduit sur la progéniture.

2. Teneurs sériques en urée, acide urique et créatinine

2.1. Chez les rates mères témoins et expérimentales (Figure 16 et Tableau A4 en annexe)

À la mise bas (J₀) et à la fin de lactation (J₂₁), le gavage par le CPF augmente significativement les taux sériques de l'urée, créatinine et d'acide urique chez les rates traitées dans les lots expérimentaux par rapport aux rates non traitées. Pour l'urée, les valeurs les plus élevées sont notées chez les rates du lot DL_{50/25}. Tandis que, le taux de créatinine et d'acide urique sont élevés dans le lot DL_{50/10}.

Résultats et interprétation

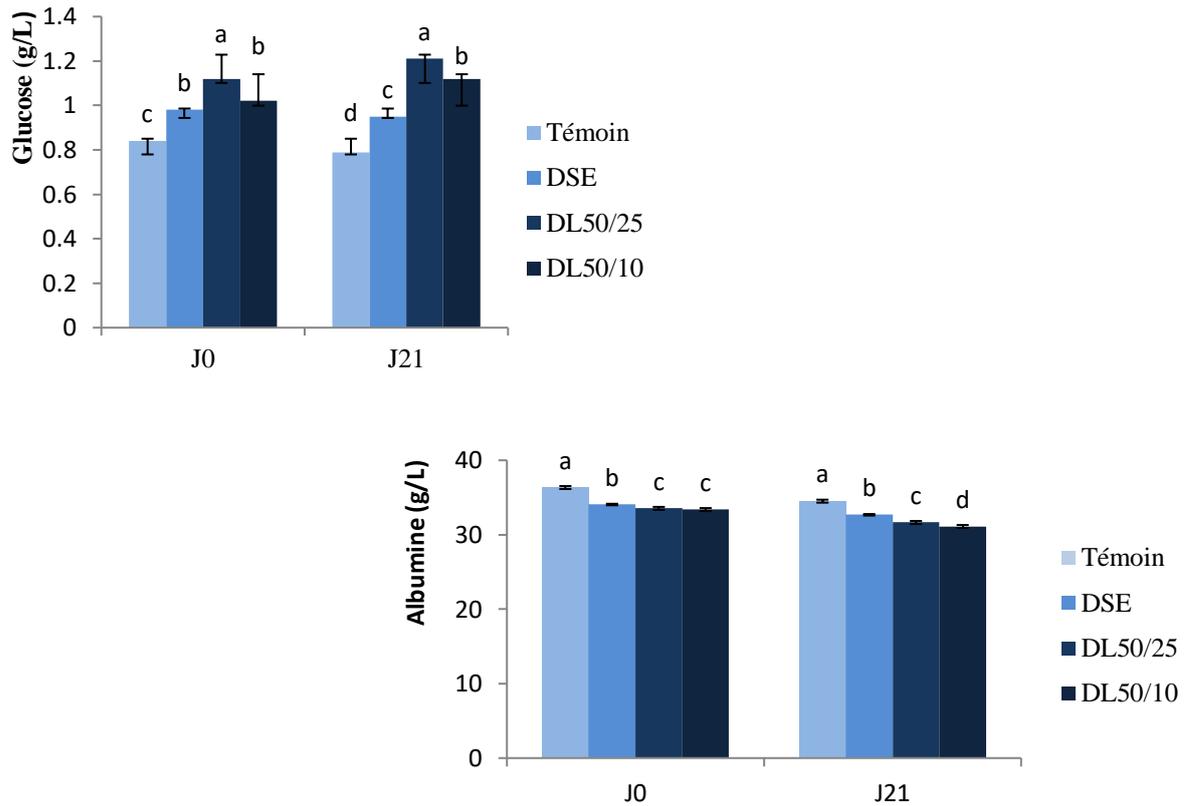


Figure 14. Tenueurs sériques en glucose et albumine chez les rates témoins et expérimentales

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type, n=6 rats. Témoin : lot de rates recevant le régime standard et gavage par l'huile de maïs; DSE : lot de rates gavées par une dose de 1mg/kg/jour de CPF ; DL_{50/25}: lot de rates gavées par 5,4mg/kg /jour de CPF; DL_{50/10}: lot de rates gavées par une dose de 13,5mg/kg/jour de CPF. Le gavage des différents lots de rates est réalisé avant, pendant la gestation et jusqu'à la fin de l'allaitement.

J₀ : jour de la mise bas ; J₂₁ : fin de la lactation.

La comparaison des moyennes entre les différents lots de rates est effectuée par le test ANOVA à un facteur.

Les différentes significatives entre les différents lots sont marquées par lettres différentes (a, b, c, d).

Résultats et interprétation

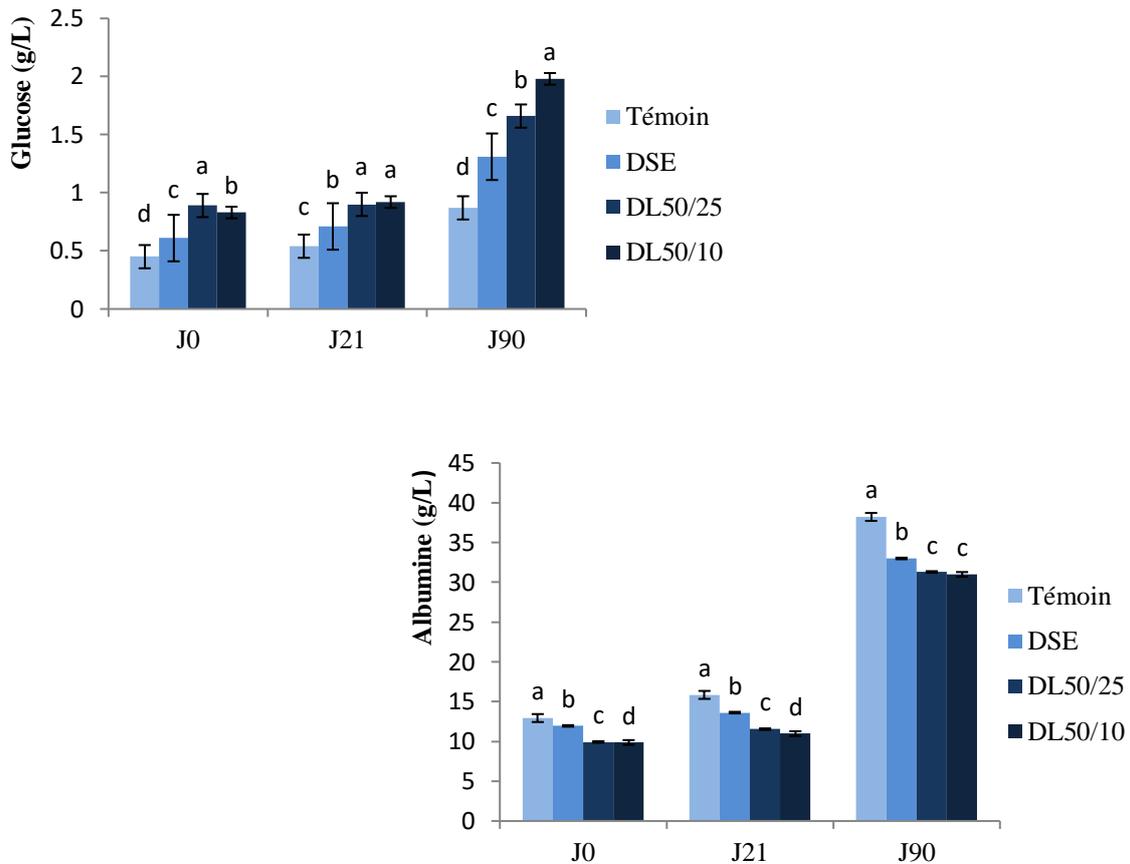


Figure 15. Teneurs sériques en glucose et albumine chez les rats témoins et expérimentaux (progéniture)

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type, n=8 rats. J₀ : naissance ; J₂₁ : vingt et un jours de vie post natale ; J₉₀ : âge adulte de trois mois. Témoin : rats nés de rates témoins nourries au régime standard et gavées à l'huile ; DSE : rats nés de rates gavées par une dose de 1mg/kg/jour de CPF ; DL_{50/25}:rats nés de rates gavées par 5,4mg/kg /jour de CPF; DL_{50/10}: rats nés de rates gavées par une dose de 13,5mg/kg/jour de CPF.

La comparaison des moyennes entre les différents lots de rats (progéniture) est effectuée par le test ANOVA à un facteur.

Les différentes significatives entre les différents lots sont marquées par lettres différentes (a, b, c, d).

Résultats et interprétation

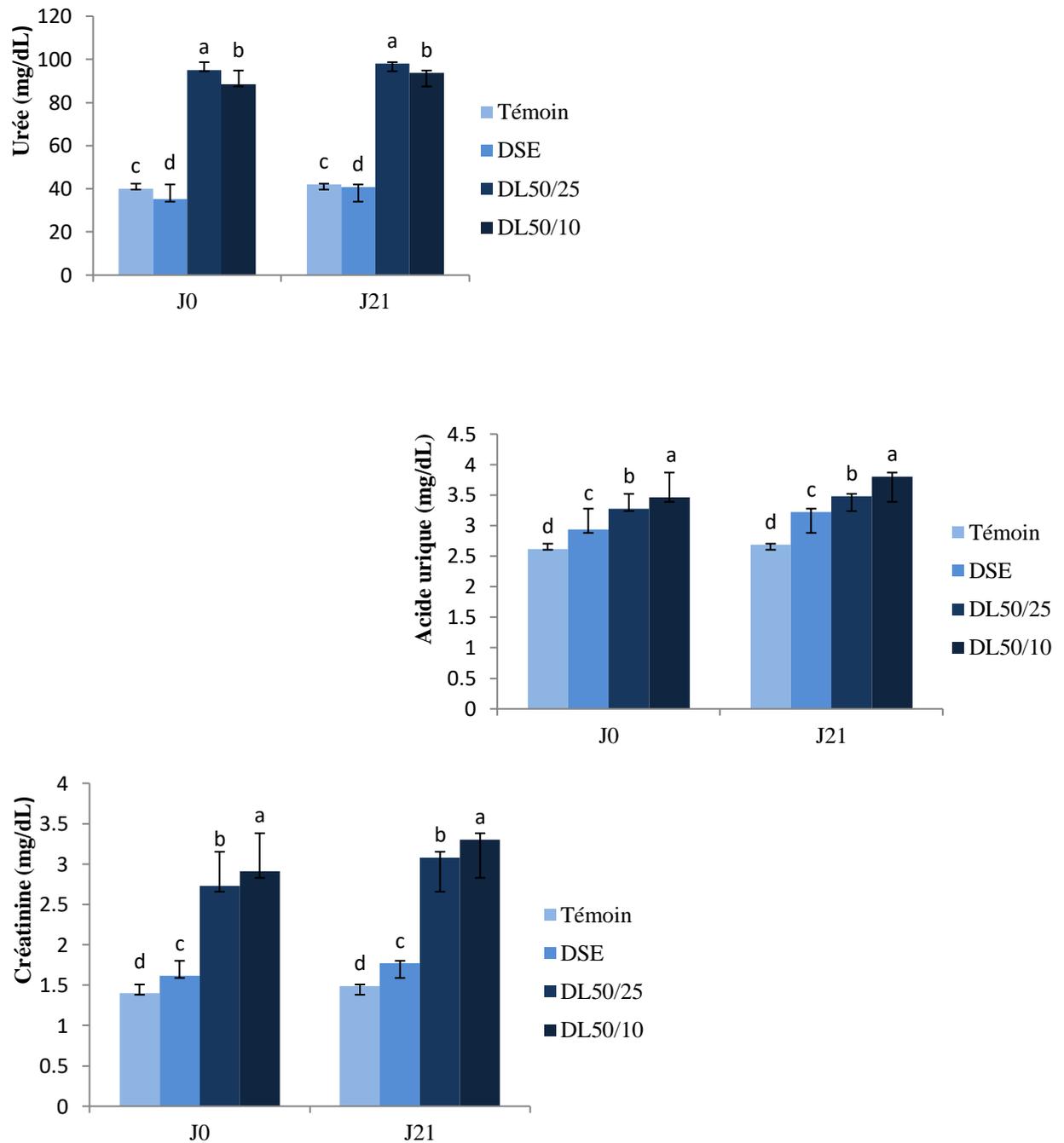


Figure 16. Teneurs sériques en urée, acide urique et créatinine chez les rates témoins et expérimentales

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type, n=6 rats. Témoin : lot de rates recevant le régime standard et gavage par l'huile de maïs; DSE : lot de rates gavées par une dose de 1mg/kg/jour de CPF ; DL_{50/25}: lot de rates gavées par 5,4mg/kg /jour de CPF; DL_{50/10}: lot de rates gavées par une dose de 13,5mg/kg/jour de CPF. Le gavage des différents lots de rates est réalisé avant, pendant la gestation et jusqu'à la fin de l'allaitement.

J₀ : jour de la mise bas ; J₂₁ : fin de la lactation.

La comparaison des moyennes entre les différents lots de rates est effectuée par le test ANOVA à un facteur.

Les différentes significatives entre les différents lots sont marquées par lettres différentes (a, b, c, d).

2.2. Chez les rats témoins et expérimentaux (progéniture) (Figure 17 et Tableau A5 en annexe)

Une hausse hautement significative de l'urémie est notée chez la progéniture à la naissance (J₀) et au sevrage (J₂₁) des 2 lots (DL_{50/25} et DL_{50/10}). Pour les rats du lot DSE, une diminution de taux de l'urée est remarquée en comparaison avec leurs témoins. Tandis qu'à J₉₀, l'urémie est augmentée chez les rats des 3 lots expérimentaux par rapport aux rats témoins.

À J₀, J₂₁ et J₉₀, les teneurs sériques en acide urique et créatinine sont très significativement élevées chez la progéniture des lots traités par le CPF par rapport à la progéniture du lot témoin. Au sevrage (J₂₁), le taux d'acide urique est similaire chez les rats des lots DL_{50/25} et DL_{50/10}.

3. Teneurs en lipides et protéines du sérum et des lipoprotéines

3.1. Teneurs sériques et des lipoprotéines en cholestérol total chez les rates témoins et expérimentales (Figure 18 et Tableau A6 en annexe)

Le gavage par le CPF augmente hautement significativement les taux de CT sérique, CT-VLDL et CT-LDL et diminue la concentration de CT-HDL à la mise bas et à la fin de lactation chez les rates mères traitées par l'insecticide (DSE, DL_{50/25} et DL_{50/10}) par rapport aux rates témoins.

3.2. Teneurs sériques et des lipoprotéines en cholestérol total chez les rats témoins et expérimentaux (progéniture) (Figure 19 et Tableau A7 en annexe)

Des variations du cholestérol sérique et lipoprotéiques sont notées chez les rats expérimentaux comparés aux témoins. En effet, la progéniture des 3 lots expérimentaux indique une hypercholestérolémie aux différents temps (J₀, J₂₁ et J₉₀) par rapport aux valeurs témoins. Cette augmentation concerne aussi le CT-VLDL, CT-LDL ; alors qu'une diminution significative des teneurs en CT-HDL est notée chez les rats expérimentaux comparés aux témoins. L'augmentation des taux de CT, CT-VLDL et CT-LDL est similaire entre le lot DL_{50/25} et le lot DL_{50/10} à la naissance, sevrage et à l'âge adulte de la progéniture.

3.3. Teneurs sériques et des lipoprotéines en triglycérides chez les rates témoins et expérimentales (Figure 20 et Tableau A8 en annexe)

Les résultats de l'étude statistique indiquent que le gavage par le CPF exerce une influence considérable sur les paramètres lipidiques sériques et lipoprotéiques chez les mères des différents groupes expérimentaux.

En effet, l'exposition des rates au CPF avant, pendant la gestation et au cours de l'allaitement a entraîné une hypertriglycéridémie accompagnée aussi d'une élévation de TG-VLDL, TG-LDL à la mise bas, et qui a persisté jusqu'à la fin de lactation comparées aux rates témoins.

Résultats et interprétation

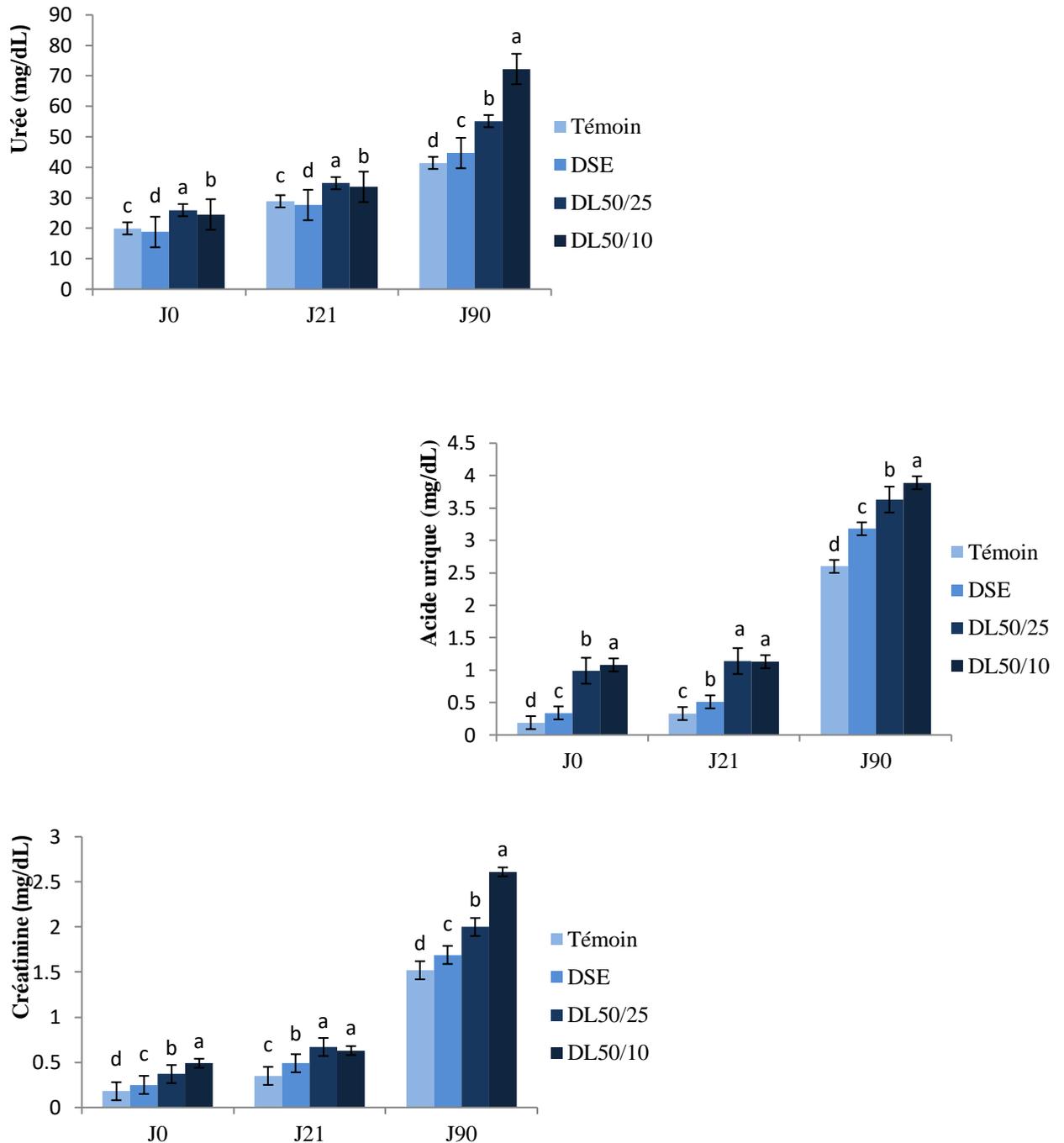


Figure 17. Teneurs sériques en urée, acide urique et créatinine chez les rats témoins et expérimentaux (progéniture)

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type, n=8 rats. J₀ : naissance ; J₂₁ : vingt et un jours de vie post natale ; J₉₀ : âge adulte de trois mois. Témoin : rats nés de rates témoins nourries au régime standard et gavées à l'huile ; DSE : rats nés de rates gavées par une dose de 1mg/kg/jour de CPF ; DL_{50/25}:rats nés de rates gavées par 5,4mg/kg /jour de CPF; DL_{50/10}: rats nés de rates gavées par une dose de 13,5mg/kg/jour de CPF.

La comparaison des moyennes entre les différents lots de rats (progéniture) est effectuée par le test ANOVA à un facteur.

Les différentes significatives entre les différents lots sont marquées par lettres différentes (a, b, c, d).

Résultats et interprétation

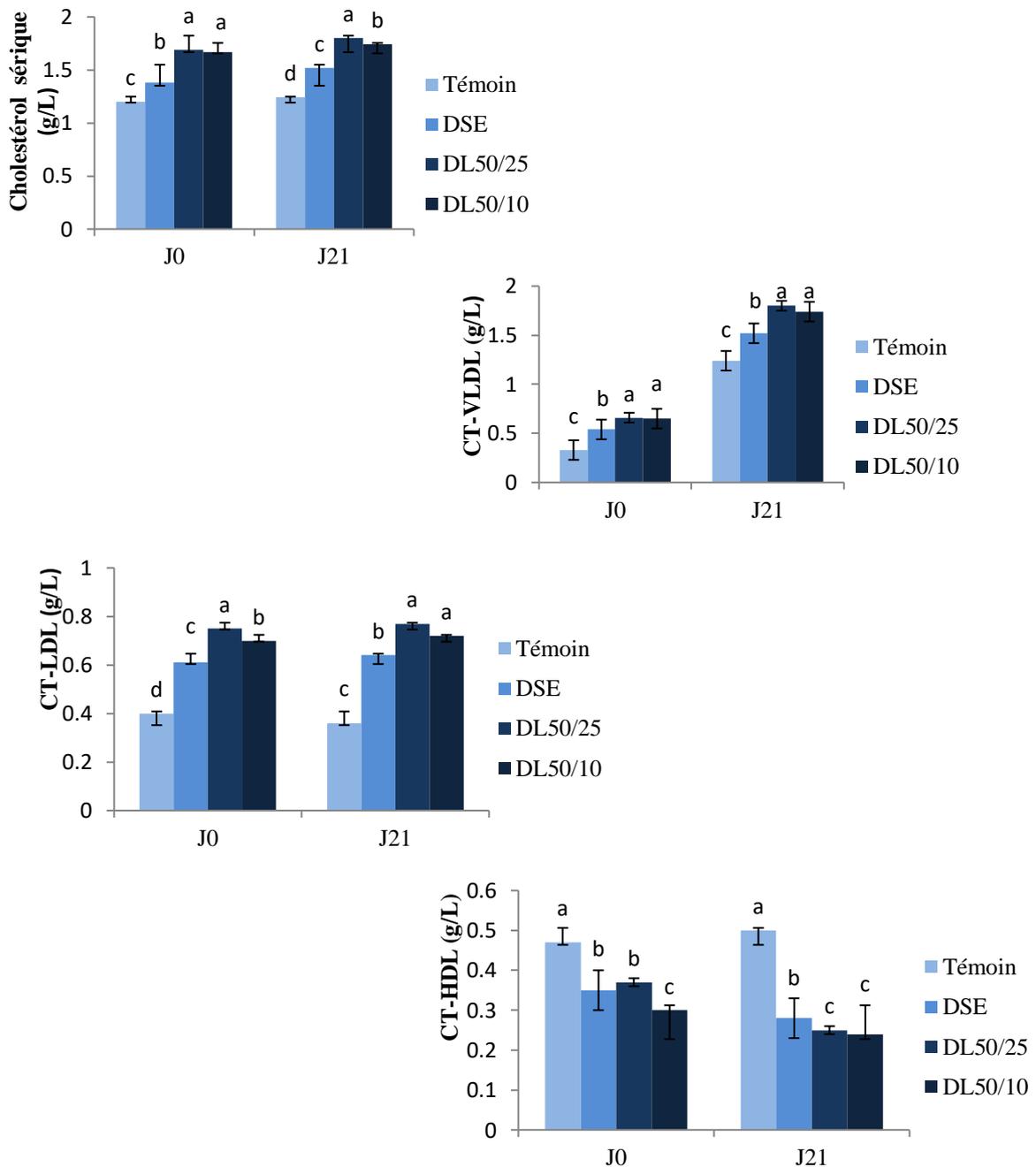


Figure 18. Teneurs sériques et des lipoprotéines en cholestérol total chez les rates témoins et expérimentales

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type, n=6 rats. Témoins : lot de rates recevant le régime standard et gavage par l'huile de maïs; DSE : lot de rates gavées par une dose de 1mg/kg/jour de CPF ; DL_{50/25}: lot de rates gavées par 5,4mg/kg /jour de CPF; DL_{50/10}: lot de rates gavées par une dose de 13,5mg/kg/jour de CPF. Le gavage des différents lots de rates est réalisé avant, pendant la gestation et jusqu'à la fin de l'allaitement.

J₀ : jour de la mise bas ; J₂₁ : fin de la lactation.

La comparaison des moyennes entre les différents lots de rates est effectuée par le test ANOVA à un facteur.

Les différentes significatives entre les différents lots sont marquées par lettres différentes (a, b, c, d).

Résultats et interprétation

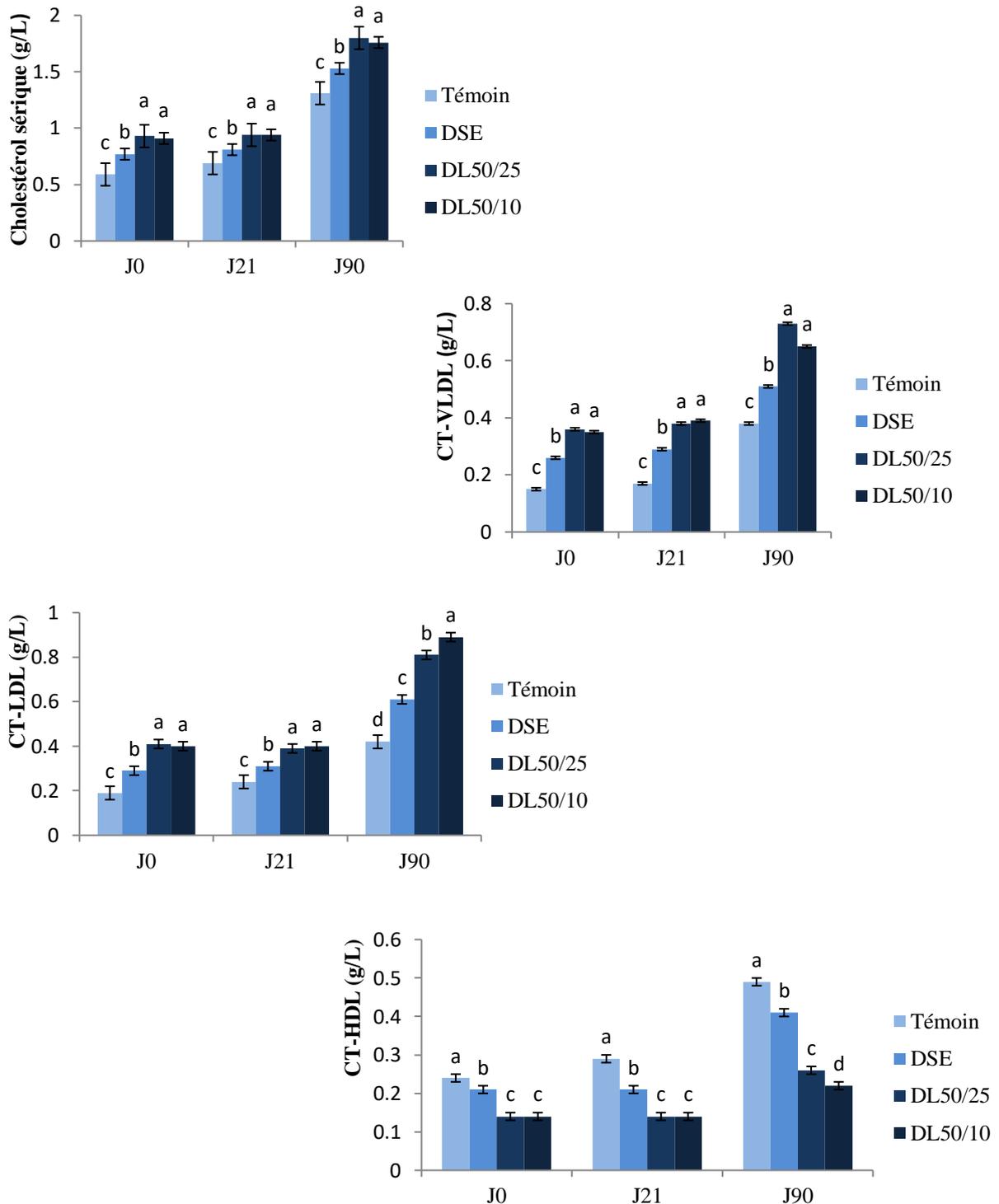


Figure 19. Teneurs sériques et des lipoprotéines en cholestérol total chez les rats témoins et expérimentaux (progéniture)

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type, n=8 rats. J₀ : naissance ; J₂₁ : vingt et un jours de vie post natale ; J₉₀ : âge adulte de trois mois. Témoin : rats nés de rates témoins nourries au régime standard et gavées à l'huile ; DSE : rats nés de rates gavées par une dose de 1mg/kg/jour de CPF ; DL_{50/25}:rats nés de rates gavées par 5,4mg/kg /jour de CPF; DL_{50/10}: rats nés de rates gavées par une dose de 13,5mg/kg/jour de CPF.

La comparaison des moyennes entre les différents lots de rats (progéniture) est effectuée par le test ANOVA à un facteur.

Les différentes significatives entre les différents lots sont marquées par lettres différentes (a, b, c, d).

Parallèlement, une diminution significative du taux de TG-HDL est notée chez les rates mères expérimentales par rapport à leurs témoins à J₀ et J₂₁.

3.4. Teneurs sériques et des lipoprotéines en triglycérides chez les rats témoins et expérimentaux (progéniture) (Figure 21 et Tableau A9 en annexe)

Les variations des teneurs en TG du sérum et des lipoprotéines sont similaires à celles de leurs mères. À la mise bas, une augmentation des teneurs en TG sériques est notée chez les rats des 3 lots (DSE, DL_{50/25} et DL_{50/10}) par rapport aux rats témoins. De même, une élévation des teneurs en TG-VLDL et TG-LDL est notée chez ces rats par rapport aux témoins. Cette élévation est similaire entre les 2 groupes traités (DL_{50/25} et DL_{50/10}). En revanche, Les teneurs en TG-HDL diminuent significativement chez les rats issus des lots traités par rapport aux rats de lot témoins.

Les mêmes résultats concernant les teneurs en TG sériques et leurs lipoprotéines sont notés au sevrage (J₂₁) et à l'âge de trois mois (J₉₀).

3.5. Teneurs en protéines sériques et des lipoprotéines chez les rates témoins et expérimentales (Figure 22 et Tableau A10 en Annexe)

À J₀ et J₂₁, les teneurs sériques en protéines totales, sont très significativement diminuées lors d'une exposition à l'insecticide des rates des 3 lots expérimentaux (DSE, DL_{50/25} et DL_{50/10}) comparées aux rates mères témoins. Par ailleurs, la composition en apoprotéines des fractions VLDL et LDL révèle une augmentation hautement significative, avec une baisse significative au niveau d'HDL chez les rates gavées à l'insecticide CPF dans les 3 lots étudiés comparées aux rates témoins et ceci durant les deux temps expérimentaux. Cette différence est plus marquée chez les rates mères du lot DL_{50/10}.

3.6. Teneurs en protéines sériques et des lipoprotéines chez les rats témoins et expérimentaux (progéniture) (Figure 23 et Tableau A11 en Annexe)

Aux trois temps d'études, une diminution significative du taux de protéinémie est marquée chez la progéniture des 3 lots étudiés comparés à la progéniture des rates témoins. Les concentrations des apoprotéines sont similaires à celles de leurs mères traitées par le CPF. Une augmentation hautement significative ($P < 0,0001$) des teneurs en PT-VLDL et en PT-LDL est notée chez les rats expérimentaux dans les 3 lots étudiés (DSE, DL_{50/25} et DL_{50/10}) comparés aux rats témoins.

Tandis que, les concentrations en PT-HDL sont significativement très diminuées chez les rats expérimentaux dans les 3 lots traités par le CPF par rapport aux témoins non traités et ceci au cours des différentes périodes de l'expérimentation.

Résultats et interprétation

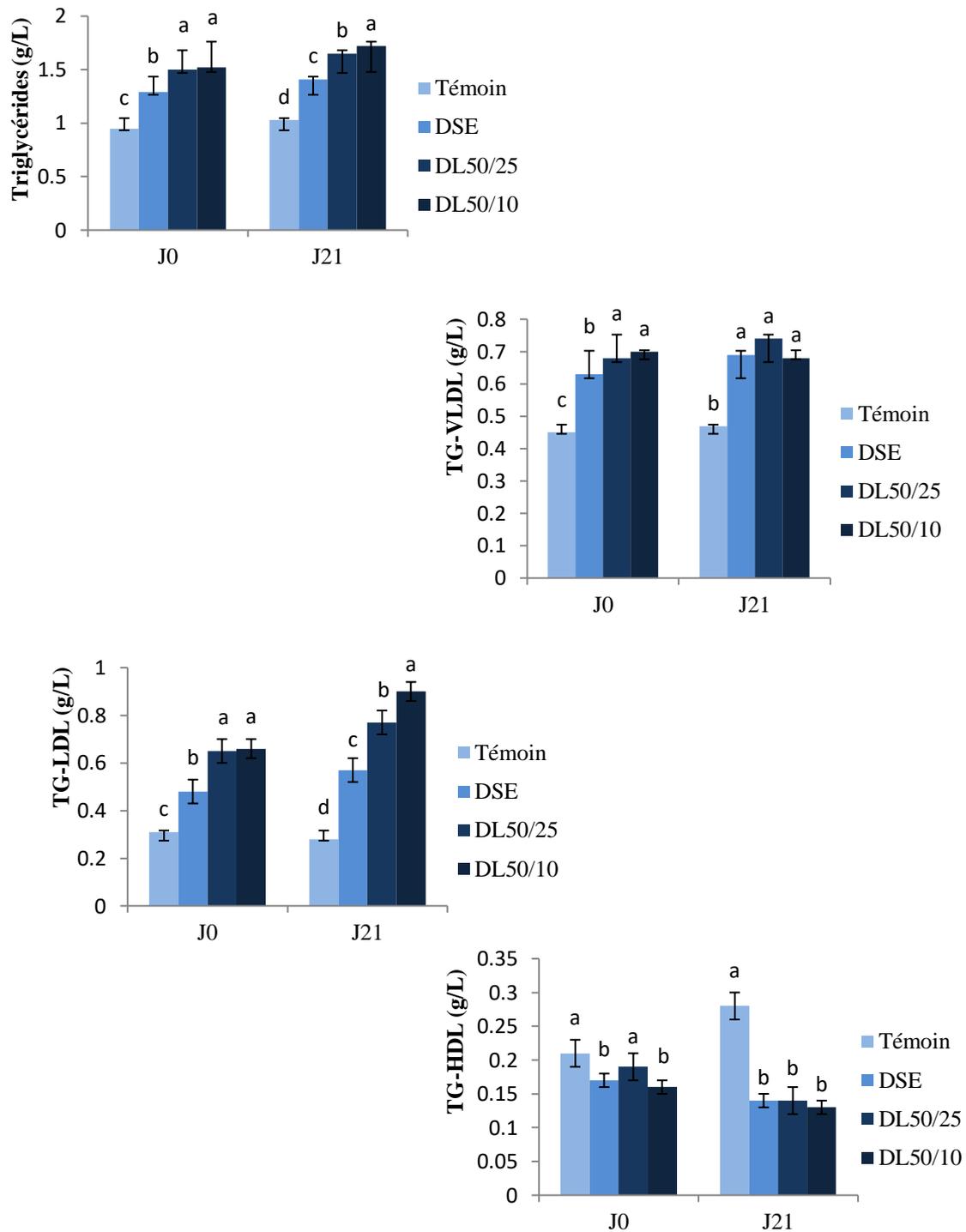


Figure 20. Teneurs sériques et des lipoprotéines en triglycérides chez les rates mères témoins et expérimentales

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type, n=6 rats. Témoin : lot de rates recevant le régime standard et gavage par l'huile de maïs; DSE : lot de rates gavées par une dose de 1mg/kg/jour de CPF ; DL_{50/25}: lot de rates gavées par 5,4mg/kg /jour de CPF; DL_{50/10}: lot de rates gavées par une dose de 13,5mg/kg/jour de CPF. Le gavage des différents lots de rates est réalisé avant, pendant la gestation et jusqu'à la fin de l'allaitement. J₀ : jour de la mise bas ; J₂₁ : fin de la lactation.

La comparaison des moyennes entre les différents lots de rates est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Les différentes significatives entre les différents lots sont marquées par lettres différentes (a, b, c, d).

Résultats et interprétation

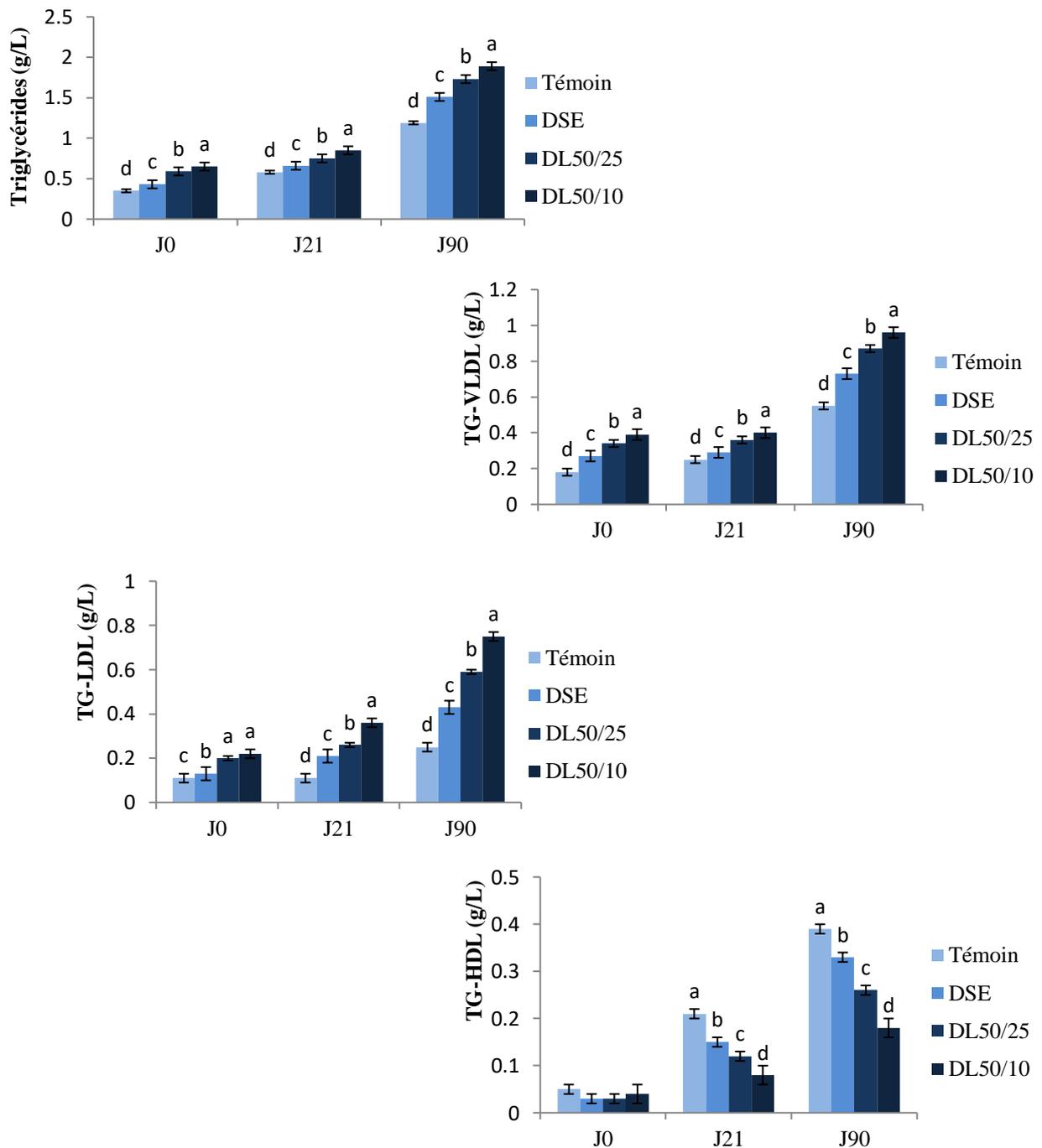


Figure 21. Teneurs sériques et des lipoprotéines en triglycérides chez les rats témoins et expérimentaux (progéniture)

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type, n=8 rats. J₀ : naissance ; J₂₁ : vingt et un jours de vie post natale ; J₉₀ : âge adulte de trois mois. Témoin : rats nés de rates témoins nourries au régime standard et gavées à l'huile ; DSE : rats nés de rates gavées par une dose de 1mg/kg/jour de CPF ; DL_{50/25}:rats nés de rates gavées par 5,4mg/kg /jour de CPF; DL_{50/10}: rats nés de rates gavées par une dose de 13,5mg/kg/jour de CPF.

La comparaison des moyennes entre les différents lots de rats (progéniture) est effectuée par le test ANOVA à un facteur.

Les différentes significatives entre les différents lots sont marquées par lettres différentes (a, b, c, d).

Résultats et interprétation

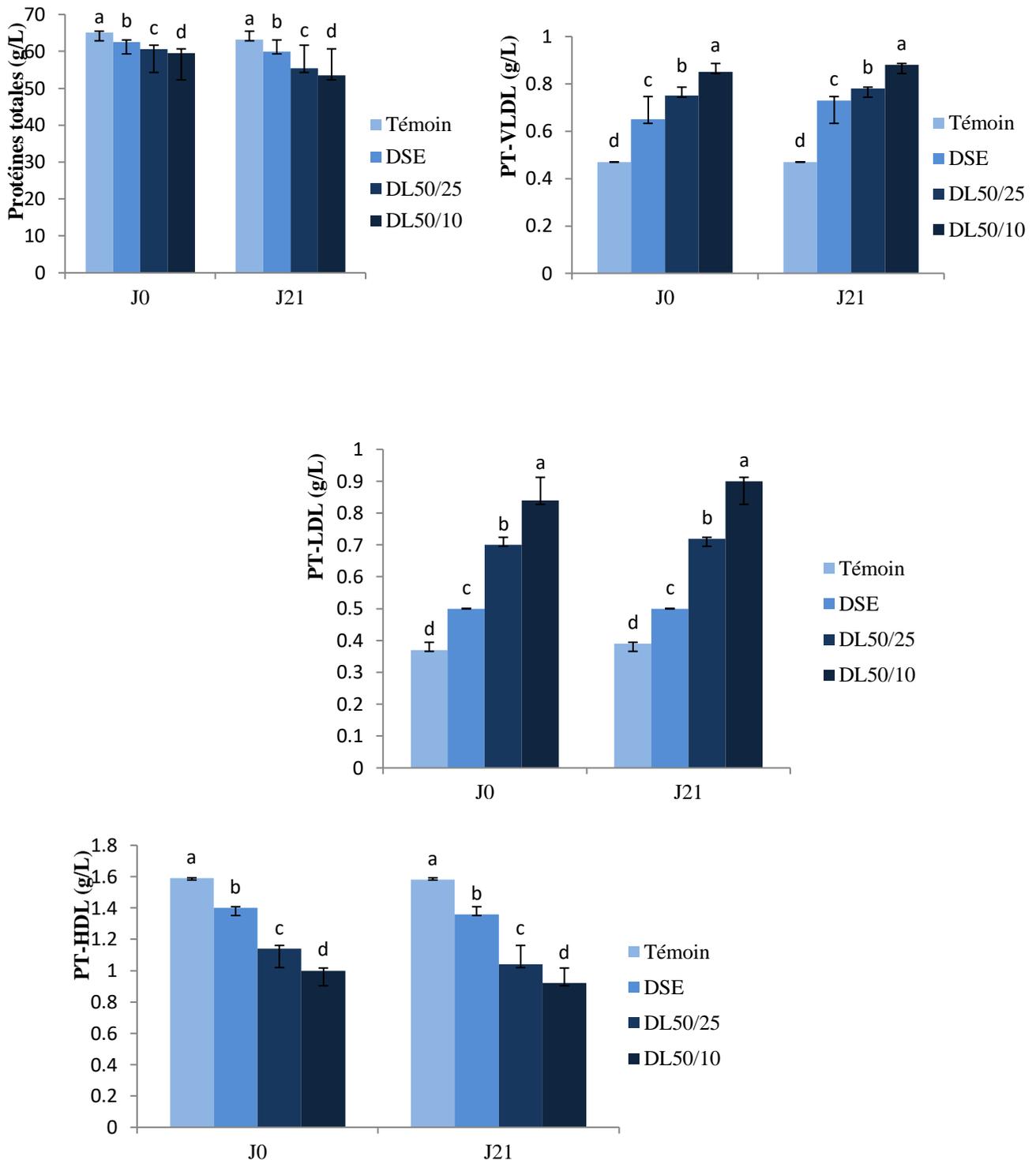


Figure 22. Teneurs sériques et des lipoprotéines en protéines chez les rates mères témoins et expérimentales

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type, n=6 rats. Témoin : lot de rates recevant le régime standard et gavage par l'huile de maïs; DSE : lot de rates gavées par une dose de 1mg/kg/jour de CPF ; DL_{50/25}: lot de rates gavées par 5,4mg/kg /jour de CPF; DL_{50/10}: lot de rates gavées par une dose de 13,5mg/kg/jour de CPF. Le gavage des différents lots de rates est réalisé avant, pendant la gestation et jusqu'à la fin de l'allaitement.

J₀ : jour de la mise bas ; J₂₁ : fin de la lactation.

La comparaison des moyennes entre les différents lots de rates est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Les différentes significatives entre les différents lots sont marquées par lettres différentes (a, b, c, d).

Résultats et interprétation

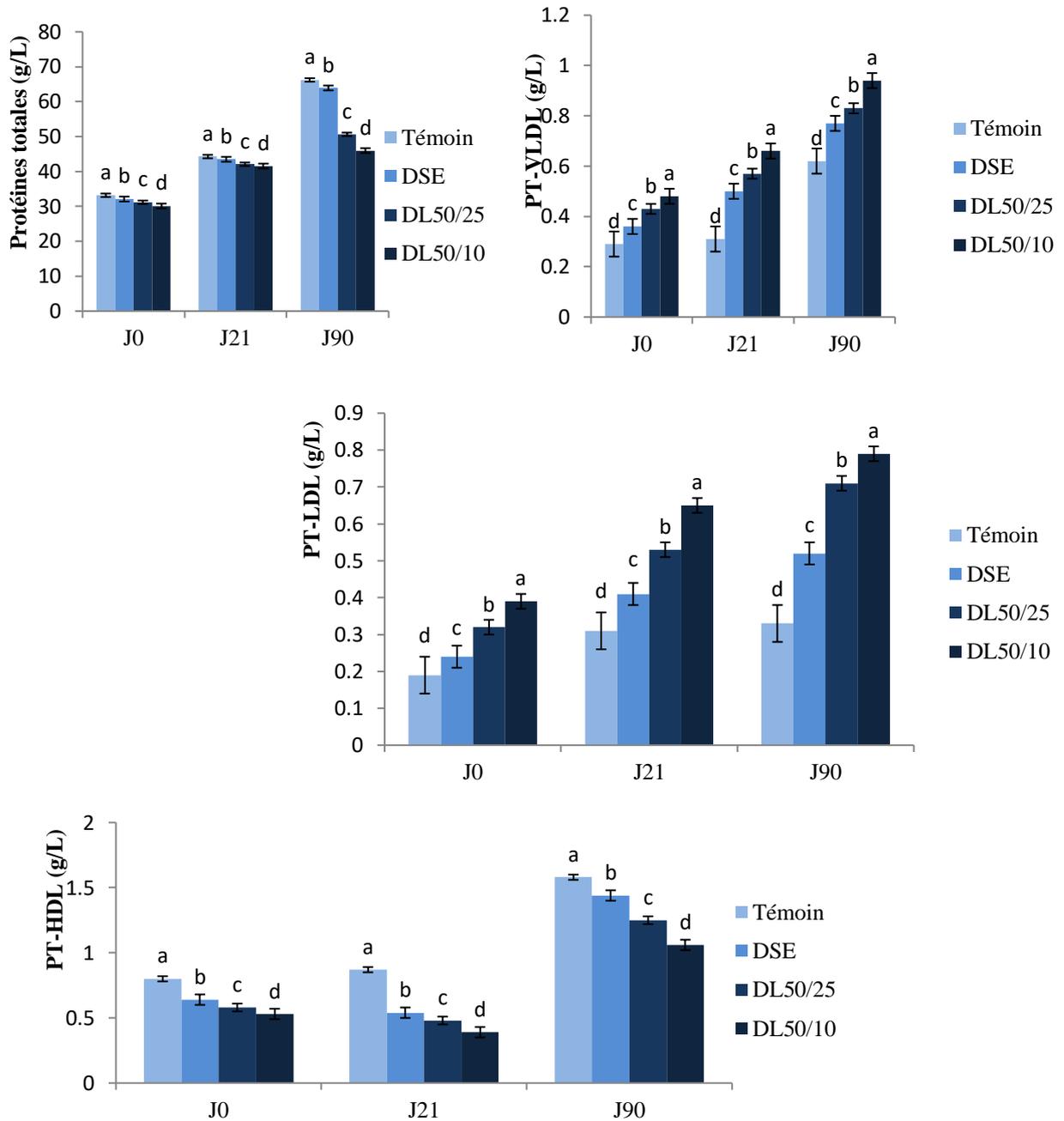


Figure 23. Teneurs sériques et des lipoprotéines en protéines chez les rats témoins et expérimentaux

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type, n=8 rats. J₀ : naissance ; J₂₁ : vingt et un jours de vie post natale ; J₉₀ : âge adulte de trois mois. Témoin : rats nés de rates témoins nourries au régime standard et gavées à l'huile ; DSE : rats nés de rates gavées par une dose de 1mg/kg/jour de CPF ; DL_{50/25}:rats nés de rates gavées par 5,4mg/kg /jour de CPF; DL_{50/10}: rats nés de rates gavées par une dose de 13,5mg/kg/jour de CPF.

La comparaison des moyennes entre les différents lots de rats (progéniture) est effectuée par le test ANOVA à un facteur.

Les différentes significatives entre les différents lots sont marquées par lettres différentes (a, b, c, d).

4. Teneurs en protéines et lipides des organes (Foie, tissu adipeux, cerveau et muscle)

4.1. Teneurs tissulaires en protéines totales des organes (Foie, tissu adipeux, cerveau et muscle) chez les rates témoins et expérimentales (Tableau 5)

Une variation des teneurs protéiques au niveau de tous les organes étudiés (foie, tissu adipeux, cerveau et du muscle) est observée chez les différents groupes de rates et durant les deux périodes. Une diminution significative, à J₀ et à J₂₁, est notée chez les 3 groupes de rates gavées par l'insecticide comparées aux rates du lot témoin gavées par l'huile de maïs. Cette diminution est accentuée chez les rates de lot DL_{50/10}.

4.2. Teneurs tissulaires en protéines totales des organes (Foie, tissu adipeux, cerveau et muscle) chez les rats témoins et expérimentaux (progéniture) (Tableau 6)

Le gavage par le CPF induit une réduction hautement significative dans les contenus protéiques au niveau hépatique chez la progéniture des 3 lots (DSE, DL_{50/25} et DL_{50/10}) comparée à leur témoin, et cela dans les différentes périodes de l'étude ; de la naissance, sevrage, et jusqu'à l'âge adulte.

À J₂₁ et J₉₀, les teneurs en protéines totales du tissu adipeux, cerveau et du muscle présentent aussi une diminution très significative chez les 3 lots expérimentaux par rapport aux témoins.

4.3. Teneurs tissulaires en triglycérides des organes (Foie, tissu adipeux, cerveau et muscle) chez les rates témoins et expérimentales (Tableau 5)

À la mise bas et jusqu'à la fin de la lactation, les teneurs en TG hépatiques, cervicales et musculaires des rates mères gavées par le CPF avant, pendant la gestation et au cours d'allaitement sont significativement augmentées en comparaison avec les rates témoins gavées par l'huile.

Au niveau adipocytaire, les teneurs en TG à J₀ et J₂₁ présentent une diminution significative chez les groupes expérimentaux des rates mères par rapport aux rats mères du lot témoin.

4.4. Teneurs tissulaires en triglycérides des organes (Foie, tissu adipeux, cerveau et muscle) chez les rats témoins et expérimentaux (progéniture) (Tableau 6)

L'exposition chronique pré et post natale des ratons à l'insecticide CPF provoque une élévation hautement significative des teneurs tissulaires en TG au niveau du foie (à J₀ et J₂₁), au niveau du cerveau et muscle (à J₂₁) et une diminution significative au niveau du tissu

Résultats et interprétation

adipeux chez la progéniture sevrée des 3 groupes expérimentaux (DSE, DL_{50/25} et DL_{50/10}) comparée à la progéniture du groupe témoin.

Les mêmes observations statistiques des concentrations en TG sont notées au niveau des organes étudiés chez les rats expérimentaux âgés de trois mois (J₉₀).

4.5. Teneurs tissulaires en cholestérol des organes (Foie, tissu adipeux, cerveau et muscle) chez les rates témoins et expérimentales (Tableau 5)

À la mise bas et à la fin de la lactation, une augmentation très significative des teneurs en cholestérol au niveau du foie, tissu adipeux, cerveau et du muscle est observée chez les groupes des rates traitées par le CPF par rapport aux rates témoins. Par ailleurs, les teneurs en cholestérol tissulaire les plus élevées sont notées chez les rates mères du lot DL_{50/10}.

4.6. Teneurs tissulaires en cholestérol des organes (Foie, tissu adipeux, cerveau et muscle) chez les rats témoins et expérimentaux (Tableau 6)

À J₀, J₂₁ et J₉₀, nos résultats montrent une accumulation significative des teneurs tissulaires en cholestérol au niveau du foie chez la progéniture des 3 lots étudiés (DSE, DL_{50/25} et DL_{50/10}) par rapport à la progéniture du lot témoin.

À J₂₁ et J₉₀, une augmentation hautement significative des concentrations tissulaires en cholestérol au niveau du tissu adipeux, cerveau et muscle est notée chez les rats expérimentaux comparés aux rats témoins.

Chapitre 3. Impact du chlorpyrifos-éthyl sur l'activité des lipases

1. Evaluation de l'activité de la lipoprotéine lipase et de la lipase hormono-sensible

1.1. Chez les rates mères témoins et expérimentales (Figure 24 et Tableau A12 en annexe)

L'évaluation de l'activité des lipases au niveau du foie montre que l'administration du CPF accroît significativement l'activité des LPL au niveau hépatique chez les rates mères des 3 lots traités (DSE, DL_{50/25} et DL_{50/10}) comparées aux rates témoins dans les deux périodes de l'étude. En revanche, le CPF réduit cette activité au niveau de tissu adipeux, cerveau et muscle des groupes traités. Toutefois, on a observé une augmentation de l'activité de la LHS du TA chez les rates exposées à l'insecticide à la mise bas et à la fin de lactation par rapport aux rates non exposées.

Tableau 5. Teneurs en protéines et en lipides (mg/g) des organes (Foie, tissu adipeux, cerveau et muscle) chez les rates témoins et expérimentales

Les lots	Témoin	DSE	DL _{50/25}	DL _{50/10}	P (ANOVA)
J₀					
Protéines totales					
Foie	140,64±0,18 ^a	139,06±0,01 ^b	137,23±0,05 ^c	136,78±0,02 ^d	0,0001
Tissu adipeux	58,02±0,08 ^a	55,19±0,11 ^b	40,23±0,02 ^c	38,15±0,06 ^d	0,0001
Cerveau	46,94±0,13 ^a	42,48±0,02 ^b	30,08±0,11 ^c	28,43±0,05 ^d	0,0001
Muscle	44,45±0,02 ^a	43,14±0,02 ^b	41,16±0,01 ^c	40,30±0,02 ^d	0,0001
Triglycérides					
Foie	53,32±0,01 ^d	59,30±0,02 ^c	65,23±0,01 ^b	67,37±0,04 ^a	0,0001
Tissu adipeux	82,21±0,22 ^a	76,43±0,01 ^b	60,43±0,02 ^c	59,64±0,33 ^d	0,0001
Cerveau	19,18±0,04 ^d	24,27±0,06 ^c	38,35±0,05 ^b	40,40±0,03 ^a	0,0001
Muscle	29,18±0,01 ^d	35,53±0,02 ^c	50,33±0,02 ^b	52,37±0,02 ^a	0,0001
Cholestérol					
Foie	28,15±0,11 ^d	29,95±0,05 ^c	33,44±0,02 ^b	34,44±0,02 ^a	0,0001
Tissu adipeux	21,65±0,51 ^d	23,24±0,21 ^c	25,17±0,22 ^b	26,45±0,02 ^a	0,0001
Cerveau	17,74±0,19 ^d	23,82±0,09 ^c	28,32±0,09 ^b	29,34±0,09 ^a	0,0001
Muscle	15,18±0,01 ^d	17,29±0,02 ^c	19,34±0,02 ^b	21,10±0,07 ^a	0,0001
J₂₁					
Protéines totales					
Foie	140,90±0,21 ^a	138,78±0,14 ^b	136,58±0,28 ^c	135,89±0,25 ^d	0,0001
Tissu adipeux	57,87±0,18 ^a	54,91±0,08 ^b	40,01±0,09 ^c	37,87±0,08 ^d	0,0001
Cerveau	46,50±0,03 ^a	41,21±0,12 ^b	29,19±0,16 ^c	26,93±0,09 ^d	0,0001
Muscle	44,64±0,08 ^a	42,97±0,06 ^b	40,99±0,08 ^c	40,01±0,09 ^d	0,0001
Triglycérides					
Foie	53,40±0,08 ^d	59,54±0,16 ^c	65,68±0,18 ^b	67,84±0,09 ^a	0,0001
Tissu adipeux	81,98±0,09 ^a	76,08±0,33 ^b	60,13±0,09 ^c	58,08±0,05 ^d	0,0001
Cerveau	19,49±0,08 ^d	25,02±0,05 ^c	38,95±0,09 ^b	40,94±0,09 ^a	0,0001
Muscle	29,20±0,03 ^d	35,83±0,05 ^c	50,65±0,13 ^b	52,91±0,08 ^a	0,0001
Cholestérol					
Foie	28,30±0,10 ^d	30,87±0,15 ^c	33,89±0,11 ^b	34,92±0,14 ^a	0,0001
Tissu adipeux	21,23±0,43 ^d	23,82±0,13 ^c	25,88±0,15 ^b	26,87±0,12 ^a	0,0001
Cerveau	17,92±0,07 ^d	24,05±0,07 ^c	28,97±0,16 ^b	30,47±0,15 ^a	0,0001
Muscle	15,03±0,07 ^d	17,40±0,06 ^c	19,61±0,10 ^b	21,44±0,11 ^a	0,0001

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type, n=6 rats. Témoin : lot de rates recevant le régime standard et gavage par l'huile de maïs; DSE : lot de rates gavées par une dose de 1mg/kg/jour de CPF ; DL_{50/25}: lot de rates gavées par 5,4mg/kg /jour de CPF; DL_{50/10}: lot de rates gavées par une dose de 13,5mg/kg/jour de CPF. Le gavage des différents lots de rates est réalisé avant, pendant la gestation et jusqu'à la fin de l'allaitement.

J₀ : jour de la mise bas ; J₂₁ : fin de la lactation.

La comparaison des moyennes entre les différents lots de rates est effectuée par le test ANOVA à un facteur.

Les différences significatives entre les différents lots sont marquées par lettres différentes (a, b, c, d).

Tableau 6. Teneurs en protéines et en lipides (mg/g) des organes (Foie, tissu adipeux, cerveau et muscle) chez les rats témoins et expérimentaux (progéniture)

Les lots	Témoin	DSE	DL _{50/25}	DL _{50/10}	P (ANOVA)
J₀					
Foie					
Protéines totales	40,58±0,02 ^a	39,46±0,01 ^b	37,23±0,02 ^c	36,12±0,05 ^d	0,0001
Triglycérides	20,84±0,02 ^d	22,33±0,02 ^c	25,24±0,01 ^b	26,36±0,03 ^a	0,0001
Cholestérol	8,21±0,02 ^d	8,89±0,06 ^c	10,10±0,05 ^b	10,59±0,04 ^a	0,0001
J₂₁					
Protéines totales					
Foie	90,50±0,33 ^a	88,66±0,26 ^b	85,95±0,12 ^c	84,70±0,35 ^d	0,0001
Tissu adipeux	37,21±0,16 ^a	35,72±0,27 ^b	34,15±0,15 ^c	32,88±0,16 ^d	0,0001
Cerveau	26,21±0,17 ^a	21,96±0,11 ^b	20,79±0,19 ^c	19,87±0,15 ^d	0,0001
Muscle	24,95±0,11 ^a	24,10±0,09 ^b	23,23±0,21 ^c	22,02±0,13 ^d	0,0001
Triglycérides					
Foie	24,85±0,17 ^d	26,75±0,24 ^c	31,86±0,14 ^b	33,89±0,17 ^a	0,0001
Tissu adipeux	25,11±0,15 ^a	23,16±0,17 ^b	22,03±0,10 ^c	20,92±0,09 ^d	0,0001
Cerveau	12,12±0,08 ^d	15,89±0,19 ^c	21,04±0,12 ^b	22,27±0,20 ^a	0,0001
Muscle	17,80±0,21 ^d	23,58±0,23 ^c	26,08±0,06 ^b	27,57±0,17 ^a	0,0001
Cholestérol					
Foie	10,08±0,12 ^d	10,95±0,06 ^c	11,79±0,19 ^b	12,85±0,18 ^a	0,0001
Tissu adipeux	8,82±0,21 ^d	10,22±0,16 ^c	12,29±0,15 ^b	13,30±0,22 ^a	0,0001
Cerveau	11,89±0,10 ^d	15,13±0,12 ^c	20,03±0,11 ^b	21,03±0,11 ^a	0,0001
Muscle	9,95±0,13 ^d	12,02±0,20 ^c	13,66±0,16 ^b	14,55±0,32 ^a	0,0001
J₉₀					
Protéines totales					
Foie	142,94±0,21 ^a	139,85±0,21 ^b	137,33±0,23 ^c	135,95±0,10 ^d	0,0001
Tissu adipeux	59,92±0,20 ^a	56,87±0,18 ^b	41,78±0,25 ^c	39,07±0,31 ^d	0,0001
Cerveau	48,95±0,07 ^a	42,87±0,17 ^b	30,05±0,15 ^c	27,87±0,18 ^d	0,0001
Muscle	46,08±0,18 ^a	43,72±0,25 ^b	42,09±0,21 ^c	40,91±0,12 ^d	0,0001
Triglycérides					
Foie	55,09±0,13 ^d	60,70±0,20 ^c	66,87±0,15 ^b	68,84±0,18 ^a	0,0001
Tissu adipeux	82,97±0,16 ^a	78,87±0,18 ^b	61,88±0,18 ^c	57,85±0,20 ^d	0,0001
Cerveau	20,96±0,11 ^d	29,06±0,15 ^c	40,02±0,14 ^b	42,15±0,22 ^a	0,0001
Muscle	30,02±0,5 ^d	37,34±0,31 ^c	51,46±0,39 ^b	54,13±0,45 ^a	0,0001
Cholestérol					
Foie	29,88±0,13 ^d	31,77±0,29 ^c	34,76±0,22 ^b	35,73±0,27 ^a	0,0001
Tissu adipeux	24,01±0,13 ^c	24,99±0,17 ^b	26,12±0,31 ^a	24,63±0,39 ^b	0,0001
Cerveau	20±0,15 ^d	26,01±0,16 ^c	30,80±0,25 ^b	32,66±0,32 ^a	0,0001
Muscle	17,05±0,14 ^d	18,99±0,13 ^c	20,71±0,95 ^b	22,66±0,43 ^a	0,0001

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type, n=8 rats. J₀ : naissance ; J₂₁ : vingt et un jours de vie post natale ; J₉₀ : âge adulte de trois mois. Témoin : rats nés de rates témoins nourries au régime standard et gavées à l'huile ; DSE : rats nés de rates gavées par une dose de 1mg/kg/jour de CPF ; DL_{50/25}:rats nés de rates gavées par 5,4mg/kg /jour de CPF; DL_{50/10}: rats nés de rates gavées par une dose de 13,5mg/kg/jour de CPF.

La comparaison des moyennes entre les différents lots de rats (progéniture) est effectuée par le test ANOVA à un facteur.

Les différentes significatives entre les différents lots sont marquées par lettres différentes (a, b, c, d).

Résultats et interprétation

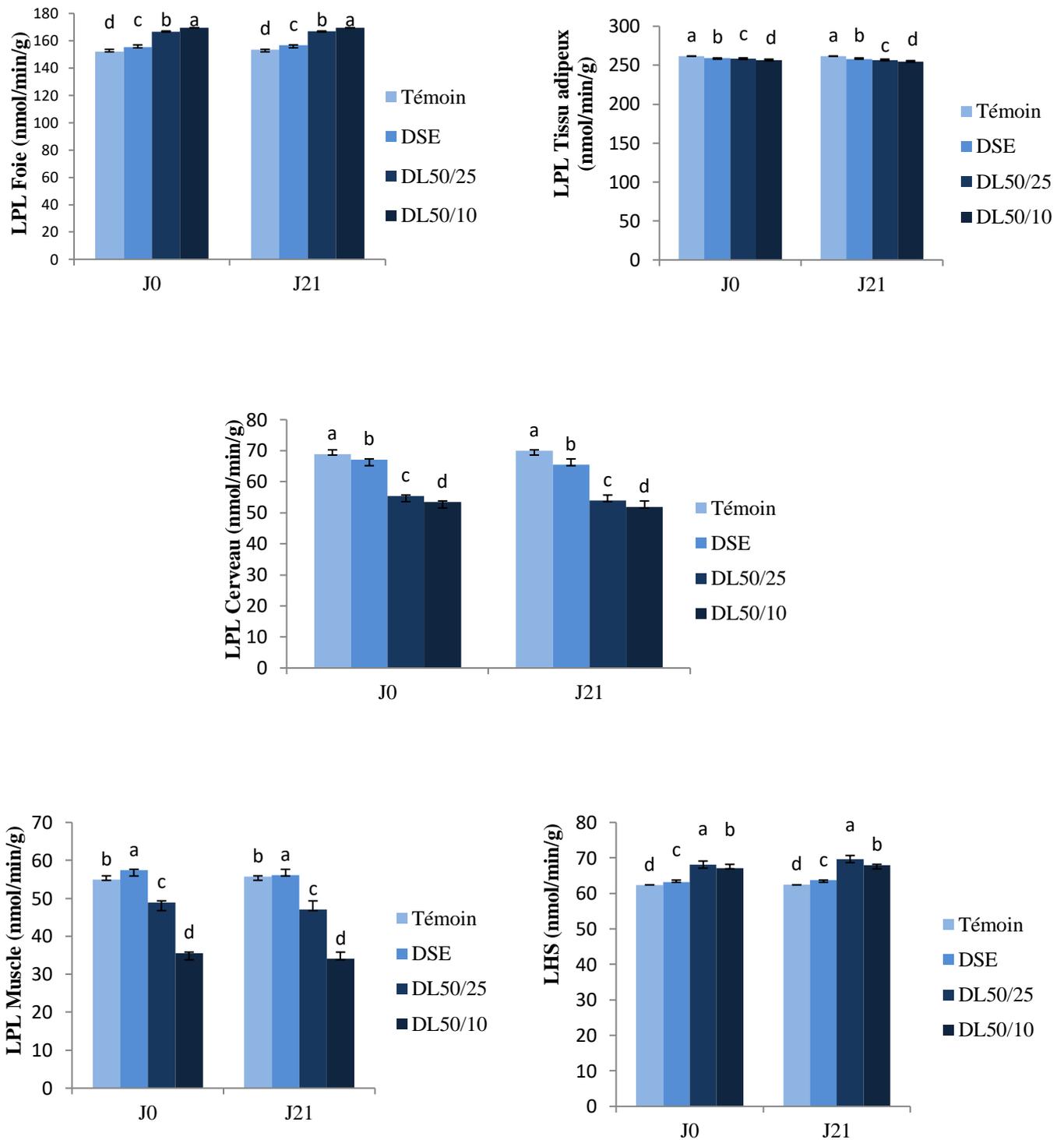


Figure 24. Valeurs de l'activité des lipases LPL et LHS au niveau des organes chez les rates mères témoins et expérimentales.

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type, n=6 rats. Témoin : lot de rates recevant le régime standard et gavage par l'huile de maïs; DSE : lot de rates gavées par une dose de 1mg/kg/jour de CPF ; DL_{50/25}: lot de rates gavées par 5,4mg/kg /jour de CPF; DL_{50/10}: lot de rates gavées par une dose de 13,5mg/kg/jour de CPF. Le gavage des différents lots de rates est réalisé avant, pendant la gestation et jusqu'à la fin de l'allaitement.

J₀ : jour de la mise bas ; J₂₁ : fin de la lactation.

La comparaison des moyennes entre les différents lots de rates est effectuée par le test ANOVA à un facteur.

Les différentes significatives entre les différents lots sont marquées par lettres différentes (a, b, c, d).

1.2. Chez les rats témoins et expérimentaux (Figure 25 et Tableau A13 en annexe)

À J₀, J₂₁ et J₉₀, une augmentation significative de l'activité de la LPL du foie est notée chez la progéniture des lots expérimentaux par rapport à la progéniture du lot témoin.

Au sevrage et à l'âge de trois mois des rats, une réduction hautement significative de l'activité de la LPL du tissu adipeux, cerveau et muscle est observée chez les rats des 3 lots (DSE, DL_{50/25} et DL_{50/10}) comparés aux rats témoins. Par contre, une élévation de l'activité de LHS au niveau de tissu adipeux est marquée chez la progéniture des lots expérimentaux par rapport à la progéniture du lot témoin.

En projetant les résultats de l'activité de la LPL des organes (foie, tissu adipeux, cerveau et muscle) et de la LHS (tissu adipeux), respectivement de la progéniture sur les résultats obtenus chez les mères, il en ressort qu'il y a une correspondance positive entre eux et que chaque variation chez la mère se répercute sur la progéniture.

Chapitre 4. Impact du chlorpyrifos-éthyl sur la balance oxydant /antioxydant

1. Marqueurs plasmatiques du stress oxydant

1.1. Chez les rates mères témoins et expérimentales (Figure 26 et Tableau A14)

À J₀ et J₂₁, une augmentation hautement significative des teneurs plasmatiques en MDA, HYDP et PCAR est notée chez les groupes de rates gavées par le CPF par rapport aux rates témoins. Une diminution significative des teneurs plasmatiques en vitamine C est observée chez les rates mères des 3 groupes expérimentaux (DSE, DL_{50/25} et DL_{50/10}) comparées aux rates témoins.

1.2. Chez les rats témoins et expérimentaux (Figure 27 et Tableau A15)

Le gavage par le CPF induit une augmentation des teneurs plasmatiques en MDA, HYDP et PCAR chez les ratons nés de mères traitées des lots étudiés (DSE, DL_{50/25} et DL_{50/10}) comparés à leurs témoins à J₀, J₂₁ et J₉₀. Par contre, une diminution des teneurs plasmatiques en vitamine C est observée chez les groupes de rats sevrés nés de rates traitées par le CPF comparés aux rats nés de rates témoins.

2. Marqueurs érythrocytaires du stress oxydant

2.1. Chez les rates témoins et expérimentales (Figure 28 et Tableau A16)

À la mise bas et à la fin de lactation, une élévation des teneurs érythrocytaires en MDA, HYDP et PCAR est notée chez les rates mères gavées avant, pendant la gestation et au cours d'allaitement par le CPF comparées aux rates témoins.

Résultats et interprétation

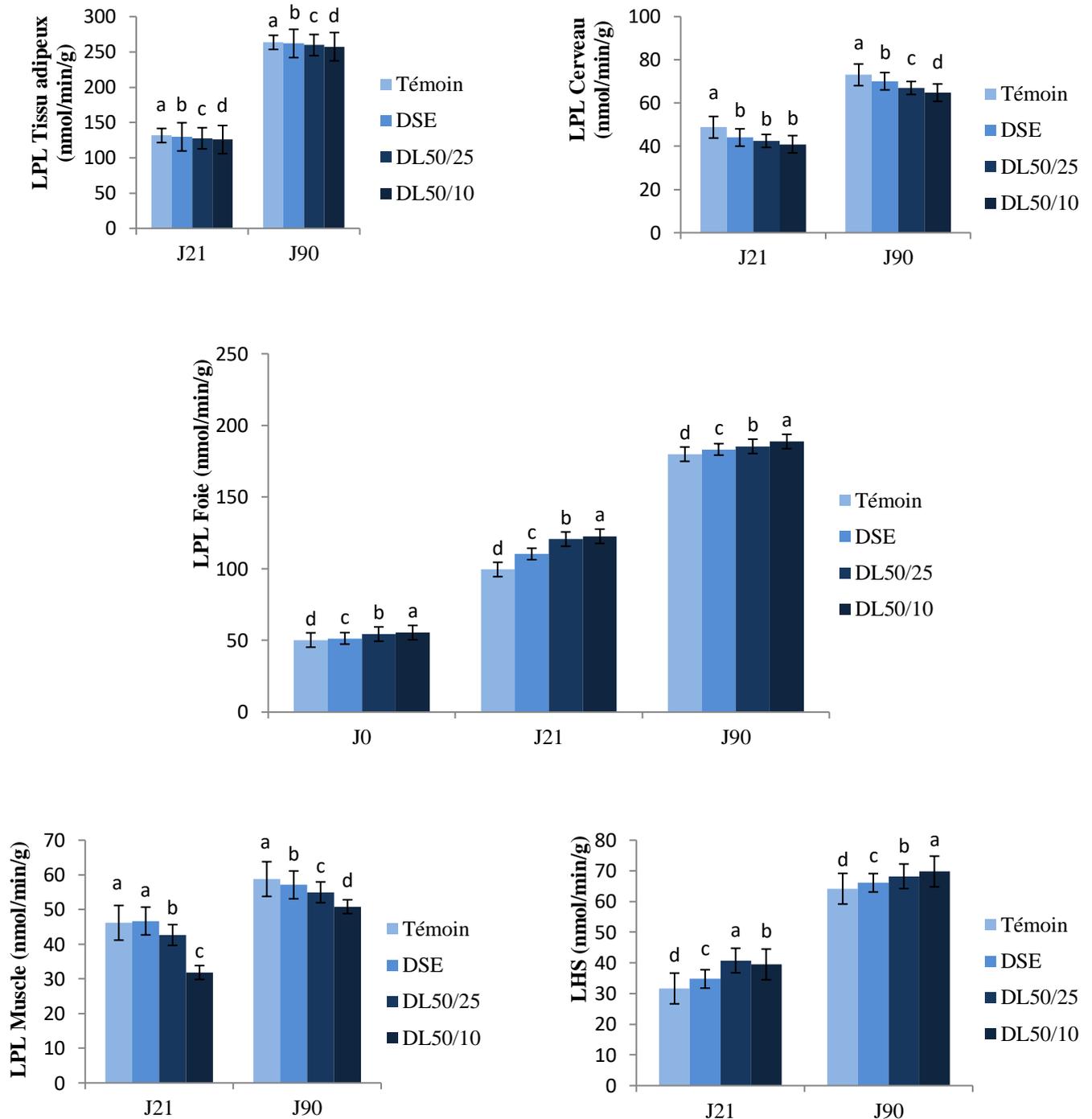


Figure 25. Valeurs de l'activité des lipases LPL et LHS au niveau des organes chez les rats témoins et expérimentaux (progéniture)

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type, $n=8$ rats. J₀ : naissance ; J₂₁ : vingt et un jours de vie post natale ; J₉₀ : âge adulte de trois mois. Témoin : rats nés de rates témoins nourries au régime standard et gavées à l'huile ; DSE : rats nés de rates gavées par une dose de 1mg/kg/jour de CPF ; DL_{50/25}:rats nés de rates gavées par 5,4mg/kg /jour de CPF; DL_{50/10}: rats nés de rates gavées par une dose de 13,5mg/kg/jour de CPF.

La comparaison des moyennes entre les différents lots de rats (progéniture) est effectuée par le test ANOVA à un facteur.

Les différentes significatives entre les différents lots sont marquées par lettres différentes (a, b, c, d).

Résultats et interprétation

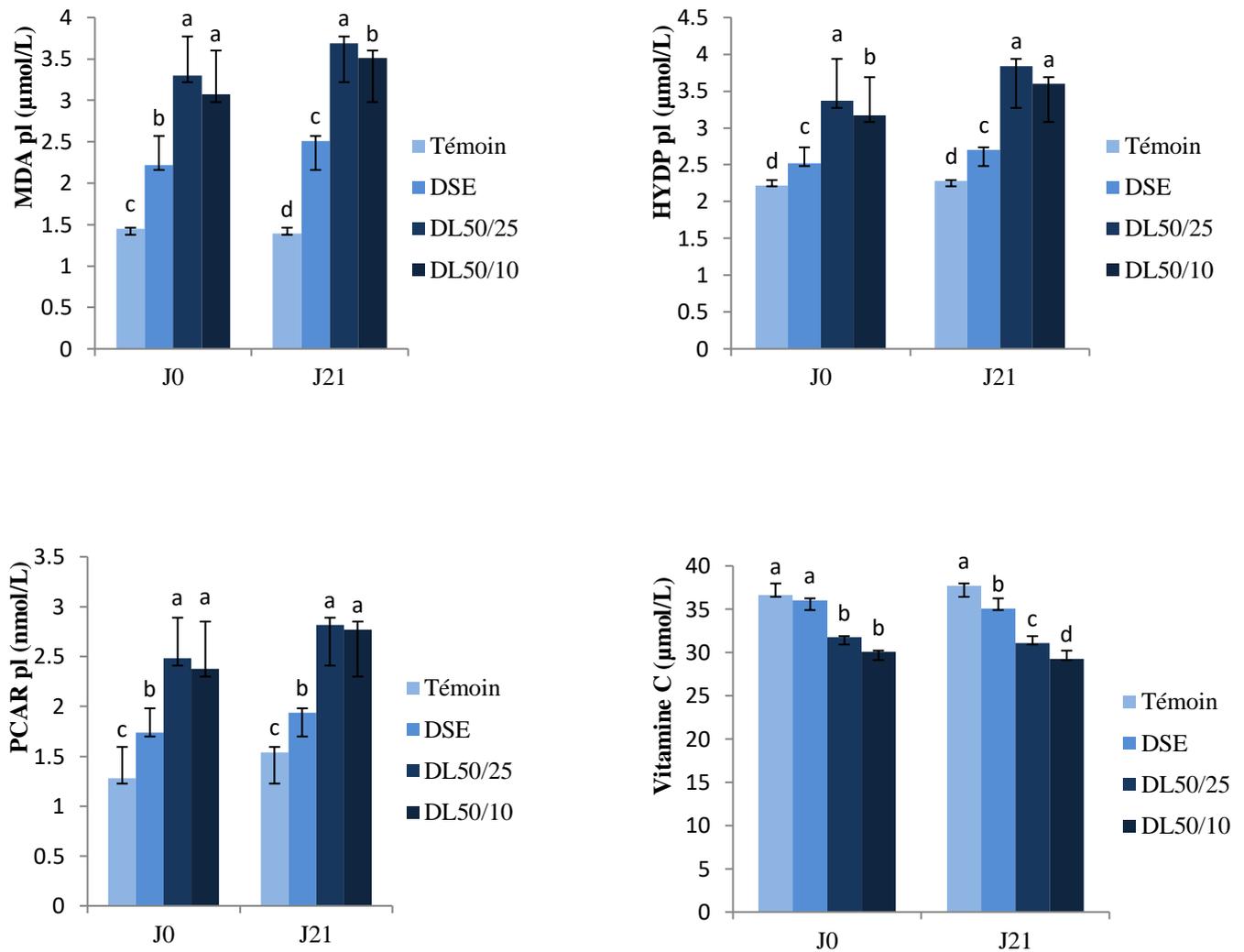


Figure 26. Marqueurs de la balance redox au niveau du plasma chez les rates mères témoins et expérimentales

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type, n=6 rats. Témoin : lot de rates recevant le régime standard et gavage par l'huile de maïs; DSE : lot de rates gavées par une dose de 1mg/kg/jour de CPF ; DL_{50/25}: lot de rates gavées par 5,4mg/kg /jour de CPF; DL_{50/10}: lot de rates gavées par une dose de 13,5mg/kg/jour de CPF. Le gavage des différents lots de rates est réalisé avant, pendant la gestation et jusqu'à la fin de l'allaitement.

J₀ : jour de la mise bas ; J₂₁ : fin de la lactation.

La comparaison des moyennes entre les différents lots de rates est effectuée par le test ANOVA à un facteur.

Les différentes significatives entre les différents lots sont marquées par lettres différentes (a, b, c, d).

Résultats et interprétation

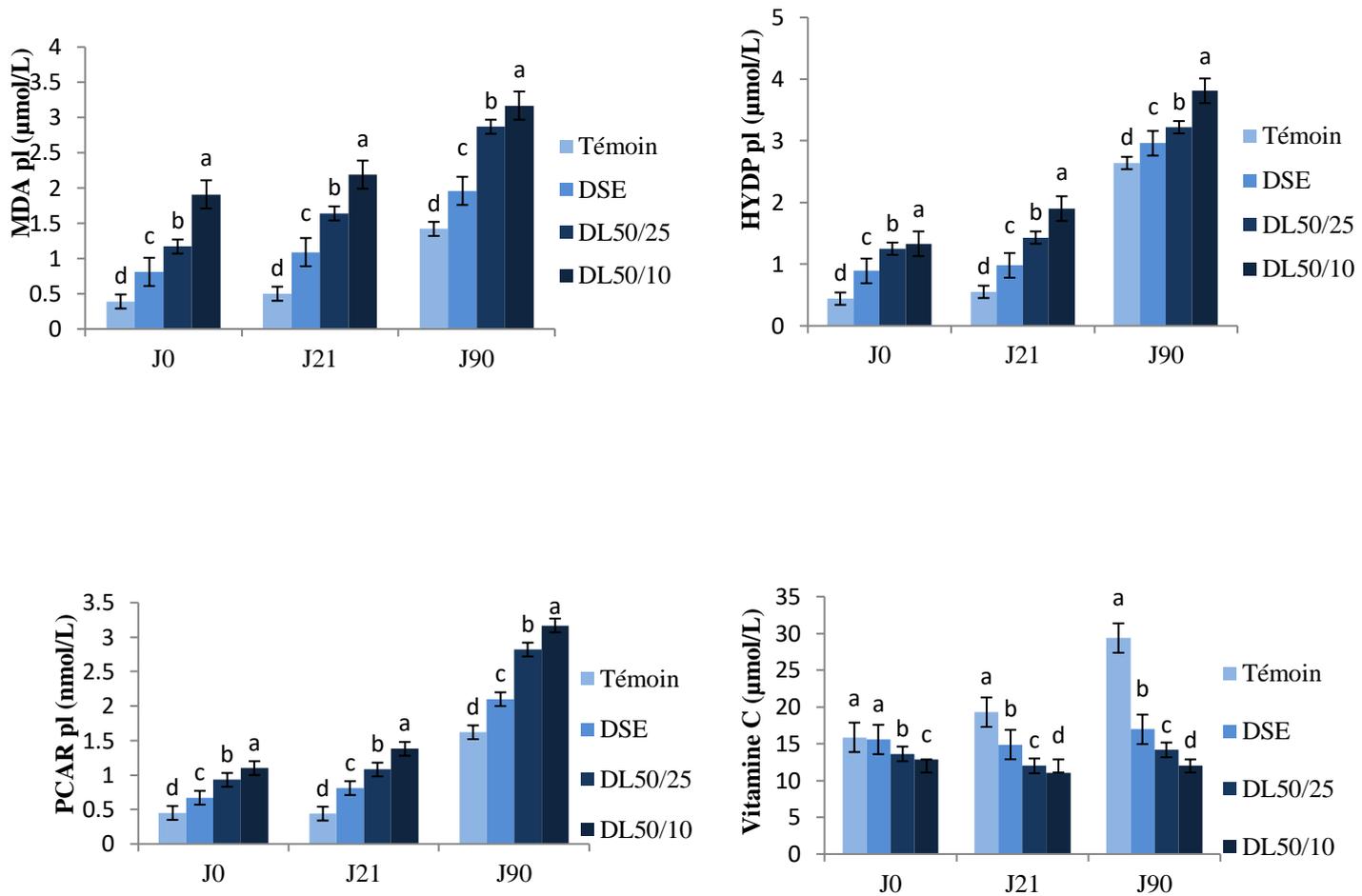


Figure 27. Marqueurs de la balance redox au niveau du plasma chez les rats témoins et expérimentaux (progéniture)

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type, n=8 rats. J₀ : naissance ; J₂₁ : vingt et un jours de vie post natale ; J₉₀ : âge adulte de trois mois. Témoin : rats nés de rates témoins nourries au régime standard et gavées à l'huile ; DSE : rats nés de rates gavées par une dose de 1mg/kg/jour de CPF ; DL_{50/25}:rats nés de rates gavées par 5,4mg/kg /jour de CPF; DL_{50/10}: rats nés de rates gavées par une dose de 13,5mg/kg/jour de CPF.

La comparaison des moyennes entre les différents lots de rats (progéniture) est effectuée par le test ANOVA à un facteur.

Les différentes significatives entre les différents lots sont marquées par lettres différentes (a, b, c, d).

Résultats et interprétation

À J₀, nos résultats ne montrent aucune différence significative concernant les teneurs en MDA érythrocytaires entre les 2 lots traités (DL_{50/25} et DL_{50/10}) chez les rates mères gavées par le CPF. Tandis qu'à J₂₁, l'augmentation des valeurs en MDA érythrocytaires est plus importante chez les rats du lot DL_{50/10}. Aussi, les rates traitées par le CPF à une dose de DL_{50/25}, ont un niveau plus élevé en HYDP et PCAR érythrocytaires, en comparaison avec les deux autres lots expérimentaux (DSE, DL_{50/10}).

Concernant le statut antioxydant, l'activité de la catalase et les teneurs du glutathion réduit (GSH) ont été mesurées dans le lysat érythrocytaire. Les résultats montrent que l'activité de la catalase est diminuée sous l'effet du CPF dans les groupes DL_{50/25} et DL_{50/10} par rapport au groupe témoin à la mise bas. En parallèle, cette activité reste inchangée chez les rates du lot DSE comparées aux rates témoins et ne présente pas de différence chez les rates mères traitées par cette dose de CPF par rapport aux témoins. Par contre, à J₂₁ la réduction de l'activité de la catalase est hautement significative chez les rates des 3 lots étudiés (DSE, DL_{50/25} et DL_{50/10}) comparées aux rates du lot témoin.

Au cours des deux temps J₀ et J₂₁, le gavage des rates mères par l'insecticide CPF induit une diminution hautement significative du taux de GSH chez les rates des 3 lots expérimentaux par rapport aux rates non gavées par le CPF.

2.2. Chez les rats témoins et expérimentaux (progéniture) (Figure 29, 30 et Tableau A17)

Les teneurs intracellulaires de MDA, HYDP, PCAR, l'activité de la catalase, et le glutathion réduit ont été mesurés chez la progéniture de la naissance, sevrage et jusqu'à l'âge de trois mois durant cette étude.

D'après, nos résultats, les mêmes variations des paramètres érythrocytaires du statut oxydant sont notées chez les rats en suivant les mêmes niveaux que leurs rates mères. Au cours des trois périodes de l'étude J₀, J₂₁ et J₉₀ l'exposition pré, postnatale ou par gavage à l'insecticide CPF provoque une augmentation hautement significative des teneurs érythrocytaires de MDA, HYDP et PCAR chez les rats des lots expérimentaux par rapport aux témoins, d'autant plus importante chez les rats ayant subis une exposition pré et postnatale puis gavés par le CPF à une dose de DL_{50/10}.

Les résultats montrent aussi que l'activité de la catalase et le taux du GSH sont significativement diminués chez les rats des 3 lots étudiés (DSE, DL_{50/25} et DL_{50/10}) par rapport aux rats témoins.

Résultats et interprétation

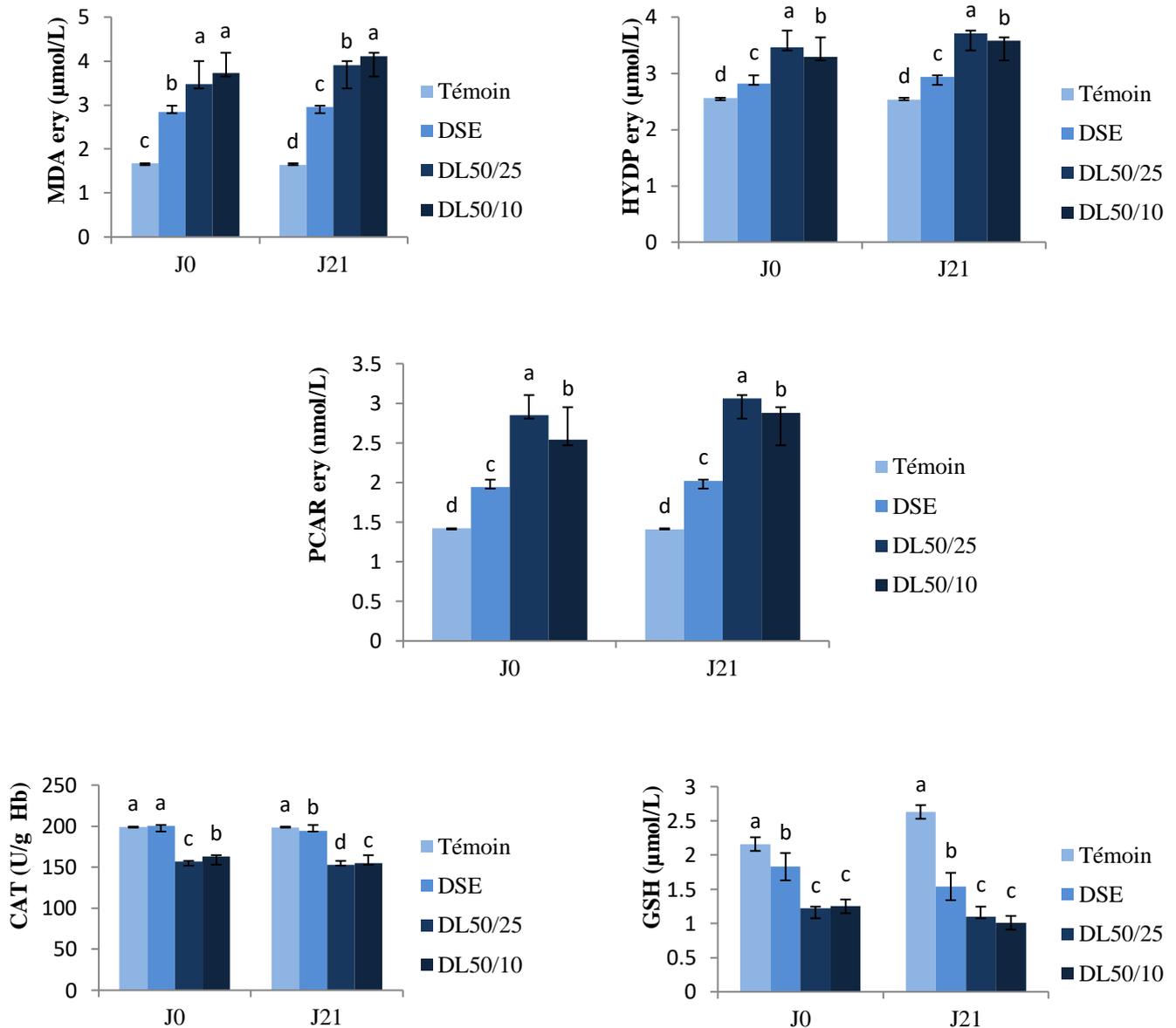


Figure 28. Marqueurs érythrocytaires du stress oxydant chez les rates témoins et expérimentales

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type, n=6 rats. Témoin : lot de rates recevant le régime standard et gavage par l'huile de maïs; DSE : lot de rates gavées par une dose de 1mg/kg/jour de CPF ; DL_{50/25}: lot de rates gavées par 5,4mg/kg /jour de CPF; DL_{50/10}: lot de rates gavées par une dose de 13,5mg/kg/jour de CPF. Le gavage des différents lots de rates est réalisé avant, pendant la gestation et jusqu'à la fin de l'allaitement.

J₀ : jour de la mise bas ; J₂₁ : fin de la lactation.

La comparaison des moyennes entre les différents lots de rates est effectuée par le test ANOVA à un facteur.

Les différentes significatives entre les différents lots sont marquées par lettres différentes (a, b, c, d).

Résultats et interprétation

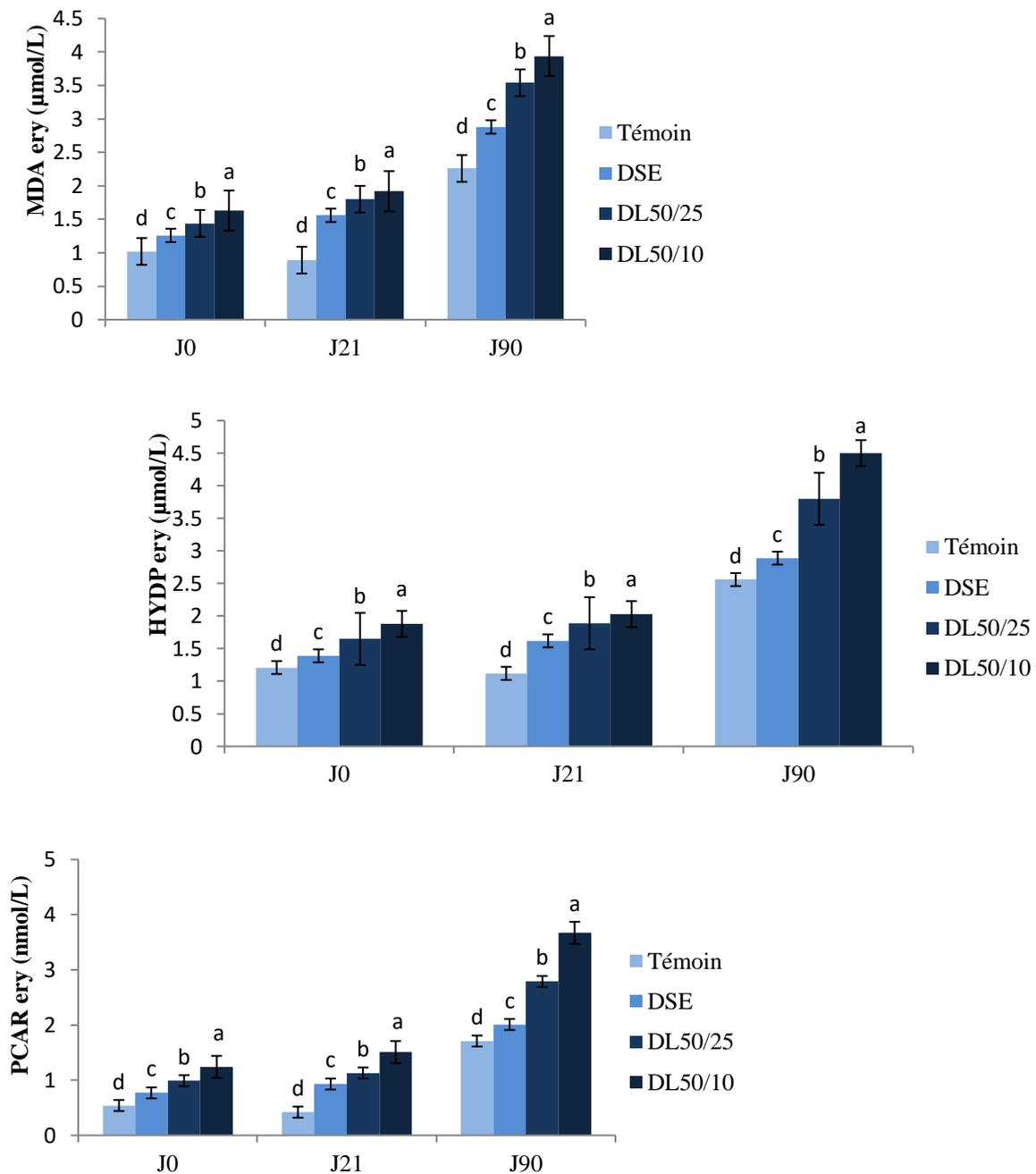


Figure 29. Marqueurs érythrocytaires du statut oxydant chez les rats témoins et expérimentaux (progéniture)

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type, n=8 rats. J₀ : naissance ; J₂₁ : vingt et un jours de vie post natale ; J₉₀ : âge adulte de trois mois. Témoin : rats nés de rates témoins nourries au régime standard et gavées à l'huile ; DSE : rats nés de rates gavées par une dose de 1mg/kg/jour de CPF ; DL_{50/25}:rats nés de rates gavées par 5,4mg/kg /jour de CPF; DL_{50/10}: rats nés de rates gavées par une dose de 13,5mg/kg/jour de CPF.

La comparaison des moyennes entre les différents lots de rats (progéniture) est effectuée par le test ANOVA à un facteur.

Les différentes significatives entre les différents lots sont marquées par lettres différentes (a, b, c, d).

Résultats et interprétation

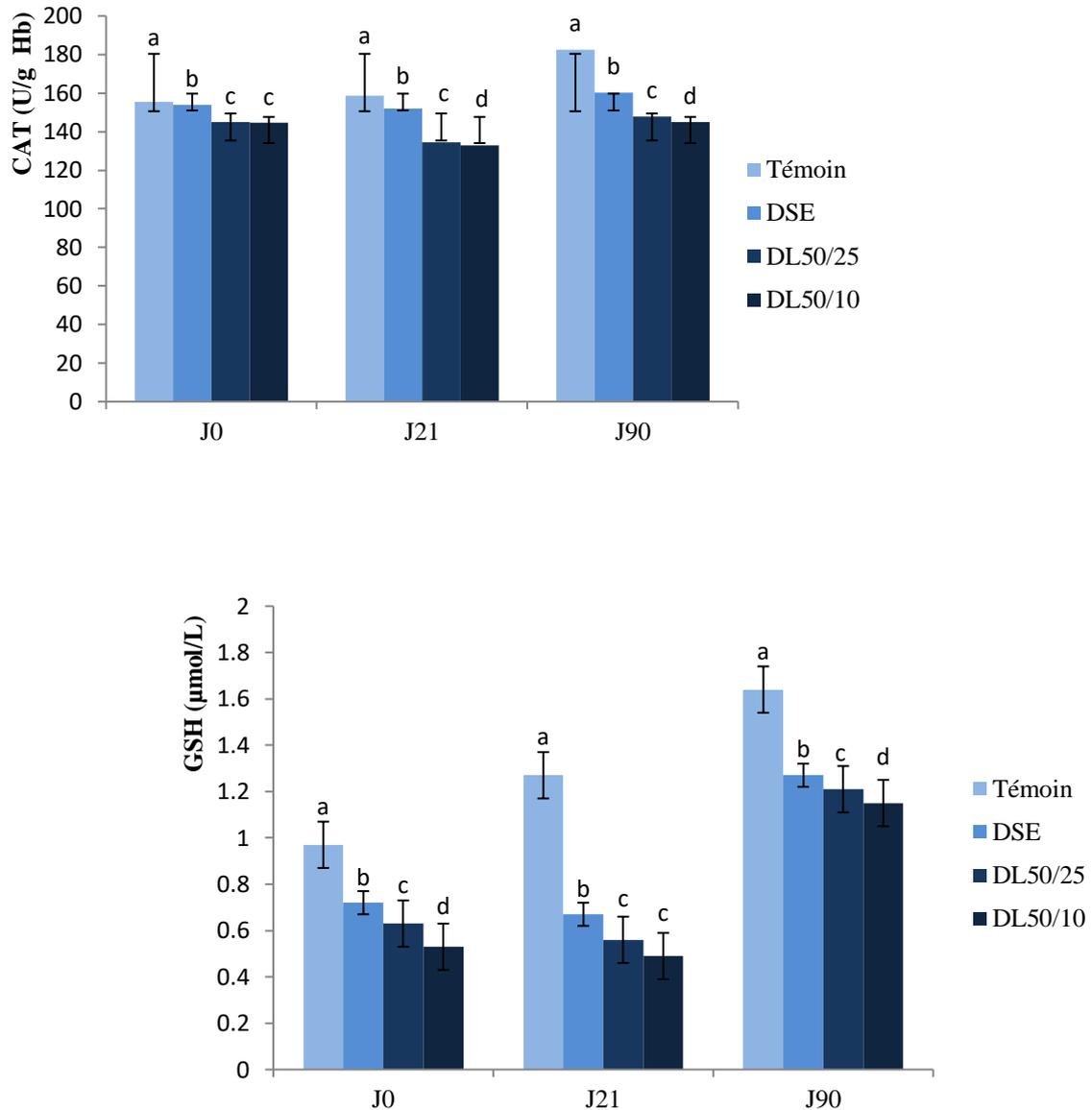


Figure 30. Marqueurs érythrocytaires du statut antioxydant chez les rats témoins et expérimentaux (progéniture)

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type, n=8 rats. J₀ : naissance ; J₂₁ : vingt et un jours de vie post natale ; J₉₀ : âge adulte de trois mois. Témoin : rats nés de rates témoins nourries au régime standard et gavées à l'huile ; DSE : rats nés de rates gavées par une dose de 1mg/kg/jour de CPF ; DL_{50/25}:rats nés de rates gavées par 5,4mg/kg /jour de CPF; DL_{50/10}: rats nés de rates gavées par une dose de 13,5mg/kg/jour de CPF.

La comparaison des moyennes entre les différents lots de rats (progéniture) est effectuée par le test ANOVA à un facteur.

Les différentes significatives entre les différents lots sont marquées par lettres différentes (a, b, c, d).

3. Marqueurs tissulaires du stress oxydant

Le gavage par l'insecticide CPF résulte généralement en une augmentation des paramètres pro-oxydants (malondialdéhyde, hydroperoxydes et protéines carbonylées), et une diminution des paramètres antioxydants (l'activité de la catalase et le glutathion réduit) au niveau de tous les organes étudiés. Cette variation est souvent accentuée chez la progéniture des mères exposées au CPF.

3.1. Paramètres du stress oxydant au niveau du foie

3.1.1. Chez les rates témoins et expérimentales (Figure 31 et Tableau A18 en annexe)

À J₀ et à J₂₁, les teneurs tissulaires en MDA et en HYDP sont hautement significativement augmentées au niveau hépatique chez les rates gavées par le CPF dans les 3 lots expérimentaux (DSE, DL_{50/25} et DL_{50/10}) comparées aux rates témoins. Les valeurs les plus élevées sont notées chez les rates du lot DL_{50/10}.

Le traitement par l'insecticide provoque une augmentation hautement significative des teneurs en PCAR hépatiques chez les rates expérimentales par rapport aux rates témoins, et ceci à la mise bas et à la fin de lactation.

Une diminution significative de l'activité de la catalase et du taux de GSH au niveau du foie est notée chez les rates des 3 lots étudiés (DSE, DL_{50/25} et DL_{50/10}) en comparaison avec leurs témoins durant les deux temps (J₀ et J₂₁), accentuée chez les rates de lot DL_{50/10}.

3.1.2. Chez les rats témoins et expérimentaux (Figure 32, 33 et Tableau A19 en annexe)

Des élévations très hautement significatives en MDA et en HYDP au niveau du foie de la progéniture des lots étudiés (DSE, DL_{50/25} et DL_{50/10}) sont notées comparées aux valeurs du lot témoin. Les teneurs en PCAR hépatiques sont également augmentées au cours des trois périodes de l'étude (J₀, J₂₁ et J₉₀).

L'exposition pré et postnatale puis le gavage par le CPF des rats à J₉₀ des 3 lots expérimentaux provoquent une diminution significative de l'activité de la catalase et du taux de GSH au niveau hépatique, en comparaison avec leurs témoins.

Nos résultats montrent que les paramètres de la balance redox du foie chez la progéniture suivent les mêmes niveaux que leurs mères.

Résultats et interprétation

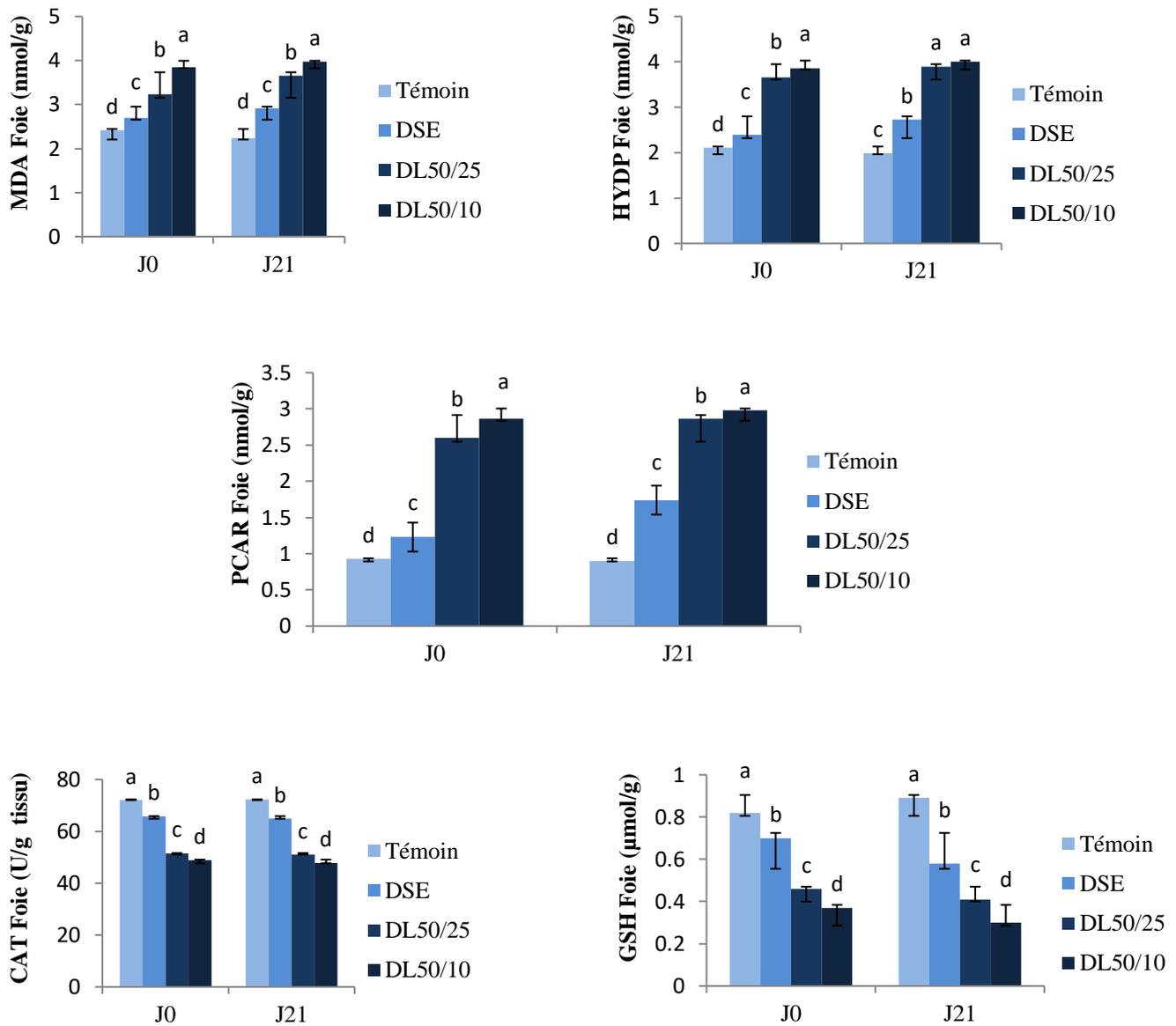


Figure 31. Marqueurs du stress oxydant au niveau du foie des rates témoins et expérimentales

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type, n=6 rats. Témoin : lot de rates recevant le régime standard et gavage par l'huile de maïs; DSE : lot de rates gavées par une dose de 1mg/kg/jour de CPF ; DL_{50/25}: lot de rates gavées par 5,4mg/kg /jour de CPF; DL_{50/10}: lot de rates gavées par une dose de 13,5mg/kg/jour de CPF. Le gavage des différents lots de rates est réalisé avant, pendant la gestation et jusqu'à la fin de l'allaitement.

J₀ : jour de la mise bas ; J₂₁ : fin de la lactation.

La comparaison des moyennes entre les différents lots de rates est effectuée par le test ANOVA à un facteur.

Les différentes significatives entre les différents lots sont marquées par lettres différentes (a, b, c, d).

Résultats et interprétation

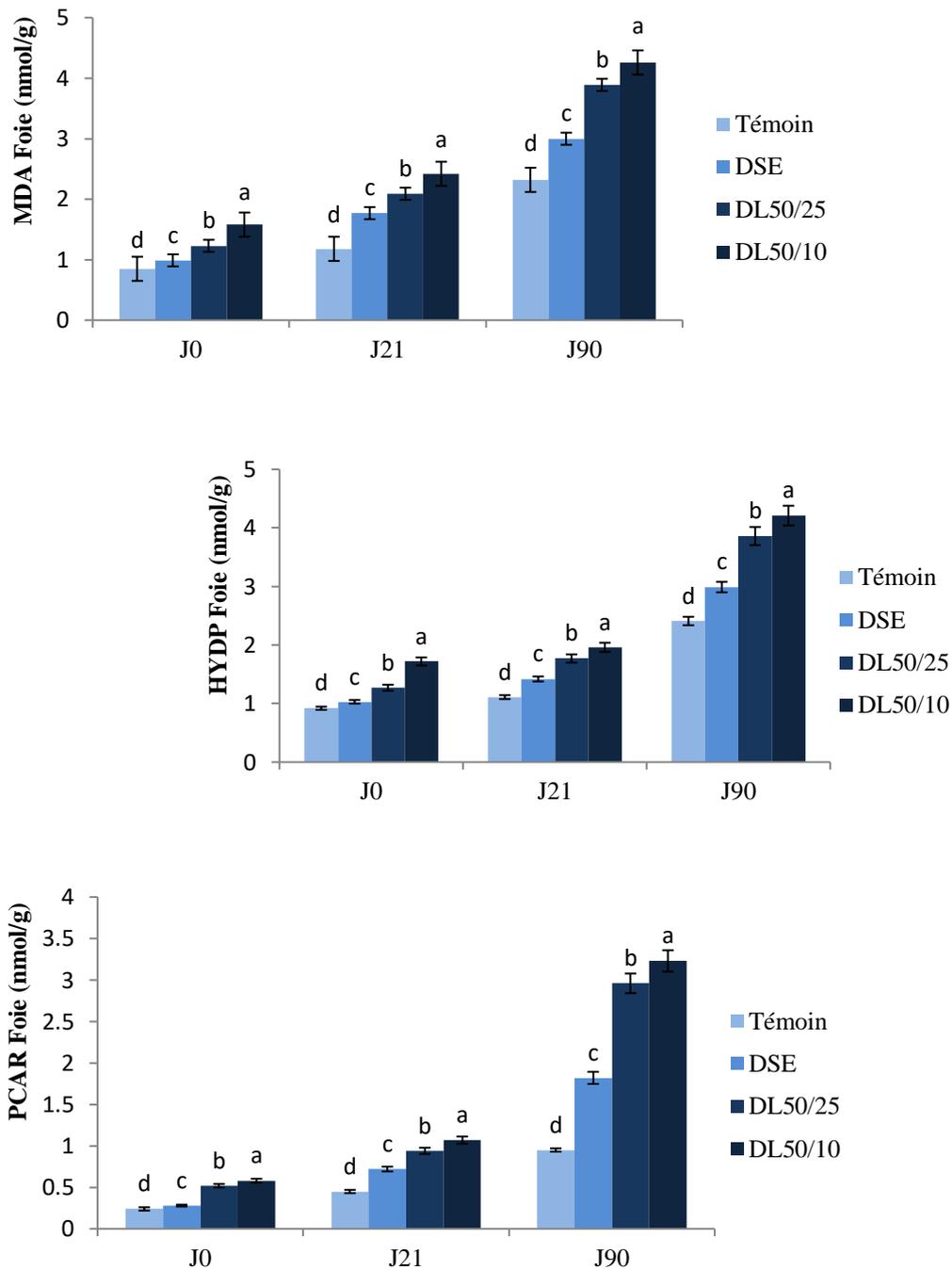


Figure 32. Marqueurs du statut oxydant au niveau du foie chez les rats témoins et expérimentaux (progéniture)

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type, n=8 rats. J₀ : naissance ; J₂₁ : vingt et un jours de vie post natale ; J₉₀ : âge adulte de trois mois. Témoin : rats nés de rates témoins nourries au régime standard et gavées à l'huile ; DSE : rats nés de rates gavées par une dose de 1mg/kg/jour de CPF ; DL_{50/25}: rats nés de rates gavées par 5,4mg/kg /jour de CPF; DL_{50/10}: rats nés de rates gavées par une dose de 13,5mg/kg/jour de CPF.

La comparaison des moyennes entre les différents lots de rats (progéniture) est effectuée par le test ANOVA à un facteur.

Les différentes significatives entre les différents lots sont marquées par lettres différentes (a, b, c, d).

Résultats et interprétation

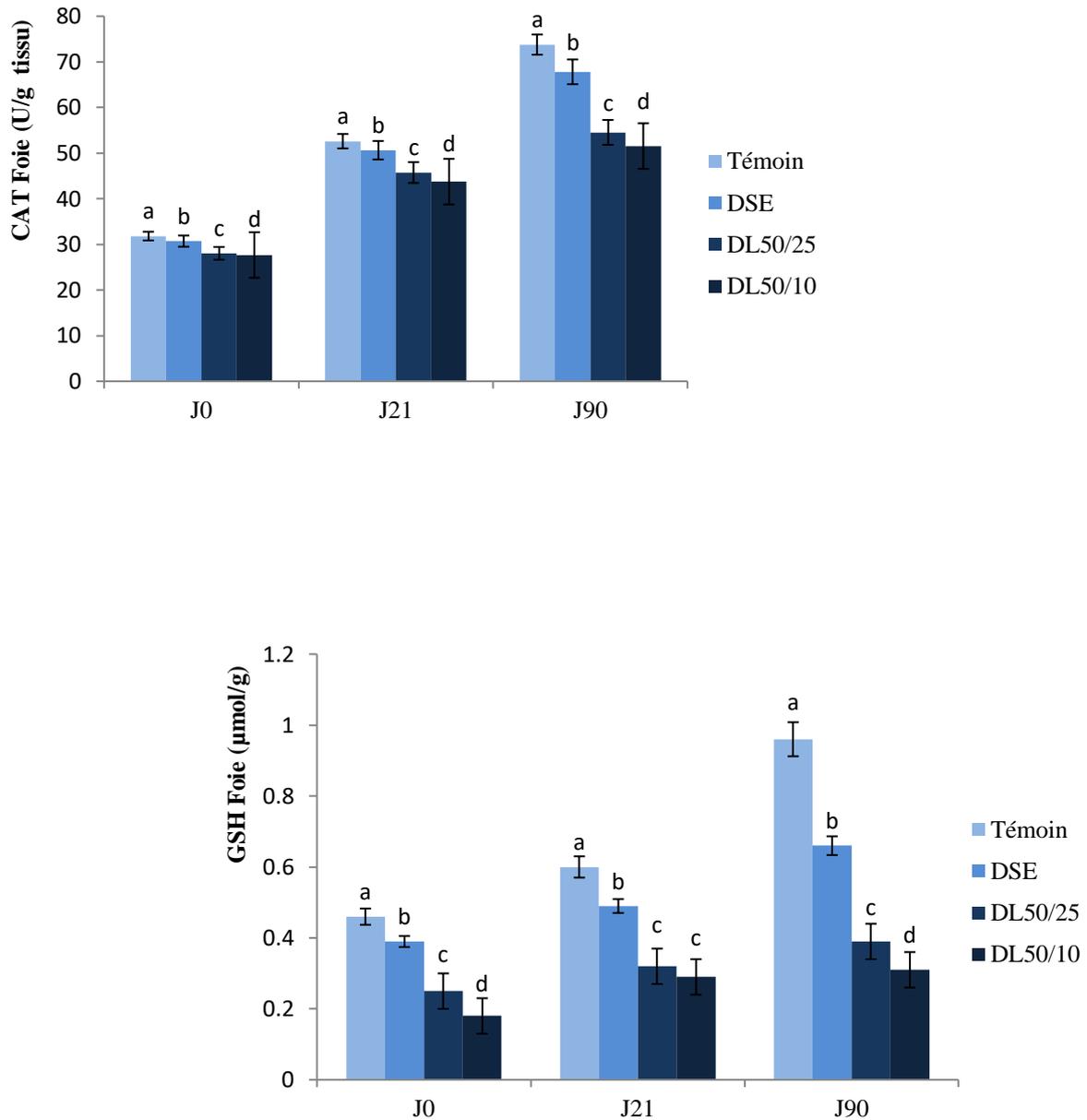


Figure 33. Marqueurs du statut antioxydant au niveau du foie chez les rats témoins et expérimentaux (progéniture)

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type, n=8 rats. J₀ : naissance ; J₂₁ : vingt et un jours de vie post natale ; J₉₀ : âge adulte de trois mois. Témoin : rats nés de rates témoins nourries au régime standard et gavées à l'huile ; DSE : rats nés de rates gavées par une dose de 1mg/kg/jour de CPF ; DL_{50/25}: rats nés de rates gavées par 5,4mg/kg /jour de CPF; DL_{50/10}: rats nés de rates gavées par une dose de 13,5mg/kg/jour de CPF.

La comparaison des moyennes entre les différents lots de rats (progéniture) est effectuée par le test ANOVA à un facteur.

Les différentes significatives entre les différents lots sont marquées par lettres différentes (a, b, c, d).

3.2. Paramètres du stress oxydant au niveau du tissu adipeux

3.2.1. Chez les rates témoins et expérimentales (Figure 34 et Tableau A20 en annexe)

Les niveaux de MDA et de HYDP adipocytaires sont significativement augmentés chez les rates gavées par le CPF dans le lot DSE et le lot DL_{50/25} comparées aux rates témoins à J₀ et à J₂₁. Le même effet a été observé dans le tissu adipeux du lot DL_{50/10}, dans lequel les variations sont plus accentuées.

Nos résultats montrent de façon générale que le CPF augmente de manière significative les concentrations des PCAR au niveau du tissu adipeux chez les lots de rates traitées par rapport aux témoins, et ceci au cours des deux temps (J₀ et J₂₁).

À J₀, une légère augmentation de l'activité de CAT du Tissu adipeux est notée chez les mères. Par contre, l'activité de la catalase de tissu adipeux (à J₂₁) et le taux de GSH tissulaire (à J₀ et à J₂₁) sont diminués de manière significative par le CPF chez les rates dans tous les lots traités (DSE, DL_{50/25} et DL_{50/10}) par rapport aux rates du lot témoin.

3.2.2. Chez les rats témoins et expérimentaux (progéniture) (Figure 35 et Tableau A21 en annexe)

À J₂₁, les teneurs en MDA, HYDP et en PCAR adipocytaires des ratons sevrés suivent les mêmes niveaux que leurs mères. Des élévations hautement significatives en MDA et en HYDP au niveau du tissu adipeux de la progéniture des lots (DSE, DL_{50/25} et DL_{50/10}) sont notées comparées aux valeurs du groupe témoin. Les teneurs tissulaires en PCAR sont également augmentées chez les 3 lots expérimentaux. Les mêmes résultats des variations des paramètres de statut oxydant au niveau du tissu adipeux sont notés chez les rats à l'âge de trois mois (J₉₀).

À J₂₁ et à J₉₀, une réduction significative de l'activité de la catalase tissulaire est notée chez les rats expérimentaux par rapport aux rats témoins.

Concernant, les teneurs en GSH adipocytaire, aucune variation n'est notée entre la progéniture des différents lots expérimentaux et la progéniture du lot témoin au sevrage (J₂₁). Par contre, à J₉₀ les valeurs en GSH au niveau du tissu adipeux diminuent de manière très significative chez les rats gavés par le CPF comparés aux rats témoins.

Résultats et interprétation

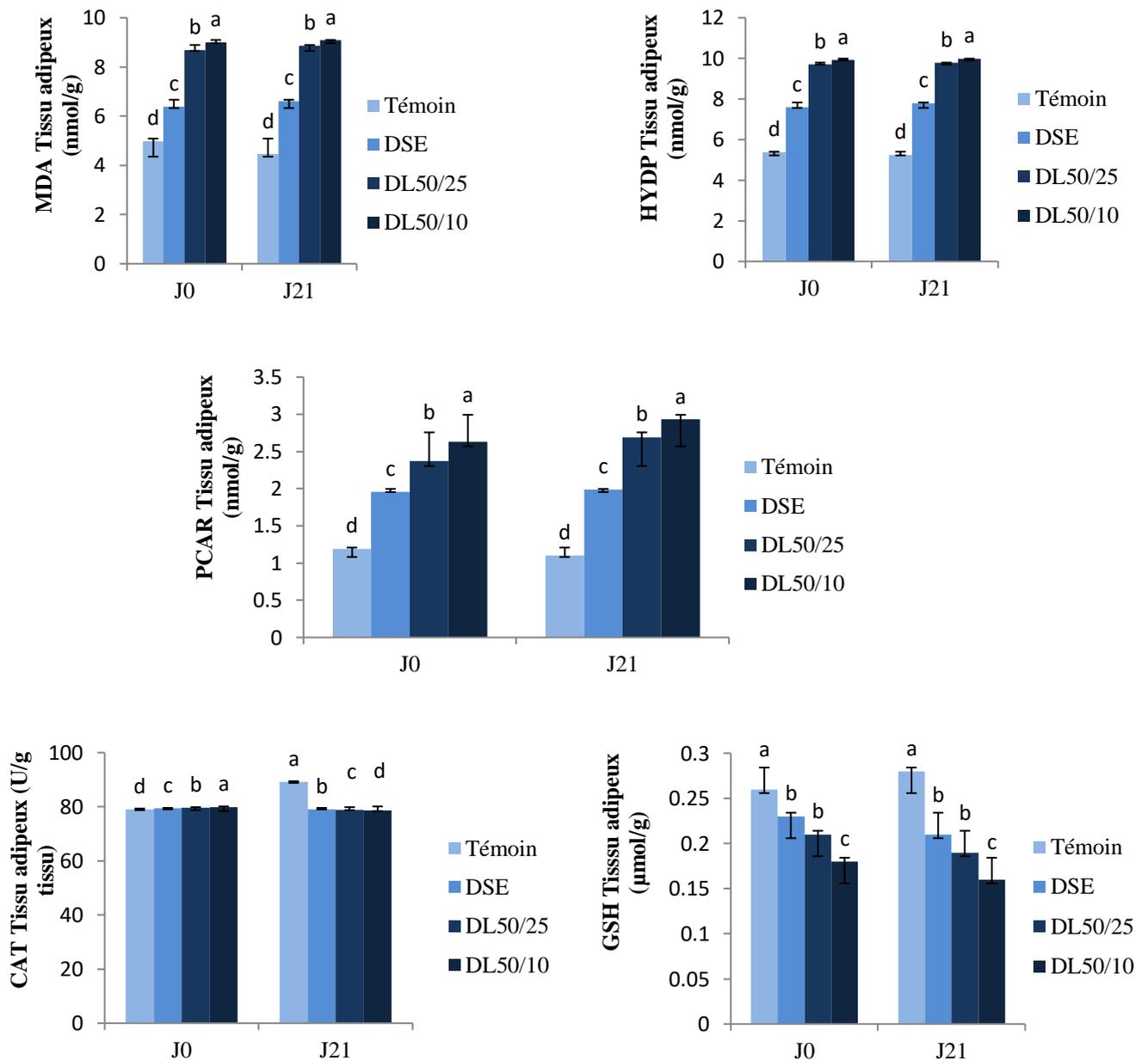


Figure 34. Marqueurs du stress oxydant au niveau du tissu adipeux chez les rates témoins et expérimentales

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type, n=6 rats. Témoin : lot de rates recevant le régime standard et gavage par l'huile de maïs; DSE : lot de rates gavées par une dose de 1mg/kg/jour de CPF; DL_{50/25}: lot de rates gavées par 5,4mg/kg /jour de CPF; DL_{50/10}: lot de rates gavées par une dose de 13,5mg/kg/jour de CPF. Le gavage des différents lots de rates est réalisé avant, pendant la gestation et jusqu'à la fin de l'allaitement.

J₀ : jour de la mise bas ; J₂₁ : fin de la lactation.

La comparaison des moyennes entre les différents lots de rates est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Les différentes significatives entre les différents lots sont marquées par lettres différentes (a, b, c, d).

Résultats et interprétation

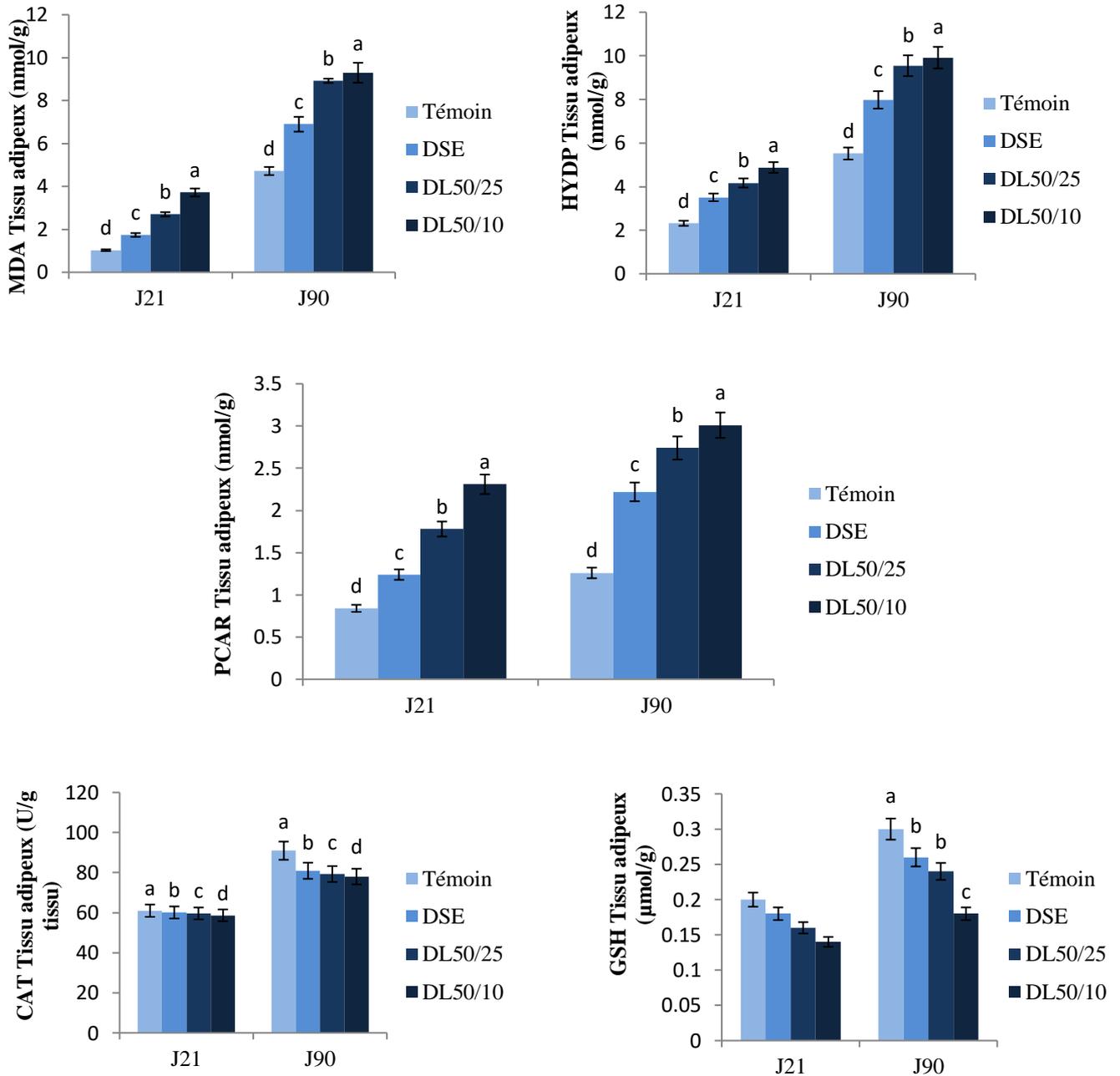


Figure 35. Marqueurs du stress oxydant au niveau du tissu adipeux chez les rats témoins et expérimentaux

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type, n=8 rats. J₀ : naissance ; J₂₁ : vingt et un jours de vie post natale ; J₉₀ : âge adulte de trois mois. Témoin : rats nés de rates témoins nourries au régime standard et gavées à l'huile ; DSE : rats nés de rates gavées par une dose de 1mg/kg/jour de CPF ; DL_{50/25} : rats nés de rates gavées par 5,4mg/kg /jour de CPF; DL_{50/10} : rats nés de rates gavées par une dose de 13,5mg/kg/jour de CPF.

La comparaison des moyennes entre les différents lots de rats (progéniture) est effectuée par le test ANOVA à un facteur.

Les différentes significatives entre les différents lots sont marquées par lettres différentes (a, b, c, d).

3.3. Paramètres du stress oxydant au niveau du cerveau

3.3.1. Chez les rates mères témoins et expérimentales (Figure 36 et Tableau A22 en annexe)

Au niveau du cerveau, le traitement par le CPF entraîne une augmentation significative du taux de MDA, HYDP et de PCAR chez les rates mères gavées par cet insecticide avant, pendant la gestation et la lactation (DSE, DL_{50/25} et DL_{50/10}) par rapport à leurs témoins à J₀ et J₂₁. À l'inverse, l'activité tissulaire de la catalase et le taux de GSH sont réduites par le CPF chez les rates expérimentales des 3 lots étudiés comparés aux rates témoins.

Les valeurs des variations les plus importantes sont notées chez les rates du lot DL_{50/10}.

3.3.2. Chez les rats témoins et expérimentaux (Figure 37 et Tableau A23 en annexe)

Du sevrage jusqu'à l'âge adulte, quelque soit le type d'exposition ou la dose de l'insecticide CPF, nos résultats montrent une augmentation hautement significative ($P < 0,0001$) des teneurs en MDA, HYDP et PCAR au niveau du cerveau des rats expérimentaux dans les 3 lots étudiés comparés aux rats du lot témoin.

Au cours des deux temps de l'étude (J₂₁ et J₉₀), une diminution significative de l'activité de la catalase tissulaire et du taux de GSH au niveau du cerveau est notée chez les rats des 3 lots expérimentaux (DSE, DL_{50/25} et DL_{50/10}) par rapport aux rats témoins. Donc, on peut déduire d'après ces résultats que les variations des teneurs en paramètres de stress oxydant au niveau du cerveau chez la progéniture sont similaires à celles de leurs mères.

3.4. Paramètres du stress oxydant au niveau du muscle

3.4.1. Chez les rates mères témoins et expérimentales (Figure 38 et Tableau A24 en annexe)

À la mise bas et à la fin de la lactation, les teneurs tissulaires en MDA et en HYDP musculaires sont significativement augmentées chez les rates sous exposition à l'insecticide CPF (lots DSE, DL_{50/25} et DL_{50/10}) par rapport aux rates non exposées ; en notant les valeurs les plus importantes chez les rates mères du lot DL_{50/10}. Concernant, le taux des PCAR musculaires, nos résultats montrent une augmentation hautement significative chez les rates expérimentales par rapport aux rates témoins. Par opposition, une diminution de l'activité de la catalase tissulaire et du taux de GSH musculaire est notée chez les rates mères des 3 lots expérimentaux comparées aux rates du lot témoin.

Résultats et interprétation

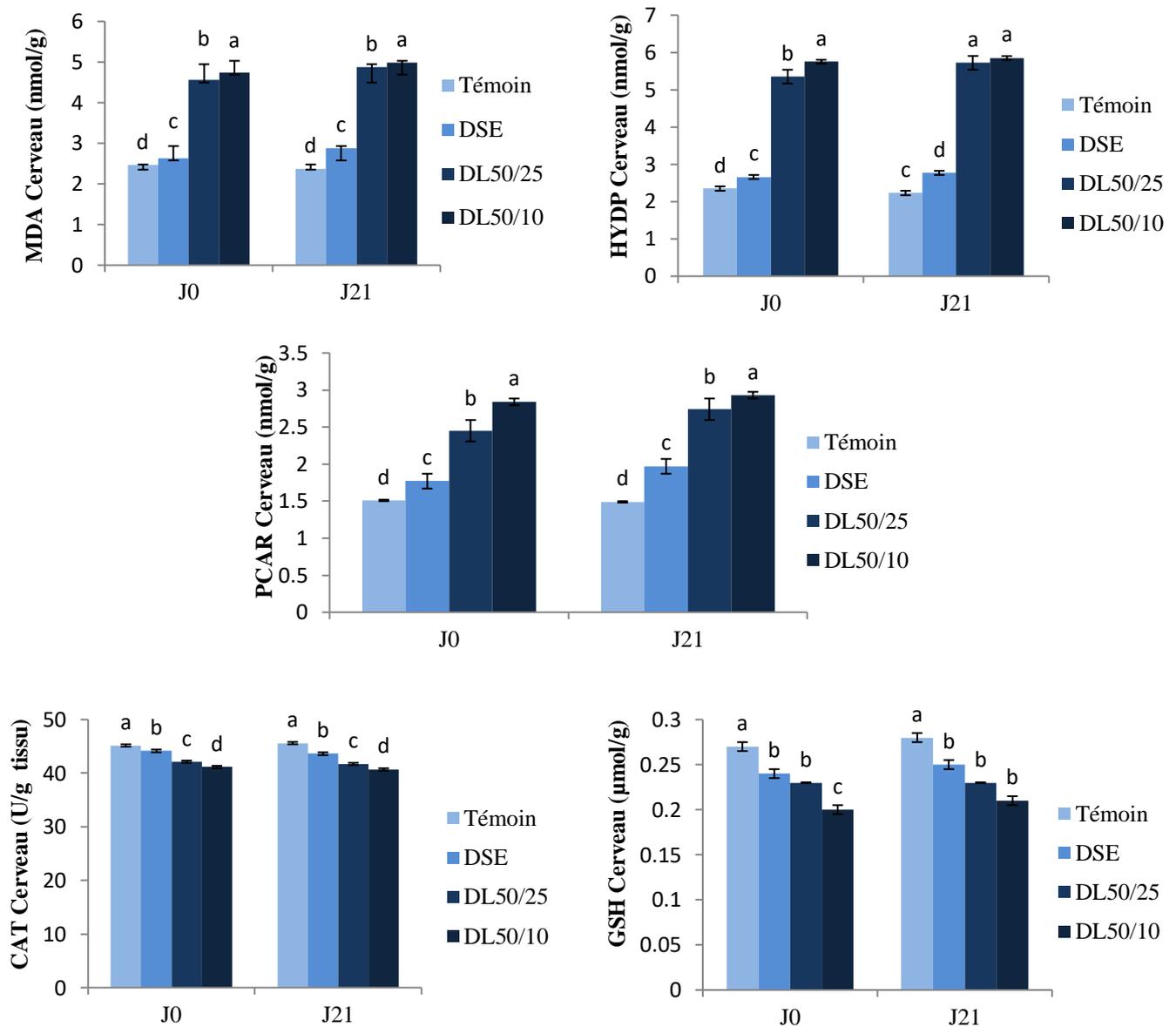


Figure 36. Marqueurs du stress oxydant au niveau du cerveau chez les rates mères témoins et expérimentales

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type, n=6 rats. Témoin : lot de rates recevant le régime standard et gavage par l'huile de maïs; DSE : lot de rates gavées par une dose de 1mg/kg/jour de CPF ; DL_{50/25}: lot de rates gavées par 5,4mg/kg /jour de CPF; DL_{50/10}: lot de rates gavées par une dose de 13,5mg/kg/jour de CPF. Le gavage des différents lots de rates est réalisé avant, pendant la gestation et jusqu'à la fin de l'allaitement.

J₀ : jour de la mise bas ; J₂₁ : fin de la lactation.

La comparaison des moyennes entre les différents lots de rates est effectuée par le test ANOVA à un facteur.

Les différentes significatives entre les différents lots sont marquées par lettres différentes (a, b, c, d).

Résultats et interprétation

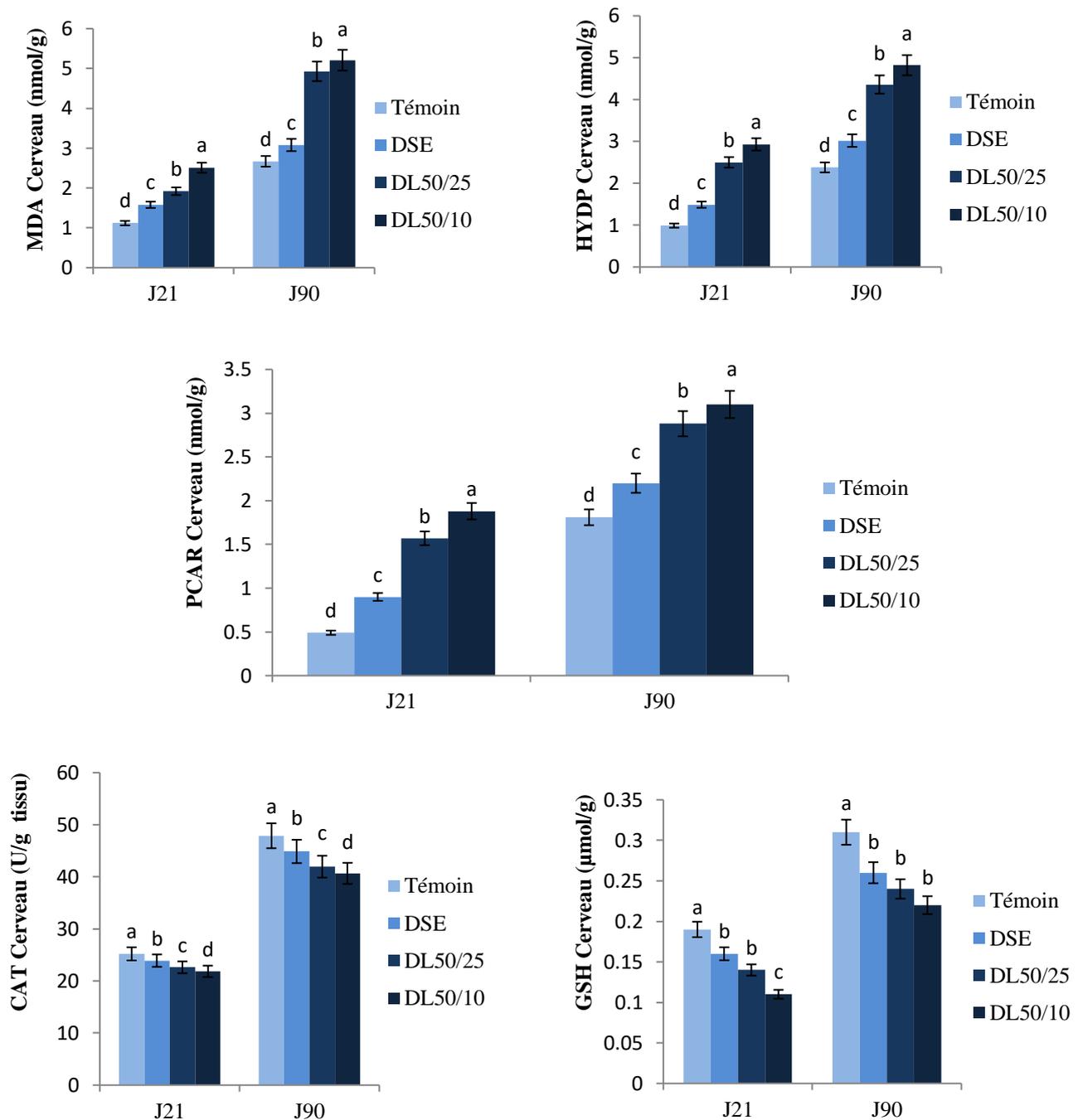


Figure 37. Marqueurs du stress oxydant au niveau du cerveau chez les rats témoins et expérimentaux

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type, n=8 rats. J₀ : naissance ; J₂₁ : vingt et un jours de vie post natale ; J₉₀ : âge adulte de trois mois. Témoin : rats nés de rates témoins nourries au régime standard et gavées à l'huile ; DSE : rats nés de rates gavées par une dose de 1mg/kg/jour de CPF ; DL_{50/25}:rats nés de rates gavées par 5,4mg/kg /jour de CPF; DL_{50/10}: rats nés de rates gavées par une dose de 13,5mg/kg/jour de CPF.

La comparaison des moyennes entre les différents lots de rats (progéniture) est effectuée par le test ANOVA à un facteur.

Les différentes significatives entre les différents lots sont marquées par lettres différentes (a, b, c, d).

Résultats et interprétation

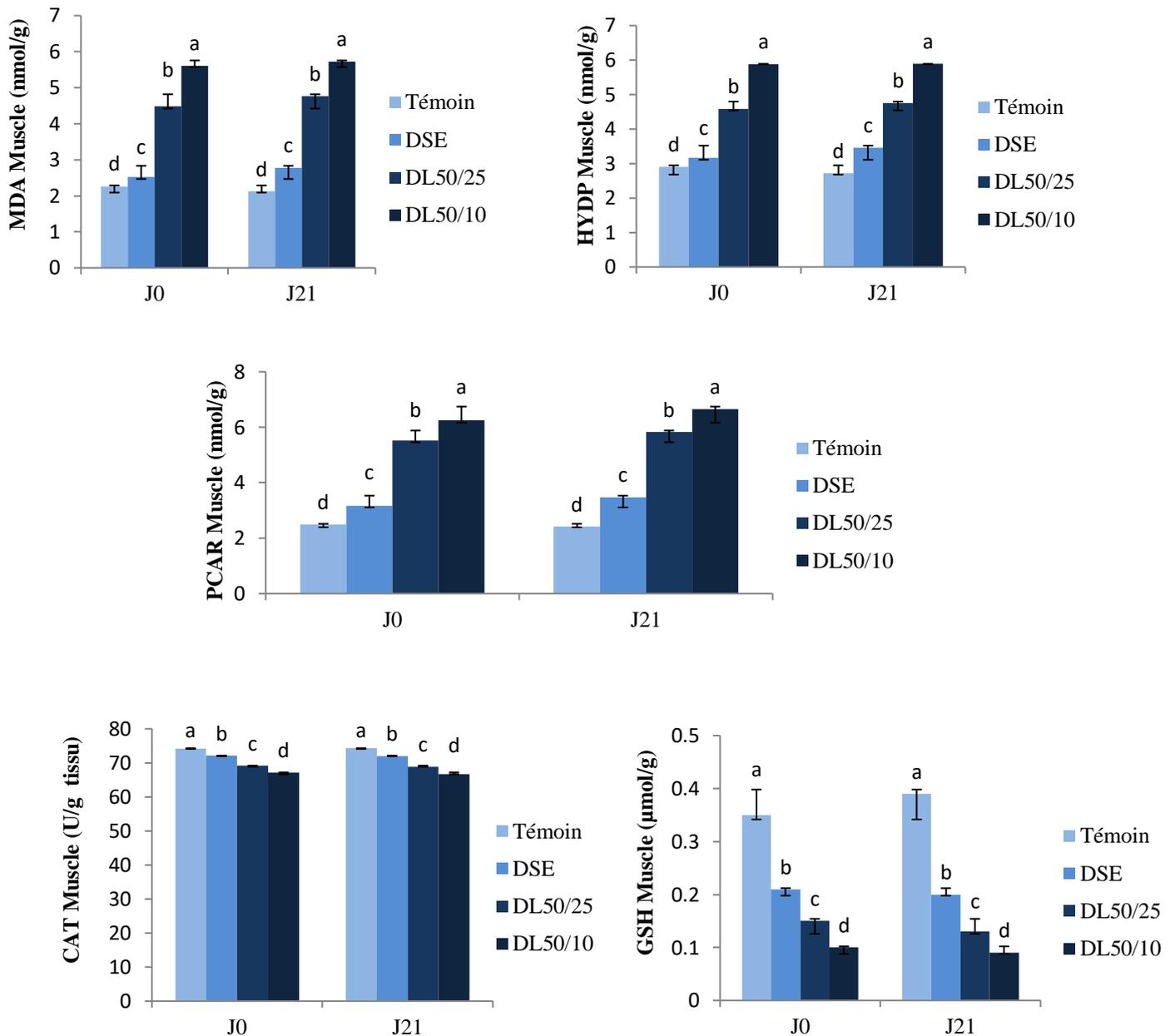


Figure 38. Marqueurs du stress oxydant au niveau du muscle chez les rates témoins et expérimentales

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type, n=6 rats. Témoin : lot de rates recevant le régime standard et gavage par l'huile de maïs; DSE : lot de rates gavées par une dose de 1mg/kg/jour de CPF ; DL_{50/25}: lot de rates gavées par 5,4mg/kg /jour de CPF; DL_{50/10}: lot de rates gavées par une dose de 13,5mg/kg/jour de CPF. Le gavage des différents lots de rates est réalisé avant, pendant la gestation et jusqu'à la fin de l'allaitement.

J₀ : jour de la mise bas ; J₂₁ : fin de la lactation.

La comparaison des moyennes entre les différents lots de rates est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Les différentes significatives entre les différents lots sont marquées par lettres différentes (a, b, c, d).

3.4.2. Chez les rats témoins et expérimentaux (progéniture) (Figure 39 et Tableau A25 en annexe)

À J₂₁ et à J₉₀, les teneurs en MDA et en HYDP musculaires sont significativement augmentées chez les rats des 3 lots expérimentaux (DSE, DL_{50/25} et DL_{50/10}) par rapport aux rats du lot témoin, cette augmentation est accentuée chez la progéniture du lot DL_{50/10}. Les teneurs tissulaires en PCAR sont également augmentées chez les rats expérimentaux.

Concernant l'activité de la catalase et les teneurs en GSH, au niveau du muscle, nos résultats montrent une diminution significative de ces paramètres antioxydants chez les rats des 3 lots étudiés comparés aux rats témoins, et ceci au cours du sevrage et jusqu'à l'âge adulte.

Résultats et interprétation

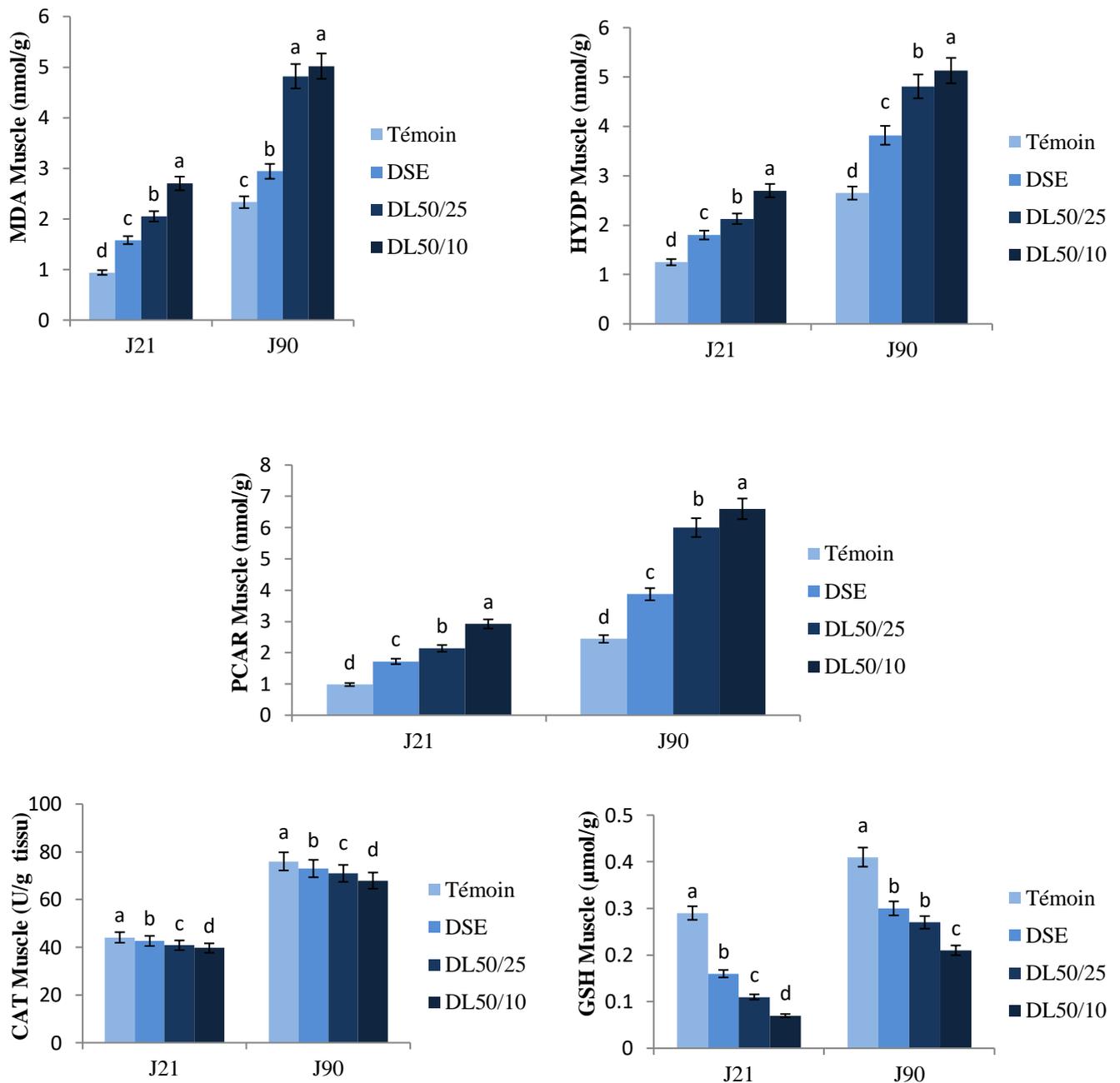


Figure 39. Marqueurs du stress oxydant au niveau du muscle chez les rats témoins et expérimentaux

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type, n=8 rats. J₀ : naissance ; J₂₁ : vingt et un jours de vie post natale ; J₉₀ : âge adulte de trois mois. Témoin : rats nés de rates témoins nourries au régime standard et gavées à l'huile ; DSE : rats nés de rates gavées par une dose de 1mg/kg/jour de CPF ; DL_{50/25}: rats nés de rates gavées par 5,4mg/kg /jour de CPF; DL_{50/10}: rats nés de rates gavées par une dose de 13,5mg/kg/jour de CPF.

La comparaison des moyennes entre les différents lots de rats (progéniture) est effectuée par le test ANOVA à un facteur.

Les différentes significatives entre les différents lots sont marquées par lettres différentes (a, b, c, d).

Discussion

Discussion

Les pesticides, qu'ils soient naturels ou de synthèse (la majorité), sont des produits biologiquement actifs et donc intentionnellement toxiques pour les organismes cibles. Du fait de leur dangerosité intrinsèque, le contact inopiné de ces substances avec des cibles non désignées risque d'entraîner des troubles graves pour ces dernières (Multigner, 2005). L'homme constitue l'une de ces cibles involontaires du fait qu'il est l'applicateur de ces substances mais aussi, par exemple, consommateur de ressources alimentaires contaminées par des résidus. Ces deux contextes d'exposition aux pesticides, professionnel et environnemental, soulignent deux risques bien différents, le premier lié à des expositions habituellement élevées, le second associé à des expositions généralement très faibles mais répétées dans le temps (Hernandez et al., 2013 ; Ye et al., 2017).

L'utilisation des pesticides a connu un développement important au cours des dernières décennies. Elle a fortement contribué à l'amélioration des rendements agricoles et permis un énorme progrès dans la maîtrise des ressources alimentaires (Camard et Magdelaine, 2010).

Les effets des pesticides sur la santé dépendent toujours du type de pesticide, quelques-uns peuvent être cancérigènes (Perera et Herbstman, 2011) ; d'autres ont montré des interférences potentielles avec le bon fonctionnement des régulations hormonales et ont été baptisés perturbateurs endocriniens (Karami-Mohajeri et Abdollahi, 2011). Leurs effets néfastes peuvent se manifester immédiatement, à court terme après exposition, à la suite d'absorption répétée ou sur une longue période à faibles doses. Certains indices de toxicité tant aiguë que chronique peuvent être utilisés pour évaluer le niveau de risque ou le degré de toxicité des pesticides (Samuel et Saint-Laurent, 2006).

Suite à l'impact sanitaire reconnu pour les organochlorés (DDT, lindane) qui sont des substances à toxicité aiguë faible envers l'homme, très stables et bioaccumulables dans l'environnement, ont émergé les organophosphorés depuis l'année 1935, utilisés à large échelle comme insecticides très persistants (Kwong, 2002). Leur forte capacité insecticide associée à une toxicité aiguë considérée modérée chez les mammifères et une stabilité relativement faible dans l'environnement (par rapport aux organochlorés) ont fait des OPs la principale classe d'insecticides utilisés dans le monde, et encore actuellement dans certains pays (Costa, 2006).

Les OPs sont des toxiques potentiellement létaux en cas d'intoxication aiguë. Ces intoxications souvent volontaires sont fréquentes, particulièrement dans les pays en voie de développement (Eddelston et al., 2008). L'autoempoisonnement aux insecticides OPs est un problème majeur de santé mondiale, qui tue plus de 100000 personnes chaque année.

Discussion

L'effet toxique majeur des OPs est l'inhibition des cholinestérases. La variabilité entre ces insecticides en lipophilicité, vitesse d'activation, vitesse et puissance de l'inhibition de l'acétylcholinestérase, et dans les groupes chimiques attachés au phosphore, se traduit par une variable vitesse de déclenchement de l'intoxication, de gravité et de la létalité (Eddelston, 2019).

Les insecticides OPs ont de multiples applications dans l'agriculture, les milieux industriels et domestiques et par conséquent, ils ont été largement utilisés dans le monde entier (Sandoval et al., 2019). Parmi ces produits phytosanitaires, le CPF est l'un des produits agrochimiques les plus reconnus dans le monde, utilisé à des fins agricoles et non agricoles dans le monde (Burke et al., 2017).

Le CPF est utilisé sur de nombreuses plantes cultivées importantes sur le plan économique comme : le maïs, le soja, le blé, la pomme, le raisin, la pêche, les noix, les agrumes et les céréales, pour la protection contre une grande variété de ravageurs et d'acariens, il est également important pour ses applications domestiques dans les pays développés et les pays en développement (Chen et al., 2013). Le CPF est enregistré pour la première fois et introduit sur le marché en 1965 pour remplacer l'insecticide organochloré interdit (DDT) mais malheureusement, le CPF est aussi nocif, voire pire dans certains cas (Mughal et al., 2018).

Toutefois, un certain nombre d'études ont suggéré que cet insecticide est de plus en plus associé à la modulation hépatique et immunologique, à la génotoxicité, à l'embryotoxicité, à la tératogénicité et aux changements neurocomportementaux (Yan et al., 2009).

La voie principale d'exposition au CPF dans la population générale est la voie orale par ingestion d'aliments (principalement des fruits et des légumes) ou de boissons (Saunders, 2012). Il existe une autre voie par ingestion non alimentaire, à cause du comportement exploratoire et d'oralité, « main-bouche », principalement chez les enfants (sol, poussière, objets...) (INSERM, 2013).

Chez les humains, le CPF est relativement bien absorbé par l'intestin et le transfert aux nourrissons par l'allaitement n'a pas encore été suffisamment pris en compte. Nolan en 1984, a estimé la biodisponibilité du CPF chez des humains volontaires administré par voie orale, à au moins 70%. En effet, cette quantité a été retrouvée dans les urines après une seule administration. La biodisponibilité réelle pourrait être bien supérieure car une partie de la dose pourrait être éliminée par d'autres voies (la bile, les fèces...) ou retenue dans le corps dans les lipides ou liés à des protéines. Suite à une exposition accidentelle à dose massive, les symptômes (confusion, migraine, nausée, vomissements...) apparaissent en moins d'une

Discussion

heure suggérant que l'absorption et la distribution au cerveau sont rapides après une exposition à forte dose (Cochran, 2002).

La femme enceinte dans notre communauté y compris dans les zones rurales et urbaines, est exposée de manière significative à plusieurs types de pesticides, en particulier les pesticides domestiques et agricoles (El-Baz et al., 2015). L'exposition maternelle est associée à une altération de la croissance fœtale et peut engendrer des complications post-natales chez la descendance qui peuvent survenir plus tard à l'âge adulte (Perera et Herbstman, 2011 ; El-Baz et al., 2015 ; Eronat et Sajir, 2020).

Concernant la présence de CPF dans le lait maternel, l'équipe de Sanghi, en 2003, a trouvé des quantités de pesticides dépassant les doses journalières autorisées par l'OMS dans le lait maternel humain. Ce domaine d'étude requiert un approfondissement et pourrait être une voie d'exposition supplémentaire pour le nouveau-né (Rauh et al., 2015). Surtout lorsque l'on sait que le fœtus est très vulnérable au transfert placentaire de CPF, car le placenta échoue dans son rôle de barrière aux OPs qui sont lipophiles. Par exemple, en prénatal, les OPs ont été détectés dans l'amnios (Loyant, 2017).

Afin de contribuer à ce sujet d'étude d'actualité, nous avons utilisé un modèle animal expérimental, la rate femelle Wistar, pour approfondir les recherches sur l'effet du CPF ; un insecticide largement utilisé en Algérie, sur le métabolisme et la balance oxydant/antioxydant chez la rate gestante, allaitante et sa progéniture de la naissance, sevrage et jusqu'à l'âge adulte.

Nos résultats montrent que le gavage des rates femelles adultes par le CPF avant, pendant la gestation et au cours d'allaitement induit une augmentation hautement significative du poids corporel chez ces rates mères à la mise bas et à la fin de la lactation, comparées aux rates témoins. L'augmentation du poids corporel n'est pas très claire mais peut être expliquée par différentes perturbations métaboliques induites par l'exposition aux pesticides (Bonvallot et al., 2018). Ceci est en désaccord avec l'étude de Zama et al. (2005) portant sur l'exposition des rates gestantes au CPF. De nombreuses publications, notamment celles de Goel et al. (2000), Yu et al. (2008) et Peris-Sampedro et al. (2015) qui ont observé une réduction dans la consommation de la nourriture chez les rats traités par CPF. Des études antérieures réalisées sur des rats adultes traités par des insecticides ont montré également une diminution significative de leurs poids corporels (El-Demerdash et al., 2004 ; Saoudi et al., 2011 ; Mossa et al., 2014). Ainsi, dans d'autres études aucun changement de poids corporel n'a été observé (Ambali et al., 2007 ; Lassiter et Brimijoin, 2008 ; Hawkey et al., 2020). Par contre, Houcine et al. (2016) rapportent dans leur étude portant sur l'exposition de rates gestantes à l'alpha-

Discussion

cyperméthrine, un autre insecticide, un gain de poids chez les rates. Ces résultats concordent avec nos observations.

Concernant la progéniture, nos résultats montrent aussi une prise hautement significative de la masse corporelle chez les ratons des mères gavées au CPF à la naissance (J_0) et au sevrage (J_{21}). Ces résultats sont comparables à ceux obtenus par Lassiter et Brimijoin (2008). En revanche, Houcine et al. (2016) rapportent dans leur étude portant sur l'exposition de rates gestantes à un pyréthrianoïde qu'aucune différence du poids corporel de leur progéniture à la naissance n'est observée.

À J_{90} , une réduction hautement significative est notée chez les rats exposés *in utero*, au cours d'allaitement puis gavés par le CPF après sevrage, ceci peut être dû à l'exposition chronique et à long terme à l'insecticide CPF. La réduction du taux de gain de poids corporel est utilisée comme indicateur de toxicité et de détérioration de l'état de santé générale des rats. Cette diminution peut être due à l'effet des pesticides sur le tractus gastro-intestinal par perte de l'appétit et / ou une mauvaise absorption des aliments provoquant ainsi une réduction dans la consommation d'aliments et de l'eau chez les rats traités par le pesticide (Ritz et al., 2007).

Cette perte de la masse corporelle est d'autant plus significative chez les rats exposés à une dose de 13,5mg/kg de CPF (lot $DL_{50/10}$). En outre, l'exposition des rats à cette même dose du CPF pendant 8 semaines a induit une diminution du gain de la masse corporelle selon l'étude de Goel et al. (2006). De même, nos résultats concordent avec celles de Karanth et al. (2006), ainsi que l'exposition à d'autres types de pesticide (Chiali et al., 2013 ; Ghorzi et al., 2017).

Généralement, les altérations de la masse des organes reflètent la toxicité après l'exposition à une substance toxique, le cœur, le foie, les reins, la rate, le cerveau les poumons sont les premiers organes affectés par la réaction métabolique provoquée par le toxique (Jothy et al., 2011). Dans cette étude, nous avons remarqué une augmentation hautement significative du poids de foie chez les rates gavées par CPF dans 2 lots (DSE et $DL_{50/25}$) à la mise bas et à la fin de la lactation. Ceci est explicable par l'hypertrophie tissulaire de cet organe causée par cet insecticide d'une part, et par leur accumulation dans cet organe cible de détoxification d'autre part. une élévation de poids du foie a été observée chez les animaux traités au CPF comparativement au groupe témoin (Tanvir et al., 2015). Selon Zama et al. (2005), le poids du foie augmente de manière significative après traitement aux différentes doses de deux pesticides (chlorpyrifos et phosalone).

Par contre, le gavage de rates gestantes et allaitantes par une forte dose de CPF (13,5mg/kg ; lot $DL_{50/10}$) induit une réduction du poids du foie. Ces résultats sont incompatibles avec ceux notés par Houcine et al. (2016).

Discussion

L'exposition avant, pendant la gestation et la lactation, à l'insecticide CPF provoque une augmentation hautement significative du poids du tissu adipeux chez les rates mères des 3 lots expérimentaux (DSE, DL_{50/25} et DL_{50/10}) à J₀ et J₂₁. L'augmentation du poids du tissu adipeux peut être expliquée par le gain du poids et d'accumulation de ces molécules dans les adipocytes (Eaton et al., 2008). Cette adiposité peut être expliquée par le fait que, les pesticides peuvent induire une différenciation accélérée des adipocytes immatures en cellules adipeuses matures (Meggs et Brewer, 2007). Nos résultats concordent avec ceux de Houcine et al. (2016), utilisant l'alpha-cyperméthrine chez la rate gestante. En plus, une élévation du poids du cerveau est notée à J₀ et à J₂₁ chez les rates mères exposées au CPF par différentes doses étudiées. Ceci peut être expliqué par la capacité du CPF à traverser la barrière hémato-encéphalique et d'atteindre une concentration maximale dans le système nerveux (Thany et al., 2013).

Simmons et al. (1995) ont signalé que l'augmentation des poids des organes des animaux représente un indicateur de la cytotoxicité par les insecticides.

Une réduction du poids du muscle est marquée à J₀ et J₂₁ chez les rates mères gavées par le CPF dans les 3 lots étudiés (DSE, DL_{50/25} et DL_{50/10}) par rapport aux rates témoins gavées seulement par l'huile de maïs. En marquant les valeurs les plus basses chez les femelles mères exposées à une dose de 5,4mg/kg du CPF (lot DL_{50/25}). Nos résultats sont en accord avec ceux de Chiali et al. (2013) utilisant d'autres pesticides. Cette chute du poids de muscle peut être due à la présence d'une fonte musculaire.

Concernant le poids des organes étudiés chez la progéniture, les mêmes résultats sont notés que ceux de leurs mères. L'exposition pré et postnatale provoque une augmentation du poids du foie chez la progéniture issue des mères gavées par les trois différentes doses de CPF (DSE, DL_{50/25} et DL_{50/10}). Ceci peut être expliqué du fait qu'au cours de la gestation, le CPF est facilement traversé au fœtus en développement (Whyatt et al., 2003). Ainsi, les études Mattson et al. (2000) ont montré que le CPF passe via le lait maternel.

À J₉₀, les rats expérimentaux dans les 3 lots étudiés présentent une élévation du poids du foie comparés aux rats du lot témoin. Nos résultats sont aussi similaires à ceux obtenus par Mossa et Abbassy (2012) qui ont observé une augmentation du poids du foie après une exposition de 90 jours aux différentes doses de chlorpyrifos (9,60 et 300 mg/kg) et de méthomyl (1,70 mg/kg). En outre, El Sayed et al. (2012) ont constaté que l'exposition à une faible dose (1/20 DL₅₀) et une dose élevée (1/10 DL₅₀) du diméthoate, carbofuran et carbendazime administrés individuellement pendant 30 jours augmente le poids du foie.

Discussion

À J₂₁ et J₉₀, une augmentation du poids du tissu adipeux et du cerveau et une réduction du poids du muscle sont notées chez les rats expérimentaux des 3 lots (DSE, DL_{50/25} et DL_{50/10}). Ces résultats concordent avec ceux de Ghorzi et al. (2017) utilisant l'alpha- cyperméthrine.

Le profil biochimique du sang est l'un des paramètres les plus sensibles pour évaluer la toxicité des xénobiotiques et des pesticides chez les humains et les animaux, ces résultats peuvent fournir des informations importantes sur l'environnement interne de l'organisme. L'évaluation des caractéristiques biochimiques des différentes espèces est devenue un moyen important pour comprendre les processus normaux et pathologiques ainsi que les impacts toxicologiques (Borges et al., 2007 ; Sudova et al., 2009 ; Liu et al., 2013). Les insecticides, même dans des concentrations très basses, interfèrent avec le métabolisme basal (Al-Shinnawy, 2008).

L'étude des effets de l'exposition chronique de la rate gestante, allaitante et sa progéniture, que ce soit pré/ postnatale et suivi jusqu'à l'âge de trois mois, à 3 doses différentes de CPF (DSE : 1mg/kg, DL_{50/25} : 5,4mg/kg et DL_{50/10} : 13,5mg/kg de CPF) sur les paramètres biochimiques, portait sur les taux sériques du glucose, albumine, urée, acide urique et créatinine. De plus, les teneurs en cholestérol, triglycérides, protéines totales sont déterminées au niveau sérique, dans les lipoprotéines et au niveau des quatre organes étudiés (foie, tissu adipeux, cerveau et muscle).

Le pancréas, qui a un rôle critique dans la sécrétion de l'insuline, du glucagon et des enzymes digestives, est un organe cible dans la toxicité des pesticides. L'effet du pesticide sur cet organe peut altérer le métabolisme des hydrates de carbone (Karami-Mohajeri et Abdollahi, 2011).

L'analyse des résultats obtenus dans cette étude a montré une importante augmentation du glucose sérique chez les rates traitées par CPF dans les 3 lots expérimentaux à la mise bas (J₀) et la fin de la lactation (J₂₁). Selon Kioukia-Fougia et al. (2002), le stress augmente la production hépatique de glucose et diminue sa clairance périphérique. L'un des mécanismes proposés pour l'hyperglycémie induite par les organophosphorés "chlorpyrifos" est l'activation de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien (HPA) qui régule le processus de synthèse et de sécrétion des glucocorticoïdes par le cortex surrénalien (Rahimi et Abdollahi, 2007). Dans la réponse au stress, l'hypothalamus libère la corticotropine-relachant l'hormone (CRH) qui stimule l'hypophyse pour libérer l'hormone adrénocorticotrope (ACTH). L'ACTH stimule ensuite la sécrétion de glucocorticoïdes à partir de la glande surrénale (Beishuizen et Thijs, 2003). Les hormones glucocorticoïdes (principalement le cortisol chez l'homme et la corticostérone chez les rongeurs) augmentent la glycémie en induisant la voie de la

Discussion

néoglucogénèse (Khani et Tayek, 2001). Il a été démontré que les OPs provoquent l'activation de l'HPA entraînant une augmentation des taux plasmatiques de corticostérone (Joshi et Rajini, 2009 ; 2012).

Les études faites chez l'animal et sur les cellules humaines, montrent que les pesticides semblent modifier le métabolisme du glucose et l'action de l'insuline (Sargis, 2014). En plus, l'inhibition de l'acétylcholinestérase par les pesticides cause l'augmentation de la libération de l'acétylcholine dans la circulation, stimulant ainsi une hypersécrétion des catécholamines chez les rats. Ces derniers stimulent à leur tour la glycolyse par l'intervention du système d'adénylcyclase donc l'apparition de l'hyperglycémie (El Missiry et Othman, 1993).

Plusieurs études récentes ont ainsi fortement suggéré une association entre exposition aux pesticides et trouble de la glycémie, dont Codru et al. (2007) qui ont rapporté une association entre exposition aux pesticides et troubles de la glycorégulation. Cette hyperglycémie probablement due à l'activation de la glycolyse (Abdollahi et al., 2004) et la néoglucogénèse dans le foie (Rezg et al., 2007), provoquant la libération de glucose dans le sang. Nos résultats concordent avec des travaux antérieurs, qu'ont indiqué ainsi un état d'hyperglycémie suite à l'exposition au CPF (Orabi et al., 2013 ; Hamza et al., 2014 ; Lasram et al., 2014), ainsi qu'à l'exposition aux autres pesticides (Zaahkouk et al., 2000 ; Makrides et al., 2005 ; Al-Shinnawy, 2008 ; Houcine et al., 2016). L'étude de Acker et Nogueira (2012) a démontré qu'une seule administration de CPF provoquait une hyperglycémie et une hyperlipidémie chez les rats.

À J₀, J₂₁ et à J₉₀, une hyperglycémie est notée chez la progéniture des 3 lots étudiés comparés aux rats du lot témoin. Ces résultats sont en accord avec ceux rapportés par El-Sharkawy et al. (2013). Cette augmentation du taux de glucose sérique est aussi observée chez la progéniture exposée à un autre insecticide (Ghorzi et al., 2017).

Rappelant que le foie est le site principal de la synthèse des protéines plasmatiques, en particulier l'albumine. Elle représente environ 60% des protéines sériques totales (Yousef et al., 2010). Nos résultats montrent que le taux d'albumine sérique a diminué de manière très significative par le traitement à l'insecticide CPF des rates mères avant, pendant la gestation et durant la lactation. Nos résultats sont en concordance parfaite avec ceux d'El-Sharkawy et al. (2013). Plusieurs études ont montré que de nombreux cultivateurs d'orchidées thaïlandais, utilisant des quantités excessives de pesticides et non dotés d'équipement de protection ont montré une réduction de la concentration sérique en albumine (Aroonvilairat et al., 2015). Par opposition à nos résultats, Basir et al. (2011) ont rapporté que le traitement des lapins par

Discussion

l'insecticide lambdacyhalothrine à des doses de 4 et 8 mg/kg a causé une augmentation de la concentration sérique des protéines totales et de l'albumine.

Chez la progéniture, de la naissance, sevrage et jusqu'à trois mois de l'âge adulte, l'exposition à l'insecticide induit une baisse des teneurs en albumine à J₀, J₂₁ et J₉₀. Ces résultats sont en accord avec ceux d'El-Demerdash et Nasr (2014), qui ont révélé une réduction du taux d'albumine sérique chez les rats males traités par le Diazinon, un autre insecticide organophosphoré.

Le rein est un organe cible pour les composés xénobiotiques notamment les polluants environnementaux à cause du débit sanguin important dans cet organe, et son rôle concentrant les solutés. Cette susceptibilité du rein conduit à une variété d'effets toxiques impliquant les cellules tubulaires et glomérulaire (Mohamed et al., 2003). L'urée et la créatinine sanguines constituent les paramètres essentiels pour évaluer la fonction rénale et la filtration glomérulaire (Yousef et al., 2006).

À J₀, J₂₁ pour les mères et leur progéniture traités aux deux doses de CPF (DL_{50/10}, DL_{50/25}), l'augmentation des teneurs sériques en urée, acide urique et créatinine est considérée comme biomarqueur du dysfonctionnement rénal et les dommages provoqués par cet insecticide. Par contre, une diminution du taux sérique d'urée est observée chez les rates mères et les rats du lot DSE par rapport aux témoins. À l'âge de trois mois pour la progéniture, l'augmentation des teneurs de ces biomarqueurs est notée dans les 3 lots expérimentaux (DSE, DL_{50/25} et DL_{50/10}).

L'hyperurémie est indirectement due à l'effet néphrotoxique du CPF, puisque l'urée est le produit final du catabolisme des protéines. En plus, l'augmentation en urée et créatinine sérique reflètent la diminution de la capacité rénale à filtrer les déchets du sang et de les excréter dans l'urine. Une association entre l'hyperurémie et les dommages rénaux a été rapporté par Feig et al. (2006).

L'acide urique est le produit final du catabolisme des acides nucléiques tissulaires, c'est-à-dire le métabolisme des bases puriques et pyrimidiques.

La créatinine (l'anhydride de la créatine) est formée par la déshydratation non enzymatique irréversible du phosphate de créatine, qui sert de réserve temporaire d'énergie. En outre, la concentration sérique en créatinine est un meilleur indicateur du taux de filtration glomérulaire (Shalaby et al., 2010), puisque le taux d'urée peut être augmenté par de nombreux autres facteurs tels que la déshydratation, les médicaments antidiurétiques et l'alimentation, tandis que la créatinine est la plus spécifique au rein, car les lésions rénales

Discussion

sont le seul facteur significatif qui augmente le niveau sérique de la créatinine (Bagshaw et al., 2009).

Ces résultats sont en accord avec d'autres études utilisant le même insecticide chez les rates gestantes (Zama et al., 2005), allaitantes (Mansour et Mossa, 2011) et chez les rats adultes (Mansour et Mossa, 2010 ; Nisar et al., 2013 ; Tanvir et al., 2015). L'augmentation observée des taux de créatinine et d'urée dans l'étude réalisée par Shalaby et al. (2010) a confirmé les lésions fonctionnelles du rein suite à l'exposition au chlorpyrifos. Abdel-Gawad et al. (2005) ont également observé que la créatinine et la concentration d'urée étaient significativement augmentées chez les poules pondeuses nourries avec un régime contaminé par du chlorpyrifos. Les données trouvées par Shalby (2006) montrent clairement qu'une dose (1/10 DL₅₀) de Lufenuron et Profénofos induit une augmentation significative de la teneur en urée et du taux de créatinine sanguine chez les rats traités, avec un effet plus intense du lufenuron par rapport au profénofos atteignant un pic après 60 jours de traitement.

Concernant le profil lipidique les paramètres lipoprotéiques, nos résultats montrent une variation des teneurs sériques et lipoprotéiques du cholestérol et des triglycérides sous l'effet du CPF.

Les insecticides OPs augmentent généralement le cholestérol total et les niveaux lipidiques totaux (Kalender et al., 2005 ; Ogutcu et al., 2008 ; Lasram et al., 2009). Cette augmentation peut être attribuée à l'effet de la perméabilité de la membrane des cellules hépatiques par les pesticides (Yousef et al., 2006). En outre, l'hypercholestérolémie peut être due à l'obstruction des voies biliaires du foie, ce qui réduit ou arrête la sécrétion du cholestérol dans le duodénum (Zaahkouk et al., 2000 ; Ogutcu et al., 2008). En effet, nos résultats indiquent que le gavage par le CPF augmente significativement le CT, CT-VLDL et CT- LDL sériques chez les rates mères à J₀ et J₂₁ et chez la progéniture à J₀, J₂₁ et J₉₀ par rapport aux témoins, en marquant les valeurs les plus élevées dans le lot DL_{50/25}. En parallèle, une diminution du taux des CT-HDL sériques est notée chez rates mères et les rats des 3 lots étudiés (DSE, DL_{50/25} et DL_{50/10}). Ces résultats sont en accord avec la littérature (Lasram et al., 2009 ; Ambali et al., 2011 ; Canlet et al., 2013). Bonvallot et al. (2018) ont aussi rapporté une élévation du taux de cholestérol sérique chez les rats au sevrage, due à la perturbation du métabolisme de leurs mères.

L'hypercholestérolémie causée par l'utilisation des pesticides peut être liée à différents mécanismes touchant les voies de synthèse ou de catabolisme. Il est intéressant de souligner que le chlorpyrifos a comme cible, les enzymes clés liées au métabolisme des lipides (Quistad et al., 2006). L'augmentation du taux de cholestérol sérique peut être attribuée à la

Discussion

perturbation du métabolisme des lipoprotéines, comme a été démontré pour d'autres pesticides (Rai et al., 2009).

Le gavage des rates mères par le CPF, à différentes doses étudiées, provoque une augmentation du taux de TG, TG-VLDL et TG-LDL sériques chez les rates à la mise bas et à la fin de la lactation, Tandis que, le taux des TG-HDL sériques est réduit par le CPF. Les mêmes observations sont notées chez la progéniture à la naissance, au sevrage et jusqu'à l'âge adulte. Nos résultats sont en accord avec d'autres plusieurs études (Zama et al., 2005 ; El-Demerdash et Nasr, 2014 ; Lasram et al., 2014 ; Tanvir et al., 2015). A l'inverse, les travaux d'Ambali et al. (2011) et d'El-Sharkawy et al. (2013) ont noté une hypotriglycémie chez les rats exposés au CPF.

L'hypercholestérolémie et l'hypertriglycémie sont des facteurs de risque pour prévoir les maladies cardiovasculaires. En effet, les triglycérides sont les principaux constituants des membranes cellulaires, l'augmentation de leur concentration est probablement le résultat de l'apoptose (Al-Shinnawy, 2008).

En outre, le gavage par le CPF à trois doses différentes (DSE : 1mg/kg, DL_{50/25} : 5,4mg/kg et DL_{50/10} : 13,5mg/kg de CPF) provoque une diminution hautement significative de la concentration sérique en protéines totales à J₀ et J₂₁ pour les mères et à J₀, J₂₁ et J₉₀ pour la progéniture, en marquant les valeurs les plus basses chez les mères et la progéniture du lot DL_{50/10}. L'hypoprotéïnémie induite par le CPF est en accord avec d'autres études (Uzun et Kalender, 2013 ; Tanvir et al., 2015). Cette réduction peut être due à la diminution de la synthèse de l'ADN et l'ARN. Yehia et al. (2007) ont également trouvé que les protéines totales sériques étaient diminuées chez les lapins traités par le Diazinon ; aussi Ambali et al. (2007) ont noté que l'exposition des souris au CPF provoque une hypoprotéïnémie. Les mêmes résultats sont obtenus par Mansour et Mossa (2011) chez les rates allaitantes.

Les teneurs en apolipoprotéines totales reflètent en général le nombre de particules circulantes. Un taux élevé des apoprotéines PT-VLVL et PT-LDL et un taux faible des PT-HDL sont notés chez les rates mères exposées au CPF à J₀ et J₂₁ et chez la progéniture à J₀, J₂₁ et à J₉₀ dans les 3 lots expérimentaux (DSE, DL_{50/25} et DL_{50/10}). Ce changement de ces apoprotéines traduit probablement un défaut du métabolisme des apoprotéines affectant le métabolisme des lipoprotéines. Nos résultats concordent avec ceux de Chiali et al. (2013) utilisant deux autres pesticides.

Les perturbations biochimiques induites par le CPF concernent aussi les teneurs en protéines totales, triglycérides et cholestérol total au niveau des organes (foie, tissu adipeux, cerveau et muscle). Nos résultats montrent une diminution significative des teneurs des protéines totales

Discussion

au niveau du foie, tissu adipeux, cerveau et du muscle chez les rates mères à J₀ et J₂₁, ainsi que chez la progéniture à J₀ (uniquement au niveau du foie ; le seul organe étudié chez les nouveaux nés), J₂₁ et à J₉₀ dans tous les lots expérimentaux (DSE, DL_{50/25} et DL_{50/10}). Ces résultats concordent avec ceux de Chiali et al. (2013) utilisant la métribuzine. Par contre, Zama et al. (2005) ont noté une augmentation du taux des protéines totales hépatiques chez les rates gestantes exposées au CPF.

L'administration du CPF a entraîné une augmentation significative du taux des TG tissulaires au niveau du foie, cerveau et du muscle chez les rates mères à la mise bas et à la fin de la lactation et chez la progéniture à la naissance (sauf le cerveau et le muscle ; organes non étudiés chez les rats à J₀), au sevrage et jusqu'à l'âge de trois mois, dans les 3 lots étudiés.

Tandis qu'une diminution du taux des TG adipocytaires est marquée chez les mères à (J₀ et J₂₁) et chez les rats à (J₂₁ et J₉₀). Cela suggère un flux accru d'acides gras plasmatiques provenant de la mobilisation de graisse du tissu adipeux, entraînant ainsi une surproduction et une sécrétion de lipoprotéines plasmatiques riches en triglycérides par le foie (Ghorzi et al., 2017).

L'hypertriglycémie hépatique induite par les pesticides peut être expliquée aussi par l'excès de synthèse des TG hépatiques. En revanche, leur réduction dans le tissu adipeux peut être expliquée par la diminution de l'activité des lipases avec accentuation de la lipolyse.

Nos résultats sont en accord avec ceux de Houcine et al. (2016) et ceux de Ghorzi et al. (2017) utilisant l'alpha-cyperméthrine chez la rate gestante et sa progéniture à J₉₀.

L'étude de Chiali et al. (2013) révèle une élévation de la synthèse des graisses, par le foie, induite par le pesticide Métribuzine. L'étude de Unger (2003) a rapporté que seul le tissu adipeux est prévu pour accumuler des TG (enzymes et récepteurs spécifiques pour ce stockage), si d'autres tissus en accumulent (graisse ectopique), leur fonction serait altérée.

Concernant les teneurs tissulaires en cholestérol, nos résultats montrent une augmentation au niveau du foie, tissu adipeux, cerveau et du muscle chez les mères gavées par le CPF dans les 3 lots expérimentaux, et ceci pendant les deux temps d'expérimentation (J₀ et J₂₁) ainsi que chez les rats issus des mères traitées, de la naissance (uniquement au niveau du foie ; le seul organe étudié), au sevrage et jusqu'à l'âge adulte. Ces résultats sont similaires avec plusieurs études utilisant le CPF (Zama et al., 2005 ; Chenikhar et al., 2018), et avec d'autres travaux utilisant un autre pesticide (Houcine et al., 2016 ; Ghorzi et al., 2017).

Des études antérieures utilisant un carbamate (Carbosulfan) montrent une augmentation de la synthèse et de l'accumulation du cholestérol dans le foie et une altération de la fonction biliaire. Cette accumulation de cholestérol dans cet organe pourrait être due à l'inhibition des

Discussion

enzymes impliquées dans la décomposition du cholestérol résultant dans le dépôt de cholestérol dans la cellule (Ksheerasagar et Kaliwal, 2006).

Par ailleurs, le gavage par le CPF a des effets différents sur l'activité des lipases tissulaires.

D'un côté, il a été observé qu'il augmente de manière significative l'activité de la LPL du foie chez les animaux femelles gavées par l'insecticide et leur progéniture dans tous les lots traités et d'un autre côté, le traitement par le CPF réduit l'activité de la LPL au niveau du tissu adipeux, cerveau et muscle, ceci à J₀ et J₂₁ pour les mères et à J₀ (uniquement la LPL hépatique est mesurée dans cette étude), J₂₁ et J₉₀ pour la progéniture.

Nos résultats sont en accord avec ceux de Chiali et al. (2013) concernant la LPL hépatique. Mais, Houcine et al. (2016) n'ont noté aucun effet d'alpha-cyperméthrine sur l'activité des lipases chez la rate gestante.

La LHS est une enzyme capable d'hydrolyser les TG, les diglycérides ainsi que le cholestérol (Langin, 2000). Le gavage par le CPF provoque une augmentation de l'activité de la LHS à la mise bas et à la fin de lactation chez les mères traitées et au sevrage et à l'âge de trois mois pour leur progéniture dans les 3 lots étudiés (DSE, DL_{50/25} et DL_{50/10}). Ces résultats concordent avec ceux de Chiali et al. (2013) utilisant deux autres pesticides.

La LPL et la LHS jouent un rôle crucial dans l'homéostasie lipidiques (Shen et al., 2007).

En parallèle, l'augmentation de l'activité de la LHS entraîne l'élévation de l'hydrolyse des TG de réserve (lipolyse périphérique), et par conséquent la libération dans le sang de grandes quantités d'acides gras, ce qui va induire la saturation de la capacité de stockage des TG au niveau des adipocytes d'où la stabilisation de l'activité de la LPL (Frayn, 2005). Revenant à nos résultats, l'hyperactivité de la LHS explique donc l'appauvrissement du tissu adipeux en TG, observé chez les rates traitées et leur progéniture. Par ailleurs, le mécanisme par lequel les lipides modulent les activités des lipases LPL (Tan et al., 2006) et LHS n'a pas été totalement élucidé (Qureshi et al., 2009).

Pendant ces deux décennies, la recherche toxicologique s'est concentrée sur l'induction du stress oxydant (SO) après exposition aux pesticides comme mécanisme possible de la toxicité. En fait, le SO est le résultat des processus de multi-étapes causant un déséquilibre dans la balance entre les oxydants/prooxydants et les antioxydants (enzymatique et non enzymatique) et menant aux dommages tissulaires conduisant en premier lieu à de nombreuses maladies et finalement à l'apoptose (Agrawal et Sharma, 2010).

L'exposition aux pesticides peut induire un état de SO par production accrue des radicaux libres qui s'accumulent dans la cellule, altération des mécanismes de défense antioxydante ; y compris la détoxification et les enzymes de balayage, ou augmentation de la peroxydation

Discussion

lipidique suite à l'interaction entre les ERO et les membranes cellulaires ou sous-cellulaires (Abdollahi et al., 2004).

Plusieurs recherches sur des animaux ont rapporté que le SO joue un rôle important dans la toxicité de divers pesticides, y compris les OPs (Possamai et al., 2007). En plus, les études épidémiologiques chez l'homme après exposition de long terme à un mélange des pesticides ont montré la stimulation des enzymes antioxydantes et l'induction de la peroxydation lipidique (LPO) dans les érythrocytes même en l'absence d'une diminution d'acétylcholinestérase (Ogut et al., 2011).

L'un des objectifs de notre étude, est d'étudier quelques paramètres de la balance oxydant/antioxydant après exposition au CPF. C'est dans cette optique que nous contribuons à déterminer les marqueurs du statut oxydant (malondialdéhyde, hydroperoxydes et protéines carbonylées) et statut antioxydant (vitamine C, catalase et glutathion réduit) au niveau du plasma, des érythrocytes et des organes chez les animaux traités par le CPF.

La LPO est considérée comme le principal mécanisme moléculaire impliqué dans l'endommagement oxydatif des structures cellulaires. Il s'agit d'une réaction en chaîne initiée par l'extraction d'hydrogène ou l'addition d'un radical oxygène, entraînant l'oxydation des acides gras polyinsaturés et la production de nombreux aldéhydes (Repetto et al., 2012). La LPO a été estimée dans notre étude par la mesure de malondialdéhyde (MDA) ; produit final de la peroxydation lipidique et considéré comme un bon indicateur du stress oxydant, qui résulte des dommages causés par les radicaux libres sur les composants membranaires des cellules (Amin et Hashem, 2012). Le deuxième marqueur de la LPO est représenté par le dosage des hydroperoxydes (HYDP) ; produits essentiels de la peroxydation des lipides, d'acides gras polyinsaturés ou leurs esters (phospholipides et triglycérides) (Michel et al., 2008).

Nos résultats montrent que l'exposition au CPF induit généralement une augmentation des teneurs plasmatiques de MDA et des HYDP chez les rates mères traitées à J₀ et à J₂₁, en marquant les valeurs les plus grandes chez les rates du lot DL_{50/25}, ainsi que chez leur progéniture à J₀, J₂₁ et J₉₀ où les valeurs les plus importantes, sont notées chez les rats du lot DL_{50/10}. Ces résultats sont similaires à ceux obtenus avec le même insecticide, qui ont révélé une augmentation plasmatique de la peroxydation lipidique (Karaoz et al., 2002 ; Khan et Kour, 2007 ; Ahmed et al., 2010 ; Uchendu et al., 2013). Ceci est en accord aussi avec les résultats d'Eraslan et al. (2007) qui ont rapporté l'augmentation du taux de MDA plasmatique chez les souris exposées à la Cyfluthrine ; un pyréthrianoïde synthétique.

Discussion

Les protéines carbonylées (PCAR) sont considérées comme les marqueurs de l'oxydation des protéines. Une augmentation significative des teneurs en PCAR plasmatiques est observée chez les rates traitées et leur progéniture dans les 3 lots étudiés à tous les temps de l'expérimentation, comparés aux rates témoins. Ces données sont en accord avec plusieurs études (Siddharth et al., 2012 ; Houcine et al., 2016 ; Ghorzi et al., 2017) utilisant d'autres types de pesticides. Rappelons que les rates traitées et leur progéniture présentent une hyperglycémie pendant toute l'expérimentation, qui peut aussi induire la glycation et l'oxydation des protéines.

Les stratégies de défenses antioxydantes impliquent à la fois des molécules enzymatiques et non-enzymatiques telle que la vitamine C ou l'acide ascorbique ; un antioxydant primaire dans le plasma. Il aide également dans le recyclage du tocophérol et contribue en synergie avec ce dernier dans la protection contre la LPO (Gupta et al., 2009). En effet, le taux de cette dernière au niveau plasmatique a considérablement diminué après le traitement par le CPF chez les rates mères à la mise bas et à la fin de la lactation. On remarque aussi que, l'exposition pré et postnatale de la progéniture, puis leur gavage par le CPF après sevrage réduit le taux de la vitamine C chez les rats respectivement dans les lots expérimentaux (DSE, DL_{50/25} et DL_{50/10}). Ces résultats sont en accord avec ceux de Buyukokuroglu et al. (2008) qui ont rapporté une réduction du taux de la vitamine C chez les rats males albinos traités par le Fenthion ; un autre pesticide OPs. Narra et al. (2015) ont indiqué que le CPF provoque une baisse du taux de la vitamine C chez le poisson chat d'eau douce *Clarias batrachus*.

Le déséquilibre de la balance oxydant/antioxydant dans le plasma, reflète la présence du stress oxydant extracellulaire.

L'administration orale du CPF induit une augmentation significative des teneurs érythrocytaires de MDA, des HYDP et des PCAR chez les rates mères à J₀ et J₂₁ et chez leur progéniture à J₀, J₂₁ et à J₉₀ dans tous les lots expérimentaux. Des résultats semblables sont indiqués par d'autres auteurs utilisant le CPF (Gultekin et al., 2001 ; Mansour et Mossa., 2009 ; Ambali et al., 2010). Altunas et al. (2004) ont noté l'augmentation de la LPO érythrocytaire chez les rats traités par le Diazinon.

En plus de ces paramètres, les marqueurs antioxydants au niveau du lysat érythrocytaire ont également été estimés dans les groupes témoins et expérimentaux. Il s'agit de l'activité de la catalase et le taux du glutathion réduit (GSH). Les érythrocytes contiennent une concentration élevée en acides gras polyinsaturés, des ions ferreux et d'oxygène moléculaire qui les rendent vulnérables au stress oxydant (Mashesh et Menon, 2004). La catalase est une enzyme

Discussion

catalytique importante dans les défenses contre le stress oxydant produit au cours de l'exposition aux pesticides.

Les ROS sont générés, en grande partie, de simples électrons qui s'échappent de la chaîne respiratoire mitochondriale et réduisant l'oxygène moléculaire. Le rôle protecteur de la CAT dans les cellules est lié à la réduction du H₂O₂ (Uttara et al., 2009 ; Schiner et al., 2005 ; Victor, 2013). Cette enzyme joue un rôle dans la protection du corps contre les dommages provoqués par le stress oxydatif (Sbartai et al., 2012). Donc la diminution de cette activité enzymatique conduit à un déséquilibre de l'accumulation des ROS et de la capacité antioxydante totale (Yu et al., 2008). La localisation subcellulaire de la CAT se trouve dans les peroxyosomes, dans les mitochondries et dans le noyau (Veskoukis et al., 2012). Dans la présente étude, il est évident que l'intoxication au CPF a réduit l'activité de CAT. Ces résultats ont été confirmés par plusieurs auteurs utilisant le CPF (Gultekin et al., 2001 ; Khan et Kour, 2007 ; Aly et al., 2010 ; Attia et al., 2012).

Le glutathion, un thiol antioxydant endogène est un agent réducteur physiologique responsable de maintenir le statut redox intracellulaire (Kamboj et al., 2008). En outre, il joue un rôle majeur dans la protection et la détoxification contre les composés toxiques et les ERO en agissant comme cosubstrat d'enzymes antioxydantes telles que des GPx et des GST (Garg et al., 2009). Le glutathion existe sous forme oxydée (GSSG) et réduite (GSH). Pratiquement toutes les cellules contiennent du glutathion et il est considéré comme le principal antioxydant cellulaire parce qu'il complète l'action d'un grand nombre d'autres antioxydants comme celui des vitamines C et E.

Dans cette étude, on s'est intéressé aux taux du glutathion réduit érythrocytaire (GSH). Nos résultats révèlent une diminution significative du taux de GSH chez les rates mères gavées au CPF à J₀ (sauf dans le lot DSE, cette réduction est non significative) et à J₂₁ dans tous les lots traités, ainsi que chez la progéniture issue des mères traitées à J₀, J₂₁ et à J₉₀. Des résultats semblables ont été trouvés par des auteurs sur le même insecticide (Buyukokuroglu et al., 2008 ; Attia et al., 2012), qui ont noté une réduction du taux du GSH érythrocytaire chez les rats exposés au CPF.

Dans le présent travail, le déséquilibre de la balance oxydant/antioxydant est aussi observé au niveau des organes. L'exposition chronique au CPF résulte en une augmentation des paramètres pro-oxydants ; MDA, les HYDP et les PCAR, et une diminution de l'activité antioxydante de la CAT et du taux de GSH au niveau des quatre organes étudiés.

Au niveau du foie, les teneurs tissulaires en MDA, HYDP et PCAR sont significativement augmentées chez les rates traitées par le CPF à la mise bas et à la fin de la lactation, de même

Discussion

chez leur progéniture de la naissance, sevrage et jusqu'à l'âge adulte. Cette augmentation est plus importante avec la dose DL_{50/10}. Nos résultats sont similaires à ceux obtenus avec le même pesticide qui ont révélé une augmentation hépatique de la peroxydation lipidique (Goel et al., 2005 ; Ma et al., 2013 ; Orabi et al., 2013).

Concernant les paramètres antioxydants hépatiques, une diminution significative de l'activité de la CAT et du taux de GSH est notée chez les rates mères gavées par le CPF, avant et pendant la gestation puis au cours de la lactation, à J₂₁ et chez leur progéniture à J₀, J₂₁ et à J₉₀ dans les lots étudiés. Nos résultats sont en accord avec ceux de plusieurs auteurs (Goel et al., 2005 ; Ojha et al., 2012 ; Chenikhar et al., 2018). Par ailleurs, Srivastava et al. (2012) ont mené une étude sur l'influence des pesticides OPs sur le tissu hépatique, ils ont constaté une chute significative des teneurs hépatiques en GSH comparées aux valeurs témoins. En plus, Oruc. (2012) a démontré la présence du SO dans le foie du poisson Tilapia du Nil (*Oreochromis niloticus*) exposé au CPF.

An niveau du tissu adipeux, nos résultats montrent une augmentation des valeurs tissulaires en MDA, HYDP et en PCAR et une diminution de l'activité de la CAT adipocytaire (sauf à la mise bas, une légère augmentation de l'activité de la CAT est notée chez les rates traitées par rapport aux témoins, cela peut être expliqué par sa propriété antioxydante contre le CPF) et du taux de GSH chez toutes les rates mères traitées par le CPF et leur progéniture (à J₂₁ et J₉₀). Ceci indique la présence d'un SO dans le tissu adipeux de rates mères et rat jeunes. Ces résultats sont en accord avec ceux de Houcine et al. (2016), et ceux de Ghorzi et al. (2017).

L'administration orale de CPF produit un SO dans le cerveau où elle augmente le niveau de la LPO (MDA et HYDP) et le taux des PCAR, et diminue l'activité enzymatique de la CAT ainsi que le taux de GSH chez les mères traitées à (J₀ et J₂₁) et chez la progéniture issue des rates exposées au CPF à (J₂₁ et J₉₀). Nos résultats au niveau du cerveau concordent avec ceux de Verma et al. (2007), qui ont rapporté une augmentation dans le niveau de MDA au niveau de cet organe avec une réduction de l'activité de la CAT tissulaire et du taux de GSH chez les rats exposés aux chlorpyrifos. Ces données sont également conformes aux résultats d'El-Demerdash (2011), qui ont signalé que l'exposition des rats aux OPs entraînait un SO au niveau de leur cerveau.

Au niveau du muscle gastrocnémien, une augmentation des teneurs en MDA, HYDP et PCAR est notée chez les rates mères exposées au CPF à (J₀ et J₂₁) et leur progéniture à (J₂₁ et J₉₀). En parallèle, l'activité de la CAT et le taux de GSH sont diminués dans tous les lots expérimentaux (DSE, DL_{50/25} et DL_{50/10}). Ces résultats sont en accord avec ceux de

Discussion

Buyukokuroglu et al. (2008) qui ont noté la présence du SO au niveau musculaire chez les rats exposés aux OPs.

Le CPF altère la défense antioxydante et augmente les niveaux de LPO et d'oxydation protéique, en faveur de l'apparition d'un SO au niveau des organes. De plus, les changements biochimiques déjà notés, sont accompagnés par une accentuation de la LPO au niveau des organes étudiés, ce qui indique une induction significative des dommages oxydatifs et un dysfonctionnement des défenses antioxydantes notamment enzymatiques.

Donc, d'après les résultats obtenus, une toxicité maternelle peut donc entraîner celle du fœtus et du nouveau né. Cette toxicité peut perdurer après la naissance, chez les jeunes enfants. Les enfants sont plus sensibles aux effets cancérogènes des pesticides que les adultes. Leur sensibilité accrue et attribuée à la division cellulaire rapide pendant la croissance (Greenop et al., 2013), et à l'immaturité de la fonction enzymatique de la désintoxication (Oulhote et Boucard, 2013). De plus, Huen et al. (2012) ont montré que le taux des OPs dans le sang des mères est similaire au taux de ces pesticides au niveau du sang du cordon ombilical au moment de l'accouchement. Aussi, ils ont détecté la présence des OPs (CPF) dans le lait maternel. La capacité du CPF de traverser la barrière placentaire indique son potentiel à influencer l'embryogénèse, ce qui peut avoir un effet néfaste sur la croissance, surtout au niveau du cerveau et sur son développement postnatal (González-Alzaga et al., 2013 ; Eronat et Sagir, 2020 ; Kass et al., 2020).

Ainsi, Perera et Herbstman (2011) ont montré que les pesticides provoquent un dérèglement de l'épigénome prénatal des fœtus au cours de leurs expositions *in utero* aux pesticides.

Tous ces résultats, montrent que l'exposition aux pesticides est dangereuse pour la mère, mais aussi pour sa descendance. Donc, le danger de l'exposition aux pesticides est pendant la gestation, la lactation et jusqu'à l'âge adulte. Lorsque l'exposition commence tôt (*in utero*) et qu'elle persiste après la naissance, les conséquences sont alors très graves.

Conclusion

Conclusion

Les pesticides ont connu un développement dans le monde entier surtout dans les pays développés et les pays en développement. Les pesticides les plus utilisés sont les insecticides, les fongicides et les herbicides. Chaque famille des pesticides contient plusieurs types, et l'agriculteur doit choisir le pesticide approprié selon la nature des plantes, des ravageurs et des maladies. En réalité, les pesticides sont utiles pour la protection des végétaux et l'augmentation du volume de la production, mais leurs risques, en tant que produits chimiques, dépassent leurs utilités. Ils posent un véritable problème de santé publique, et pas seulement pour les utilisateurs qui sont les plus exposés mais aussi pour la population générale. Cependant, l'exposition chronique fait l'objet de plus en plus de preuves comme étant un danger à bas bruit, impactant à long terme la physiologie de plusieurs fonctions et organes, et par conséquent le bien être de l'homme. De plus, certaines populations comme la femme enceinte et son enfant sont plus sensibles à toute exposition inhérente et aux maladies liées aux pesticides et sont donc probablement plus à risque que d'autres.

Les recherches actuelles sur les pesticides, leurs effets et leurs modes d'utilisation est un enjeu majeur de santé publique. Le recours aux pesticides en Algérie pour usage agricole est devenu indispensable pour atteindre des niveaux maximaux de production, et satisfaire une demande de plus en plus accrue des consommateurs en produits alimentaires. Malheureusement, les produits phytosanitaires utilisés en Algérie sont très mal connus. De plus, les niveaux d'exposition de la population générale sont difficiles à mesurer et l'impact sanitaire à long terme est mal connu. L'exposition chronique des populations, même à faible dose, serait la cause de l'augmentation de certains cancers, de troubles de la reproduction, de troubles du système nerveux, du comportement, et d'effets endocriniens.

Notre recherche s'inscrit dans le cadre d'un projet PNR 2011, en collaboration avec l'équipe de l'INRA, portant sur l'évaluation des effets des pesticides sur la santé du consommateur. Notre travail de doctorat entre dans le contexte de l'analyse du risque constitué par l'exposition chronique à différentes doses ; faible (DSE), moyenne (DL_{50/25}) et forte (DL_{50/10}), un mois avant la gestation, au cours de cette période critique et pendant la lactation, à un insecticide de la famille des OPs, le CPF, sur le métabolisme et la balance oxydant/antioxydant chez les rates mères et leur progéniture, suivies de la naissance jusqu'à l'âge adulte.

Afin de réaliser ce travail, nous avons utilisé la rate femelle Wistar comme modèle expérimental *in vivo*, pour vérifier les perturbations métaboliques et le déséquilibre de la balance oxydant/antioxydant au niveau plasmatique, érythrocytaire et tissulaire (foie, tissu adipeux, cerveau et muscle).

Conclusion

Nos résultats montrent que le gavage par le CPF induit une augmentation du poids corporel chez les rates mères expérimentales à J₀ et à J₂₁ et chez la progéniture à J₀ et à J₂₁, par contre, une chute de la masse corporelle est notée chez la progéniture issue des mères traitées à J₉₀, qui peut être due à l'exposition à long terme au CPF et à la fonte musculaire marquée chez la progéniture. Cette modification du poids est associée à une élévation du poids des organes (foie, tissu adipeux et cerveau), une hyperglycémie, une hypoprotéinémie et une hyperlipidémie sérique, lipoprotéique et tissulaire. D'autre part, la toxicité rénale induite par le CPF est justifiée par la hausse des taux sériques de l'urée, acide urique et créatinine.

En plus des altérations métaboliques suite de l'exposition à l'insecticide, les activités des lipases sont aussi affectées. Les activités de la lipase LPL hépatique sont augmentées chez les rates mères expérimentales et leur progéniture à tout temps de l'étude. Tandis que, les activités lipases LPL du TA, cerveau et du muscle sont diminués dans les trois lots étudiés (DSE, DL_{50/25} et DL_{50/10}). L'activité de LHS adipocytaire montre une augmentation chez tous les lots de rats aux différents temps de l'expérimentation.

La balance oxydant/antioxydant est déséquilibrée suite au gavage par le CPF. Nos résultats montrent une augmentation plasmatique, érythrocytaire et tissulaire du taux du MDA, des HYDP et des PCAR, accompagnée par une réduction des teneurs plasmatiques en vitamine C, de l'activité de la CAT et du taux de GSH au niveau érythrocytaire et tissulaire chez les rates expérimentales et leur progéniture.

Nos résultats permettent d'affirmer la toxicité de l'insecticide CPF à différentes doses (soit faible, moyenne ou forte) chez la rate mère gestante et allaitante et sa progéniture. Donc, l'effet de l'exposition maternelle chez la progéniture est clair. Les preuves suggèrent qu'une exposition maternelle est capable d'induire une accentuation des troubles observés lors d'une exposition chez la progéniture, en particulier à long terme. Les embryons, fœtus, enfants et même adolescents sont des populations qui doivent être classées comme sensibles. L'embryogénèse est complexe et le séquençage des événements est critique. De plus, au cours de la grossesse, le risque de toxicité par les pesticides existe chez la mère mais aussi chez son nouveau-né. En se basant sur les résultats de ce travail, nous pouvons conclure que les pesticides sont à l'origine de la programmation des désordres métaboliques et du stress oxydant pendant la vie fœtale jusqu'à l'âge adulte.

À la lumière des résultats obtenus à partir de cette étude, nous recommandons la non utilisation des insecticides ou leur limitation surtout au cours de la grossesse, ainsi que le remplacement des pesticides synthétiques par d'autres biologiques dans les différents domaines, que ce soit agricoles ou domestiques.

Conclusion

En perspectives

Il s'avère intéressant d'approfondir les résultats obtenus dans cette étude par :

- L'étude de l'effet du CPF sur le plan hormonal ;
- L'exploration de l'effet du CPF sur la fonction hématologique ;
- La détermination de la concentration du CPF au niveau des organes cibles notamment dans les organes de détoxification ;
- Compléter nos résultats par une étude tissulaire notamment histologique au niveau des organes (foie, tissu adipeux, cerveau et muscle) ;
- Suivre la métabolisation, l'élimination et le stockage de CPF au niveau des organes de l'organisme ;
- Etudier l'effet protecteur des antioxydants naturels contre la toxicité induite par le CPF chez la rate gestante et sa progéniture ;
- Tester enfin, l'effet du CPF en présence d'autres pesticides, afin de se rapprocher au maximum de l'exposition humaine.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

-A-

Abdel-Gawad H, Taha H, Hegazi B (2005). Toxicological potential and fate of the insecticide chlorpyrifos in laying hens. *Bull NRC* 30(2): 179-193.

Abdollahi M, Ranjbar A, Shadina S, Nikfar S, Rezaie A(2004). Pesticides and oxidative stress. A review. *Medic Sci Monitor* 10: 141-47.

Achour S, Khattabi A, Rhalem N, Ouammi L, Mokhtari A, Soulaymani A, Soulaymani Bencheikh R (2011). L'intoxication par les pesticides chez l'enfant au Maroc : profil épidémiologique et aspects pronostiques (1990-2008). *Santé Publique* 23 :195-205.

Acker CI, Nogueira CW (2012). Chlorpyrifos acute exposure induces hyperglycemia and hyperlipidemia in rats. *Chemosphere* 89: 602–608.

Aebi H (1974). Evaluation de l'activité de la catalase. *Catalase In methods of enzymatic analysis* 2nd ed. H.U. Bergmeyer. Verlagchimie GmbH. Weinheim 2: 673 – 684.

Agrawal A, Sharma B (2010). Pesticides induced oxidative stress in mammalian systems: a review. *Int J Biol Med Res* 1: 90 -104.

Ahmed NS, Mohamed AS, Abdel-Wahhab MA (2010). Chlorpyrifos-induced oxidative stress and histological changes in retinas and kidney in rats: Protective role of ascorbic acid and alpha tocopherol. *Pesticide Biochemistry and Physiology* 98: 33–38.

Akhtar N, Srivastava MK, Raizada RB (2006). Transplacental disposition and teratogenic effects of chlorpyrifos in rats. *J Toxicol Sci* 31: 521–527.

Akter W, Sengupta D, Chowdhury A (2009). Impact of pesticides use in agriculture: their benefits and hazards. *Interdisciplinary toxicology* 2 (1):1-12.

Alavanja MC, Hoppin JA, Kamel F (2004). Health effects of chronic pesticide and childhood cancer and Neurotoxicity. *Annu Rev Public Health* 25:155-197.

Albasher G, Alsaleh AS, Alkubaisi N, Alfarraj S, Alkahtani S, Farhood M, Alotibi N, Almeer R (2020). Red Beetroot Extract Abrogates Chlorpyrifos-Induced Cortical Damage in Rats. *Hindawi Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. <https://doi.org/10.1155/2020/2963> 20.

Références bibliographiques

Aligon D, Bonneau J, Garcia G, Gomez D, Le Goff D (2010). Projet d'estimation des risques sanitaires : Estimation des expositions de la population générale aux insecticides : les Organochlorés, les Organophosphorés et les Pyréthrinoides. Ecole des hautes études en santé publique. EHESP Québec 47p.

Allsop M, Huxdorff C, Johnston P, Santillo D, Thompson K (2015). Santé: Les pesticides sèment le trouble. Greenpeace Research Laboratoires, School of Biosciences, Innovation Centre, University of Exeter EX4 4RN 6p.

Almasiova V, Holovska K, Tarabova L, Cigankova V, Lukacinova A, Nistiar F (2012). Structural and ultrastructural study of the rabbit testes exposed to carbamate insecticide. *Journal of Environmental Science and Health, Part A: Toxic/Hazardous Substances and Environmental Engineering* 47:1319-1328.

Al-Shinnawy MS (2008). Assessment of the changes in some diagnostic parameters in male albino rats (*Rattus norvegicus*) toxicated with thiodicarb insecticide. *Egypt Acad J Biol Sci* 1(2): 157-166.

Altuntas I, Kilinc I, Orhan H, Demirel R, Koylu H, Delibas N (2004). The effects of Diazinon on lipid peroxidation and antioxidants enzymes in erythrocytes in vitro. *Human & Experimental Toxicology* 23: 9 -13.

Aly N, EL-Gendy K, Mahmoud F, El-Sebae A (2010). Protective effect of vitamin C against chlorpyrifos oxidative stress in male mice. *Pesticide Biochemistry and Physiology* 97: 7–12.

Ambali SF, Akanbi DO, Oladipo OO, Yaqub LS, Kawu MU (2011). Subchronic chlorpyrifos-Induced Clinical, Hematological and Biochemical changes in Swiss Albino Mice. Protective Effect of vitamin E. *International Journal of Biological & Medical Research* 2: 497-503.

Ambali SF, Akanbi DO, Shittu M, Giwa A, Oladipo OO, Ayo JO (2010). Chlorpyrifos-induced Clinical, Hematological and Biochemical changes in Swiss Albino Mice-Mitigating effect by co-administration of vitamins C and E. *Life Science Journal* 7: 37- 44.

Ambali S, Akanbi D, Igbokwe N, Shittu M, Kawu M, Ayo J (2007). Evaluation of subchronic chlorpyrifos poisoning on hematological and serum biochemical changes in Mice and protective effect of Vitamin C. *The journal of Toxicological Sciences* 32: 111-120.

Références bibliographiques

Amin KA, Hashem KS (2012). Deltamethrin-induced oxidative stress and biochemical changes in tissues and blood of catfish (*Clarias gariepinus*): antioxidant defense and role of alpha-tocopherol. BMC veterinary research 8 (1):45-52.

Aprèa C, Strambi M, Novelli M T, Lunghini L and Bozzi N (2000). Biologic monitoring of exposure to organophosphorus pesticides in 195 Italian children. Environ Health Perspect 108: 521–525.

Aroonvilairat S, Kespichayawattana W, Sornprachum T, Chaisuriya P, Siwadune T, Ratanabanangkoon K (2015). Effect of Pesticide Exposure on Immunological, Hematological and Biochemical Parameters in Thai Orchid Farmers- A Cross- Sectional Study. Int J Environ Res Public Health 12: 5846- 5861.

Astiz M, de Alaniz MJT, Marra CA (2009). The impact of simultaneous intoxication with agrochemicals on the antioxidant defense system in rat. Pesticide Biochemistry and Physiology 94(2-3): 93–99.

Atmo PC (2008). Observatoire régionale de l'environnement Poitou Charente. Les Pesticides quelques repères. Synthèse réalisée par l'Observatoire Régional de l'Environnement Poitou-Charentes en partenariat avec ATMO Poitou-Charentes à la demande du Conseil Economique et Social Régional Poitou-Charentes 1- 4p.

Attia AA, El Mazoudy HR, El-Shenawy NS (2012). Antioxidant role of propolis extract against oxidative damage of testicular tissue induced by insecticide chlorpyrifos in rats. Pesticide Biochemistry and Physiology 103:87–93.

-B-

Bagshaw SM, Uchino S, Cruz D, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, Tan I, Bouman C, Macedo E, Gibney N, Tolwani A, Oudemans-VanStraaten HM, Ronco C, Kellum JA (2009). A comparaison of observed versus estimated baseline creatinine for determination of RIFLE class in patients with acute kidney in jury. Nephrology Dialysis Transplantation 24 (9): 2739- 2744.

Références bibliographiques

Baldi I, Cordier S, Coumoul X, Elbaz A, Gamet-Payraastre L, Le Bailly P, Multigner L, Rahmani R, Spinosi J, Maele-Fabry GV (2013). Pesticides: effets sur la santé. INSERM, Institut national de la santé et de la recherche médicale, Paris 146p.

Baris D, Silverman DT, Brown LM, Swanson GM, Hayes R B, Schwartz AG, Liff JM, Schoenberg J B, Pottern LM, Greenberg RS, Stewart PA (2004). Occupation, pesticide exposure and risk of multiple myeloma. *Scand J Work Environ Health* 30(3): 215-222.

Barr DB, Angerer J (2006). Potential uses of biomonitoring data: a case study using the organophosphorus pesticides chlorpyrifos and malathion. *Environ Health Perspect* 114: 1763-1769.

Basir A, Khan A, Mustafa R, Khan MZ, Rizvi F, Mahmood F, Yousaf A (2011). Toxicopathological effects of lambda- cyhalothrin in female rabbits *Oryctolagus Cuniculus*. *Hum Exp Toxicol* 30: 591- 602.

Batsch D (2011). L'impact des pesticides sur la santé humaine. Thèse de doctorat. Université Henri Poincaré, Nancy 165p.

Baud F, Thabet H (2013). Intoxications aiguës. Springer Références en réanimation. 1^{ère} Edition Paris, Berlin, Heidelberg 30p.

Beishuizen A, Thijs LG (2003). Endotoxin and the hypothalamo- pituitary- adrenal (HPA) axis. *J Endotoxin Res* 9: 3-24.

Belhadi A, Mehenni M, Reguieg L, Yakhlef H (2016). Pratiques phytosanitaires des serristes maraichers de trois localités de l'est des Ziban et leur impact potentiel sur la santé humaine et l'environnement. *Revue Agriculture* 1 : 9 – 16.

Bettiche F (2016). Usages des produits phytosanitaires dans les cultures sous serres des Ziban (Algérie) et évaluation des conséquences environnementales possibles. Thèse de Doctorat en Sciences Agronomiques, Université Mohamed Kheider-Biskra 244p.

Bernard L, Ziad M (2013). Diagnostic, suivi biologique de l'insuffisance rénale chronique et prise en charge de l'insuffisance rénale chronique terminale revue francophone des laboratoires. *Toxicologie and Chimique* 5: 1- 4.

Références bibliographiques

Biljana A, Milos PS (2007). Unequal efficacy of pyridinium oximes in acute organophosphate poisoning. *Clin Med Res* 5:71- 82.

Blanchoud H, Farrugia F, Mouchel JM (2004). Pesticide uses and transfers in urbanized catchments. *Chemosphere* 55: 905- 913.

Blanc-Lapierre A, Bouvier G, Garrigou A, Canal-Raffin M, Raheison C, Brochard P, Baldi I(2012). Chronic central nervous system effects of pesticides: Sate-of-the-art. *Rev Epidemiol Sante Publique* 60(5): 389-400.

Blanco J, Guardia-Escote L, Mulero M, Basaure P, Biosca-Brull J, Cabre M, Colomina MT, Domingo JL, Sanchez DJ (2020). Obesogenic effects of chlorpyrifos and its metabolites during the differentiation of 3T3-L1 preadipocytes. *Food and Chemical Toxicology* <https://doi.org/10.1016/j.fct.2020.111171>.

Boland J, Koomen I, van Lidth de Jeude J, Oudejans J (2004). Les pesticides compositions, utilisation et risques. Série Agrodok No. 29, Ed Fondation Agromisa, Wageningen 11 -18p.

Bonvallot N, Canlet C, Blas-Y-Estrada F, Gautier R, Tremblay-Franco M, Chevolleau S, Cordier S, Cravedi JP (2018). Metabolome disruption of pregnant rats and their offspring resulting from repeated exposure to a pesticide mixture representative of environmental contamination in Brittany. *PLoS ONE* 13(6): e0198448.

Borges A, Scotti LV, Siqueira DR, Zanini R, Amaral F, Jurinitz DF, Wassermann GF (2007). Changes in hematological and serum biochemical values in jundi à *Rhamdia quelen* due to sub-lethal toxicity of cypermethrin. *Chemosphere* 69: 920 – 926.

Bourbia- Ait Hamlet S (2013). Evaluation de la toxicité de mixtures de pesticides sur un bioindicateur de la pollution des sols *Helix aspersa*. Thèse de doctorat en Biologie animale. Université de Badji Mokhtar, Annaba 8 p.

Bouziani M (2007). L'usage immodéré des pesticides: De graves conséquences sanitaires. *Santé Maghreb. Le guide de la médecine et de la santé* 8p.

Braquenier JB (2009). Etude de la toxicité développementale d'insecticides organophosphorés : Analyse comportementale de la souris CD1. Thèse de Doctorat en Sciences. Université de Liege 181p.

Références bibliographiques

Breitenbach M, Eckl P (2015). Introduction to oxidative stress in Biochemical and Biological Research. *Biomolecules* 5: 1169- 1177.

Brouwer A, Longnecker MP, Birnbaum LS, Cogliano J, Kostyniak P, Moore J, Schantz S, Winneke G (1999). Characterization of potential endocrine related health effects at lowdose levels of exposure to PCBs. *Environ Health Perspect* 107:639-49.

Burke RD, Tood SW, Lumsden E, Mullins RJ, Mamczarz J, Fawcett WP, Gullapali RP, Randall WR, Pereira EFR, Albuquerque EX (2017). Developmental neurotoxicity of the organophosphorus insecticide chlorpyrifos: from clinical findings to preclinical models and potential mechanisms. *J Neurochem* 142 (2): 162- 177.

Burklow TR, Yu CE, Madsen JM (2003). Industrial chemicals: terrorist weapons of opportunity. *Pediatric Annals* 32 (4): 230- 234.

Burstein M, Fine A, Atger V (1989). Rapid method for the isolation of two purified subfractions of high-density lipoproteins by differential dextran sulfate magnesium chloride precipitation. *Biochem* 71: 741- 746.

Burstein M, Scholnick HR, Morfin R (1970). Rapid method for the isolation of lipoproteins by precipitation with polyanions. *JLR* 11: 583-595.

Buyukokuroglu ME, Cemek M, Yurumez Y, Yavuz Y, Aslan A (2008). Antioxidative role of melatonin in organophosphate toxicity in rats. *Cell Biol Toxicol* 24: 151–158.

-C-

Calvet R, Barriuso E, Bedos C, Benoit P, Charnay M P, Coquet Y (2005). Les pesticides dans le sol: Conséquences agronomiques et environnementales. Edition France agricole 637 P.

Camard JP, Magdelaine C (2010). Produits phytosanitaires risques pour l'environnement de la santé : Connaissances des usages en zone non agricole. IAU ile-de-France/ORS 11p.

Canlet C, Tremblay-Franco M, Gauter R, Molina J, Métais B, Blas-Y Estrada F, Gamet-Payraastre L (2013). Specific Metabolic Fingerprint of a Dietary Exposure to a very low dose of Endosulfan. *Journal of Toxicology* <https://dx.doi.org/10.1155/2013/545802>.

Références bibliographiques

Chen HM, Lee YH, Chen RJ, Chiu HW, Wang BJ, Wang YJ (2013). The immunotoxic effects of dual exposure to PCP and TCDD. *Chem Biol Interac* 206(2): 166-174.

Chenikhar H, Djabri B, Salmi A, Taib C, Rouabhi R (2018). Hepatotoxicity induced by chlorpyrifos in Wistar rats. *Tunisian Journal of Plant Protection* 13: 23-30.

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

Chiali FZ, Merzouk H, Merzouk SA, Medjdoub A, Narce M (2013). Chronic low level metribuzin exposure induces metabolic alterations in rats. *Pesticide Biochemistry and Physiologie* 106 (1-2): 38-44.

Cochran RC (2002). Appraisal of risks from nonoccupational exposure to chlorpyrifos. *Regul Toxicol Pharmacol* 35:105–121.

Codru N, Schymara MJ, Negoita S, Rej R, Carpenter DO (2007). Diabetes in relation to serum levels of polychlorinated biphenyls and chlorinated pesticides in adult Native Americans. *Environ Health Perspect* 115 (10): 1442-7.

Colovic MB, Krstic DZ, Uscumlic GS, Vasic VM (2011). Single and simultaneous exposure of acetyl cholinesterase to diazinon: chlorpyrifos and their photodegradation products. *Pestic Biochem Phys* 100: 16- 22.

Corsini E, Sokooti M, Galli CL, Moretto A, Colosio C (2013). Pesticide induced immunotoxicity in human: a comprehensive review of the existing evidence. *Toxicology* 307: 123- 135.

Costa LG, Achner M (2014). Toxicology of Pesticides. Reference module in biomedical sciences <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-416260-0.00122-1>.

Costa LG (2006). Current issues in organophosphate toxicology. *Clin Chim Acta* 366: 1-13.

Council of European Communities (1986). Council Directive on the approximation of laws, regulations and administrative provisions of the Member States regarding the protection of animals used for experimental and other scientific purposes. *Off J Europ Com* (86/609/EEC) 358: 1- 28.

Références bibliographiques

Coupe RH, Blomquist JD (2004). Water- Soluble pesticides in finished water of community water supplies. J AWWA 96: 56- 58.

CPP (Comité de la prévention et de la précaution) (2002). Risques sanitaires liés à l'utilisation des produits phytosanitaires. Ministère de l'écologie et du développement durable. Rapport 47p.

Crisp TM, Clegg ED, Cooper RL, Wood WP, Anderson DG, Baeteke KP, Hoffmann JL, Morrow MS, Rodier DJ, Schaeffer JE, Touart LW, Zeeman MG, Patel YM (1998). Environmental endocrine disruption: An effectsassessment and analysis. Environ Health Perspect 106 (1): 11- 56.

-D-

Damien A, Bonneau J, Garcia J, Gomez D, Le Gofa D (2010). Estimation des expositions de la population générale aux insecticides : Les Organochlorés, les Organophosphorés et les pyréthrinoides. EHESP, Québec 205 : 24- 36.

Darwiche W, Gay-QueÂheillard J, Delanaud S, El Khayat El Sabbouri H, Khachfe H, Joumaa W, Bach V, Ramadan W (2018). Impact of chronic exposure to the pesticide chlorpyrifos on respiratory parameters and sleep apnea in juvenile and adult rats. PLoS ONE <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191237>.

Diop AB (1992). Mesure de l'activité cholinestérasique chez les animaux domestiques au Sénégal .Thèse docteur vétérinaire. Université cheikh antadiop de Dakar Sénégal 19-22p.

Dorman DC, Allen SL, Byczkowski JZ, Claudio L, Fisher Jr JE, Fisher JW, Harry GJ, Li AA, Makris SL, Padilla S, Sultatos LG, Mileson BE (2001). Methods of identify and characterize developmental neurotoxicity for human health risk assessment: III. Pharmaco kinetic and pharmacodynamic considerations. Environmental health perspectives 109 (1): 101-111.

Draper H, Hadley M (1990). Malondialdehyde determination as index of lipid peroxidation. Methods Enzymol 186: 421-431.

Dubus E, Barriuso R, Calevet J (2001). Sorption of Weak organic acids in soil: Clofenncet, 2-4-D and Salicylic. Chemosphere 45 : 767- 774.

Références bibliographiques

Dugney F (2010). Produits phytosanitaires risque pour l'environnement et la santé, connaissance des usages en zone non agricole. ORS. IAU 61p.

Duval M (2009). L'histoire des phytosanitaires de l'origine à 2030. Santé Sécurité au travail MSA 49, 23p.

-E-

Eaton DL, Daroff RB, Autrup H, Bridges J, Buffler P, Costa LG, Coyle J, McKhann G, Mobley WC, Nadel L, Neubert D, Schulte-Hermann R, Spencer PS (2008). Review of the Toxicology of Chlorpyrifos with an Emphasis on Human Exposure and Neurodevelopment. *Critical Reviews in Toxicology* 38 (2): 1–125.

Eddleston M (2019). Novel Clinical Toxicology and Pharmacology of Self-Poisoning. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010818-021842>.

Eddleston M, Juszczak E, Buckley NA, Senarathna L, Mohamed F, Dissanayake W, Hittarage A, Azher S, Jeganathan K, Jayamanne S, Sheriff Mh R, Warrell DA (2008). Multiple-dose activated charcoal in acute self- poisoning: a randomized controlled trial. *Lancet* 371: 579-587.

El Azzouzi E (2013). Processus Physico-chimiques d'Élimination des pesticides dans l'environnement : Cas de l'Imazéthapyr. Thèse de Doctorat. Université Mohammed V – Agdal, Rabat 108 p.

El Bakouri H (2006). Développement de nouvelles techniques de détermination des pesticides et contribution à la réduction de leur impact sur les eaux par utilisation des substances organiques naturelles. Thèse de doctorat. Université Abdelmalek Essaadi, faculté des sciences et techniques. Tanger 203 p.

El-Baz MA, El-Deek SE, Nsar AY, El-Maali EA, Abdelhafez FF, Amin AF (2015). Prenatal pesticide exposure: meconium as a biomarker and impact on fetal weight. *J Environ Anal Toxicol* 5 (268). Doi:10.4172/2161-0525.1000268.

El-Demerdash MF, Nasr MH (2014). Antioxidant effect of selenium on lipid peroxidation, hyperlipidemia and biochemical parameters in rats exposed to diazinon. *Journl Trace Elem Med Biol* 28: 89-93.

Références bibliographiques

El-Demerdash FM (2011). Lipid peroxidation, oxidative stress and acetylcholinesterase in rat brain exposed to organophosphate and pyrethroid insecticides. *Food and Chemical Toxicology* 49:1346–1352.

El-Demerdash FM, Yousef MI, Kedwany FS, Baghdadi HH (2004). Role of alfatochopherol and betacarotene in ameliorating the fenvalerate-induced changes in oxidative stress, hemato-biochemical parameters and semen quality of male rats. *J Environ Sci Health B*. 39: 443-459.

El-Demerdash F M (2004). Antioxidant effect of vitamin E and selenium on lipid peroxidation, enzyme activities and biochemical parameters in rats exposed to aluminium. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 18: 113-121.

Ellman G (1959). Tissue sulfhydryl groups. *Arch Biochem Biophys* 82: 70–77.

El Missiry MA, Othman AI (1993). Influence of lannate on biochemical and hematological parameters in old rats. *J Egypt Ger Soc Zool* 11: 219-229.

El-Nahhal Y, Lubbad R, Al-Agha MR (2020). Toxicity evaluation of chlorpyrifos and diuron below maximum residue limits in rabbits. *Toxicology and Environmental Health Sciences* <https://doi.org/10.1007/s13530-020-00015-z>.

El-Sayed M, El-Damaty A, Farrag AH, Rowayshed G, Fahmy HM (2012). Biochemical and Histopathological effects of systemic pesticides on some Functional organs of male Albino Rats. *Journal of Applied Sciences Research* 8 (11): 5459- 5469.

El Sharkawy EE, Yahia D, El-Nisr NA (2013). Sub-chronic exposure to chlorpyrifos induces hematological, metabolic disorders and oxidative stress in rat: Attenuation by glutathione. *Environmental Toxicology and Pharmacology* 35: 218–227.

Eraslan G, Bilgili A, Essiz D, Akdogan M, Sahindokuyucu F (2007). The effects of deltamethrin on some serum biochemical parameters in mice. *Pesticide Biochemistry and Physiology* 87 (2): 123-130.

Eronat K, Sagir D (2020). Protective effects of curcumin and *Ganoderma lucidum* on hippocampal damage caused by the organophosphate insecticide chlorpyrifos in the developing rat brain: Stereological, histopathological and immunohistochemical study. *Acta Histochemica* <https://doi.org/10.1016/j.acthis.2020.151621>.

Références bibliographiques

-F-

FAOSTAT en ligne. 2016 ; Disponible sur : <http://faostat.fao.org/>.

Feig DI, Mazzali M, Kang DH, Nakagawa T, Price K, Kannelis J, Johnson RJ (2006). Serum uric acid: a risk factor and a target for treatment? *Journal of the American Society of Nephrology* 17: 69-73.

Filiz D, Fatma GU, Dilek D, Yusuf K (2011). Subacute chlorpyrifos-induced oxidative stress in rat erythrocytes and the protective effects of catechin and quercetin. *Pesticide Biochemistry and Physiology* 99:77–81.

Frayn KN (2005). Obesity and Metabolic disease: is adipose tissue the culprit. *Proceedings of the Nutrition Society* 7- 13p.

-G-

Garcia FP, Ascencio SYC, Oyarzun JCG, Hernandez AC, Alavarado PV (2012). Pesticides: classification, uses and toxicity. Mesasures of exposure and genotoxic risks. *J Res Environ Sci Toxicol* 1 (11): 279-293.

Garcia-Molina V, Aguilera J, Gil A, Sdnchez-Pozo A (1996). Changes In Plasma Lipoproteins and Liver Lipids in Neonatal Rats. *Comp Biochem Physiol* 113(4): 789-793.

Garg DP, Bansal AK, Malhotra A, Kiran R, Dhawan DK (2009). Methomyl induced Hematological and Biochemical alterations protection by vitamin E. *Pesticide Biochemistry and Physiology* 93 (3): 127- 132.

Garrigou A, Laurentb C, Berthet A, Colosiod C, Jase N, Daubas-Letourneuxf V, Jackson Filhog JM, Jouzelh JN, Samueli O, Baldia I, Lebaillyj P, Galeya L, Goutillea F, Judona N (2020). Critical review of the role of PPE in the prevention of risks related to agricultural pesticide use. *Safety Science* <https://doi.org/10.1016/j.ssci.2019.104527>.

Gascon M, Morales E, Sunyer J, Vrijheid M (2013). Effects of persistent organic pollutants on the developing respiratory and immune systems: a systematic review. *Environment international* 52: 51-65.

Références bibliographiques

Gaylord A, Osborne G, Ghassabian A, Malits J, Attina T, Trasande L (2019). Trends in neurodevelopmental disability burden due to early life chemical exposure in the USA from 2001 to 2016: a population-based disease burden and cost analysis. *Mol Cell Endocrinol* <https://doi.org/10.1016/j.mce.2019.110666>.

George H, Caroline A, Michel V (2015). Mécanismes impliqués dans la néphrotoxicité. *Biochimistes Cliniques* 42 (3): 29- 35.

Ghorzi H, Merzouk H, Houcine L, Merzouk SA (2017). Long term biochemical changes in offspring of rats fed diet containing alpha-cypermethrin. *Pesticides, Biochemistry and Pyhsiologie* 142: 133-140.

Gingrich J, Ticiani E, Veiga-Lopez A (2020). Placenta Disrupted: Endocrine Disrupting Chemicals and Pregnancy. *Trends in Endocrinology and Metabolism* <https://doi.org/10.1016/J.tem.2020.03.003>.

Goel A, Dani V, Dhawan DK (2007). Zinc mediates normalization of hepatic drug metabolizing enzymes in chlorpyrifos-induced toxicity. *Toxicology Letters* 169:26–33.

Goel A, Dani V, Dhawan DK (2006). Role of zinc in mitigating the toxic effects of chlorpyrifos on haematological alterations and electron microscopic observations in rat blood. *Bio Metals* 19: 483–492.

Goel A, Dani V, Dhawan DK (2005). Protective effects of zinc on lipid peroxidation, antioxidant enzymes and hepatic histoarchitecture in chlorpyrifos-induced toxicity. *Chemico-Biological Interactions* 156:131–140.

Goel A, Chauhan DP, Dhawan DK (2000). Protective effects of zinc in chlorpyrifos induced hepatotoxicity: a biochemical and trace elemental study. *Biological trace element research* 74: 171–183.

González-Alzaga B, Lacasana M, Aguilar-Garduno C, Rodriguez-Barranco M, Ballester F, Rebagliato M, Hernandez AF (2013). A systematic review of neurodevelopmental effects of prenatal and postnatal organophosphate pesticide exposure. *Toxicol Lett* 230 (2): 104- 21.

Gornal AG, Bardawill CJ, David MM (1949). Determination of serum proteins by means of the biuret reaction. *J Biol Chem* 177: 751- 66.

Références bibliographiques

Gouzy A, Farret R, Gall AC (2005). Détermination des pesticides à surveiller dans le compartiment aérien: approche par hiérarchisation, Rapport INERIS, DRC-05-45936-95-AGo, Verneuil en Halatte 144p.

Greenop KR, Peters S, Baily HD, Fritch E, Attia J, Scott RJ, Glass DC, De Klerk NH, Alvaro F, Armstong BK, Milne E (2013). Exposure to pesticides and the risk of childhood brain tumors. *Cancer Causes Control* 24 (7): 1269-1278.

Guardia-Escote L, Basaure P, Biosca-Brull J, Cabré M, Blanco J, Pérez-Fernandez C, Sánchez-Santed F, Domingo JL, Colomina MT (2019). APOE genotype and postnatal chlorpyrifos exposure modulate gut microbiota and cerebral short-chain fatty acids in preweaning mice. *Food and Chemical Toxicology* [https://doi.org/10.1016/ J. fct.2019.110872](https://doi.org/10.1016/j.fct.2019.110872).

Gultekin F, Delibas N, Yasar S, Kilinc I (2001). In vivo changes in antioxidant systems and protective role of melatonin and a combination of vitamin C and vitamin E on oxidative damage in erythrocytes induced by chlorpyrifos –ethyl in rats. *Arch Toxicol* 75:88-96.

Gunnell D, Eddleston M, Philips MR, Konradsen F (2007). The global distribution of fatal pesticide self-poisoning: systematic review. *BMC Public Health* 7(1): 357-371.

Gupta S, Garg GR, Bharal N, Mediratta PK, Banerjee BD, Sharma KK (2009). Reversal of propoxur-induced impairment of step-down passive avoidance, transfer latency and oxidative stress by piracetam and ascorbic acid in rats. *Environmental Toxicology and Pharmacology* 28: 403- 408.

-H-

Hakeem KR, Mahmood I, Imadi SR, Shazadi K, Gul A (2016). *Plant, soil and Microbes: Implication in crop science Effects of pesticides on environment, volume1.*, Ed. Springer international publishing, Switzerland 253p.

Hamza RZ, Diab AA, El Sayed AA (2014). Hyperglycemic effect of chlorpyrifos, Profenofos and possible ameliorative role of propolis and ginseng. *Sci Agric* 1(1): 9-14.

Hancock D B, Martin ER, Mayhew GM, Stajich JM, Jewett R, Stacy MA, Scott BL, Vance J M, Scott WK (2008). Pesticide exposure and risk of Parkinson's disease: a family-based case-control study. *BMC Neurol* 8(6). doi: 10.1186/1471-2377-8-6.

Références bibliographiques

Hardell L, Eriksson M, Nordstrom M (2002). Exposure to pesticides as risk factor for non-Hodgkin's lymphoma and hairy cell leukemia: pooled analysis of two Swedish case-control studies. *Leuk Lymphoma* 43(5): 1043-1049.

Harley KG, Huen K, Schall RA, Holland NT, Bradman A, Barr DB, Eskenazi B (2011). Association of organophosphate pesticide exposure and paraoxonase with birth outcome in Mexican-American women. *PLoS One* 6 (8), e 23923.

Hawkey A, Pippena E, Whitea H, Kima H, Greengrovea E, Kenoua B, Hollowaya Z, Levina ED (2020). Gestational and perinatal exposure to diazinon causes long-lasting neurobehavioral consequences in the rat. *Toxicology* [https:// doi.org/ 10.1016 /j.tox. 2020. 152327](https://doi.org/10.1016/j.tox.2020.152327).

Hernández AF, Lacasaña M, Gil F, Rodríguez-Barranco M, Plaa A, López-Guarnido O (2013). Evaluation of pesticide-induced oxidative stress from a gene–environment interaction perspective. *Toxicology* 307: 95– 102.

Houcine L, Merzouk H, Merzouk SA, Ghorzi H, Youbi M, Narce M (2016). The effects of alpha-cypermethrin exposure on biochemical and redox parameters in pregnant rats and their newborns. *Pesticide Biochemistry and Physiology* 134: 49-54.

Houjuan X, Shu L, Zhilei W, Xuejiao G, Shiwen X, Xiaolong W (2012). Histopathological changes and antioxidant response in brain and kidney of common carp exposed to atrazine and chlorpyrifos. *Chemosphere* 88 (4): 377-383.

Huen K, Bradman A, Harley K, Yousefi P, Boyd-Barr D, Eskenazy B, Holland N (2012). Organophosphate pesticide levels in blood and urine of women and newborns living in an agricultural community. *Environ Res* 117: 8-16.

Hurley PM, Hill RN, Whiting RJ (1998). Mode of carcinogenic action of pesticides inducing thyroid follicular cell tumours in rodents. *Environ Health Perspect* 106(8) : 437-445.

-I-

INERIS (2006). Données technico-économiques sur les substances chimiques en France, Chlorpyrifos (Chlorpyrifos-Ethyl). Responsable de Programme. JM Brignon. <https://www.ineris.fr/substances/fr/>.

Références bibliographiques

INSERM (2013). Pesticides, effets sur la santé [« Pesticide Health Effets »]. Collective Expertise collection, INSERM, Paris <http://www.inserm.fr/actualites/rubriques/actualites-societe/pesticides-effets-sur-lasante-une-expertise-collective-de-l-inserm>.

-J-

Jacota SK, Dani HM (1982). A new calorimetric technique for the estimation of vitamin C using Folin phenol reagent. *Anal Biochem* 127: 178–182.

Jajoo M, Saxena S, Pandey M (2010). Transplacentally acquired organophosphorus poisoning in a newborn: case report. *Ann Trop Pediatr* 30: 137–139.

Jalady AM, Dorandeu F (2013). Interest of the cholinesterase assay during organophosphate poisonings. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* 32: 856-862.

Johnson TN (2003). The development of drug metabolizing enzymes and their influence on the susceptibility to adverse drug reactions in children. *Toxicology* 192: 37-48.

Jokanovic M, Stojiljkovic MP (2006). Current understanding of the application of pyridinium oximes as cholinesterase reactivators in treatment of organophosphate poisoning. *European Journal of Pharmacology* 533: 10-17.

Joshi R, Rajini PS (2012). Hyperglycemic and stressogenic effects of monocrotophos in rats: evidence for the involvement of acetylcholinesterase inhibition. *Exp Toxicol Pathol* 64: 115-120.

Joshi R, Rajini PS (2009). Reversible hyperglycemia in rats following acute exposure to acephate, an organophosphorus insecticide: role of gluconeogenesis. *Toxicol* 257:40-45.

Jurewicz J, Hanke W, Johansson C, Lundqvist C, Ceccatelli S, Van den Hazel P, Saunders M, Zetterstrom R (2006). Adverse health effects of children's exposure to pesticides: what do we really know and that can be done about it. *Acta Paediatrica* 95 (453): 71-80.

-K-

Kalender S, Ogutcu A, Uzunhisarcikli M, Acikgoz F, Durak D, Ulusoy Y, Kalender Y (2005). Diazinon-induced hepatotoxicity and protective effect of vitamin E on some biochemical indices and ultrastructural changes. *Toxicology* 211(3): 197-206.

Références bibliographiques

Kamboj SS, Kumar V, Kamboj A, Sandhir R (2008). Mitochondrial oxidative stress and dysfunction in rat brain induced by carbofuran. *Cell Mol Neurobiol* 28: 961-969.

Karami-Mohajeri S, Abdollahi M (2011). Toxic influence of organophosphate, carbamate, and organochlorine pesticides on cellular metabolism of lipids, proteins, and carbohydrates: a systematic review. *Hum Exp Toxicol* 30: 1119-1140.

Karant S, Liu J, Mirajkar N, Pope C (2006). Effects of acute chlorpyrifos exposure on in vivo acetylcholine accumulation in rat striatum. *Toxicology and Applied Pharmacology* 216(1):150-6.

Karaoz E, Gultekin F, Akdogan M, Oncu M, Gokcimen A (2002). Protective role of melatonin and a combination of vitamin C and vitamin E on lung toxicity induced by chlorpyrifos-ethyl in rats. *Exp Toxic Pathol* 54: 97–108.

Karasali H, Maragou N (2016). Pesticides and Herbicides: Types of Pesticide. *Encyclopedia of food and health*. <https://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-384947-2.00535-3>.

Kass L, Gomez AL, Altamirano GA (2020). Relationship between agrochemical compounds and mammary gland development and breast cancer. *Molecular and Cellular Endocrinology* <https://doi.org/10.1016/j.mce.2020.110789>.

Khan MS, Kour G (2007). Subacute oral toxicity of chlorpyrifos and protective effect of green tea extract. *Pestic Biochem Physiol* 89: 118-23.

Khani S, Tayek JA (2001). Cortisol increases gluconeogenesis in humans: its role in the metabolic syndrome. *Clin Sci* 101: 739-747.

Kim KH, Kabir E, Jahan SA (2017). Exposure to pesticides and the associated human health effects. *Science of the Total Environment* 575: 525-535.

Kioukia-Fougia N, Antoniou K, Bekris S, Liapi C, Christofidis I, Papadopoulou-Daifoti Z (2002). The effects of stress exposure on the hypothalamic–pituitary–adrenal axis, thymus, thyroid hormones and glucose levels. *Progress in Neuro -Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 26(5):823– 830.

Références bibliographiques

Köhler H R, Triebkorn R (2013). Wildlife ecotoxicology of pesticides: can we track effects to the population level and beyond? *Science* 341: 759-765.

Kouzayha A (2011). Développement des méthodes analytiques pour la détection et la quantification de traces des HAP et de pesticides dans l'eau : Application à l'évaluation de la qualité des eaux libanaises. Thèse de Doctorat en Chimie Analytique et Environnement. Université de Bordeaux 1. 211p.

Ksheerasagar RL, Kaliwal BB (2006). Histological and biochemical changes in the liver of albino mice on exposure to insecticide, carbosulfan. *Caspian Journal of Environmental Sciences* 4(1): 67-70.

Kurutas EB, Doran F, Ciralik H (2006). The effect of endosulfan on lactic dehydrogenase enzyme system in liver of musculus: a histochemical study. *Eur J Gen Med* 3: 148-51.

Kwong TC (2002). Organophosphate pesticides: biochemistry and clinical toxicology. *Therapeutic drug monitoring* 24 (1):144-149.

-L-

Lacasana M, López-Flores I, Rodríguez-Barranco M, Aguilar-Garduño C, Blanco-Muñoz J, Pérez-Méndez O, Gamboa R, Gonzalez-Alzaga B, Bassol S, Cebrian ME (2010). Between organophosphate pesticide exposure and PON1 activity on thyroid function. *Toxicol Appl Pharmacol* 249:16–24.

Langin D (2000). Millennium fat-cell lipolysis reveals unsuspected novel tracks. *Horm Metab Res* 11(12): 443-452.

Lasram MM, Bini Dhouib I, Annabi A, El Fazaa S, Gharbi N (2014). A review on the molecular mechanisms involved in insulin resistance induced by organophosphorus pesticides. *Toxicology* 322: 1–13.

Lasram MM, Annabi AB, Elj NE, Selmi S, Kamoun A, El-Fazaa S, Gharbi N (2009). Metabolic disorders of acute exposure to Malathion in adult Wistar rats. *Journal of Hazardous Materials* 163:1052–1055.

Références bibliographiques

Lassiter TL, Brimijoin S (2008). Rats gain excess weight after developmental exposure to the organophosphorothionate pesticide, chlorpyrifos. *Neurotoxicology and Teratology* 30: 125–130.

Laurent E (2008). Matériaux mésomorphes à empreinte moléculaire pour le développement d'un capteur de pesticides .Thèse de Doctorat de l'université de Toulouse 18-19p.

Levine RL, Garland D, Oliver CN, Amici A, Climent I, Lenz AG, Ahn BW, Shaltiel S, Stadtman ER (1990). Determination of carbonyl content in oxidatively modified proteins. *Methods Enzymol.* 186: 464-478.

Licata C, Liu L, Mole D, Thorp J, Chaud R, Chaulagain S (2019). Social and cultural factors leadings to suicide attempt via organophosphate poisoning in Nepal. *Case Rep Psychiatry* <https://doi.org/10.1155/2019/7681309>.

Liu J, Parsons L, Pope C (2013). Comparative effects of parathion and chlorpyrifos on extracellular endocannabinoid levels in rat hippocampus: influence on cholinergic toxicity. *Toxicol Appl Pharmacol* 272(3): 608-615.

Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ (1951). Protein measurement with folin phenol reagent. *J Biol Chem* 193: 265–275.

Loyant L (2017). Neurotoxicité développementale du chlorpyrifos via le système endocannabinoïde : effets comportementaux chez le rat. Thèse pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire. Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse 112p.

-M-

Ma P, Wu Y, Zeng Q, Gan Y, Chen J, Ye X, Yang X (2013). Oxidative damage induced by chlorpyrifos in the hepatic and renal tissue of Kunming mice and the antioxidant role of vitamin E. *Food and Chemical Toxicology* 58: 177–183.

Ma T, Chambers JE (1994). Kinetic parameters of desulfuration and dearylation of parathion and chlorpyrifos by rat liver microsomes. *Food Chem Toxicol.* 32(8):763-767.

MAAPRAT (2012). Ecophyto 2018. Réduire et améliorer l'utilisation des phytos moins, c'est mieux guide de bonnes pratiques phytosanitaires Entretien des espaces verts et voiries 44p.

Références bibliographiques

- Mackowiak C (2009). Le déclin de l'abeille domestique, *Apis mellifera* en France. Thèse doctorat en Pharmacie. Université Henri-Poincaré - Nancy 155 p.
- Makrides C, Koukouvas M, Achillews G, Tsikkos S, Vounou E, Symeonides M, Christodoulides P, Ioannides M (2005). Methomyl-induced severe acute pancreatitis: possible etiological association. *Journal of Pancreas* 6(2): 166-171.
- Mangas I, Estevez J, Vilanova E, Costa-Fançã TC (2017). New insights on molecular interactions of organophosphorus pesticides with esterases. *Toxicology* 376: 30-43.
- Mansour SA, Mossa AH (2011). Adverse effects of exposure to low doses of chlorpyrifos in lactating rats. *Toxicology and Industrial Health* 27(3): 213–224.
- Mansour SA, Mossa AH (2010). Oxidative damage, biochemical and histopathological alterations in rats exposed to chlorpyrifos and the antioxidant role of zinc. *Pesticide Biochemistry and Physiology* 96: 14–23.
- Mansour SA, Mossa AH (2009). Lipid peroxidation and oxidative stress in rat erythrocytes induced by chlorpyrifos and the protective effect of Zinc. *Pesticide Biochemistry and Physiology* 93: 34–39.
- Mashesh T, Menon VP (2004). Quercetin alleviates oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rats. *Phytotherapy Research* 18: 123-127.
- Matozzo V, Tomei A, Marin MG (2005). Acetylcholinesterase as a biomarker of exposure to neurotoxic compounds in the clam *Tapes philippinarum* from the lagoon of Venice. *Mar Pollut Bull* 50: 1686-1693.
- Mattsson JL, Jacques P J, Maurissen J, Nolan RJ, Brzak KA (2000). Lack of Differential Sensitivity to Cholinesterase Inhibition in Fetuses and Neonates Compared to Dams Treated Perinatally with Chlorpyrifos. *Toxicological Sciences* 53:438–446.
- McCollister SB, Kociba RJ, Humiston GG, McCollister DD, Gehring PG (1974). Studies of the acute and long-term oral toxicity of chlorpyrifos. *Food Cosmet Toxicol* 12: 45-61.
- Meggs WJ, Brewer KL (2007). Weight gain associated with chronic exposure to chlorpyrifos in rats. *J Med Toxicol* 3 (3): 89-93.

Références bibliographiques

- Mevlüt SU (2013). Chlorpyrifos-induced changes in oxidant/antioxidant status and haematological parameters of *Cyprinus carpio*: Ameliorative effect of lycopene. *Chemosphere* 90: 2059–2064.
- Mew FJ, Padmanathan P, Konradsen F, Eddleston M, Chang S, Phillips MR, Gunnell D (2017). The global burden of fatal self-poisoning with pesticides 2006-15: systematic review. *J Affect Disord* 219: 93-104.
- Michel F, Bonnefont-Rousselot D, Mas E, Draï J, Therond P (2008). Biomarkers of lipid peroxidation: analytical aspects. *Annales Biologie Clinique* 66: 605-620.
- Mills PK, Yang R (2003). Prostate cancer risk in California farm workers. *J Occup Environ Med* 45(3): 249-258.
- Mohamed M, Abdellatif MD, Sabar A, Elglammal MD (2003). Sodium fluoride ion and renal function after prolonged sevoflurane or isoflurane anaesthesia. *BJA British Journal of Anaesthesia* 19 :78-83.
- Mossa ATH, Heikal TM, Omara EAZ (2014). Liver damage associated with exposure to aspirin and diazinon in male rats and the ameliorative effect of selenium. *Biomed Aging* 40:23-26.
- Mossa AH, Abbassy M (2012). Adverse Hematological and Biochemical effects of certain formulated insecticides in male rats. *Research Journal of Environmental Toxicology* 6: 160-168.
- Mostafalou S, Abdollahi M (2018). The link of organophosphorus pesticides with neurodegenerative and neurodevelopmental diseases based on evidence and mechanisms. *Toxicology* 409: 44–52.
- Mostafalou S, Abdollahi M (2013). Pesticides and human chronic diseases: Evidences, mechanisms, and perspectives. *Toxicology and Applied Pharmacology* 268: 157–177.
- Moussaoui KM, Boussahe R, Tchoulak Y, Haouchine O, Benmami M, Dalachi AN (2001). Utilisation, évaluation et impacts des pesticides en Algérie. *Ecole Nationale Polytechnique* 78 :105-118.

Références bibliographiques

Mughal B, Fini J, Demeneix B (2018). Thyroid- disrupting chemicals and brain development: an update. *Endocrine Connections* 7(4): 160-186.

Multigner L (2005). Effets retardés des pesticides sur la santé humaine, *Environnement, Risques & Santé*, vol. 4 No.3, Université de Rennes 44p.

Mustafa C, Ahmet B, Mehmet EB, Fatih A, Lacine T (2009). Protective roles of vitamin E (α-tocopherol), selenium and vitamin E plus selenium in organophosphate toxicity in vivo: A comparative study. *Pesticide Biochemistry and Physiology* 96: 113–118.

-N-

Narra MR, Rajender K, Reddy RR, Rao JV, Begum G (2015). The role of vitamin C as antioxidant in protection of biochemical and haematological stress induced by chlorpyrifos in freshwater fish *Clarias batrachus*. *Chemosphere* 132: 172–178.

Nisar NA, Sultana MA, Raina R, Waiz HA, Baba NA, Ahmed I, Zargar FA (2013). Experimental Studies on the effect of Chlorpyrifos and Lead Acetate on Biochemical parameters in Wistar Rats with Special Reference to Ameliorative Effect of Vitamin C. *Proc Natl Acad Sci., India, Sect B Biol Sci.* DOI 10.1007/s40011-013-0237-z.

Nourooz-Zadeh J, Tajaddini –Sarmadi J, MC Carthy S (1996). Elevated levels of authentic plasma hydroperoxides in NIDDM. *Diabetes* 44: 1768-1774.

-O-

Ogut S, Gultekin F, Kisioglu AN, Kucukoner E (2011). Oxidative stress in the blood of farm workers following intensive pesticide exposure. *Toxicol Ind Health* 27(9):820-825.

Ogutcu A, Suludere Z, Kalender Y (2008). Dichlorvos-induced Hepatotoxicity in rats and the protective effects of vitamins C and E. *Environ Toxicol Pharmacol* 26: 355-361.

Ojha A, Yaduvanshi S K, Srivastava N (2012). Effect of combined exposure of commonly used organophosphate pesticides on lipid peroxidation and antioxidant enzymes in rat tissues. *Pesticide Biochemistry and Physiology* 99(2): 148–156.

OMS (2009). Specifications and evaluations of public health pesticides, Alpha-cypermethrin 67p.

Références bibliographiques

Orabi SH, Elbially BE, Shawky SM (2013). Ameliorating and Hypoglycemic effects of Zinc against Acute Hepatotoxic Effect of chlorpyrifos. *Global Veterinaria* 10 (4): 439-446.

Oruc E (2012). Oxidative stress responses and recovery patterns in the liver of *Oreochromis niloticus* exposed of Chlorpyrifos-Ethyl. *Bul Environ Contam Toxicol* 88: 678-684.

Oulhote Y, Bouchard MF (2013). Urinary metabolites of organophosphate and pyrethrinoides pesticides and behavioral problems in Canadian children. *Environ Health Perspect* 121: 1378-1384.

-P-

Pareek A, Godavarthi A, Issarani R, Prakash Nagori B (2013). Antioxidant and Hepatoprotective activity of *Fagonia Schweinfurthii* (Hadidi) Hadidi extract in carbon tetrachloride induced Hepatotoxicity in HePG2 cell line and rats. *Journal of Ethnopharmacology* 150 (3): 973-981.

Perera F, Herbstman J (2011). Prenatal environmental exposures, epigenetics, and disease. *Reproductive Toxicology* 31:363–373.

Perez-Fernandez C, Morales M, Guardia-Escote L, Garrido-Cardenas JA, Colomina MT, Gimenez E, Sanchez-Santed F (2019). Long-term effects of lowdoses of Chlorpyrifos exposure at the preweaning developmental stage: a locomotor, pharmacological, brain gene expression and gut microbiome analysis. *Food Chem Toxicol* [https:// doi.org /10. 1016/ j.fct.2019.110865](https://doi.org/10.1016/j.fct.2019.110865).

Peris-Sampedro F, Basaure P, Reverte I, Cabré M, Domingo JL, Colomina MT (2015). Chronic exposure to chlorpyrifos triggered body weight increase and memory impairment depending on human apoE polymorphisms in a targeted replacement mouse model. *Physiology & Behavior* 144: 37–45.

Poet TS, Wu H, Kousba AA, Timchalk C (2003). In vitro rat hepatic and intestinal metabolism of the organophosphate pesticides chlorpyrifos and diazinon. *Toxicol Sci* 72: 193-200.

Pollard TD, Earnshaw WC (2004). *Biologie Cellulaire*. Elsevier Science USA 853p.

Références bibliographiques

Pope C, Karanth S, Liu J (2005). Pharmacology and Toxicology of cholinesterase inhibitors: Uses and misuses of a common mechanism of action. *Environ Toxicol Pharmacol* 19(3): 433-446.

Possamai FP, Fortunato JJ, Feier G, Agostinho FR, Quevedo D, Wilhelm-Filho D, Dal-Pizzol F (2007). Oxidative stress after acute and sub-chronic Malathion intoxication in Wistar Rats. *Environ Toxicol Pharmacol* 23: 198-204.

-Q-

Quistad GB, Liang SN, Fisher HJ, Nomura DK, Casida JE (2006). Eash lipase has a unique sensitivity profile for organophosphorus inhibitors. *Toxicol Sci* 91: 166-172.

Qureshi S, Nawaz A, Udani S, Azmi B (2009). Hypoglycemic and Hypolipidemic activities of *Rauwolfia serpentine* in alloxan-induced diabetic rats. *International Journal of Pharmacology* 5: 323-326.

-R-

Rahimi R, Abdollahi M (2007). A review on mechanisms involved in hyperglycemia induced by organophosphorus insecticides. *Pest Biochem Physiol* 88: 115-121.

Rai DK, Rai PK, Gupta A, Geeta W, Bechan S (2009). Cartap and carbofuran induced alterations in serum lipid profile of Wistar rats. *Indian Journal of Clinical Biochemistry* 24: 198-201.

Ranjbar A, Solhib H, Jalali Mashayekhib F, Susanabdib A, Rezaiec A, Abdollahid M (2005). Oxidative stress in acute human poisoning with organophosphorus insecticides; a case control study. *Environmental Toxicology and Pharmacology* 20:88-91.

Raszewski G, Lemieszek MK, Lukawski K, Juszczek M, Rzeski W (2015). Chlorpyrifos and cypermethrin induce apoptosis in Human Blastoma cell in SH-SY5Y. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* 116(2): 158-167.

Rathelot J, Julien R, Canioni P, Coetolu C, Sarda L (1975). Studies on the effect of bile salt and colipase on enzymatic lipolysis. Improved method for the determination of pancreatic lipase and colipase. *Biochimie* 57: 1117-1122.

Références bibliographiques

Rauh VA, Garcia WE, Whyatt RM, Horton MK, Barr DB, Louis ED (2015). Prenatal exposure to the organophosphate pesticide chlorpyrifos and childhood tremor. *Neurotoxicology* 51:80-6.

Repetto M, Repetto J, Semprine A (2012). Boveris lipid peroxidation. Chemical Mechanism, Biological Implications and Analytical Determination In: Catala A (Ed). *Lipid Peroxidation* Intech: New Delhi 28p.

Rezg R, Mornagui B, Kamoun A, El-Fazaa S, Gharbi N (2007). Effect of subchronic exposure to Malathion on metabolic parameters in the rat. *C R Biologies* 330:143-147.

Ritz P, Salle A, Couet C (2007). How can we explain weight stability following weight loss? *Revue Obésité* 1: 72-78.

Roberts DM, Karunarathna A, Buckley N, Manuweera G, Rezvi Sheriff MH, Eddleston M (2003). Influence of pesticide regulation on acute poisoning death in Sri Lanka. *Bull World Health Organ* 81:789-798.

Rock KD, Patisaul HB (2018). Environmental mechanisms of neurodevelopmental toxicity. *Curr Environ Health Rep* 5: 145–157.

-S-

Samuel O, Saint-Laurent L (2006). Profil toxicologique du 2,4-D et risques à la santé associés à l'utilisation de l'herbicide en milieu urbain. Centre de Toxicologie du Québec, Institut National de Santé Publique du Québec, Sainte-Foy 54p.

Sandoval L, Rosca A, Oniga A, Zambrano A, Ramos JJ, González MC, Liste L, Motas M (2019). Effects of chlorpyrifos on cell death and cellular phenotypic specification of human neural stem cells. *Science of the Total Environment* 683: 445–454.

Sanghi R, Pillai MKK, Jaylekshmi Nair A (2003). Organochlorine and organophosphorus pesticide residues in breast milk from Bhopal, Madhya Pradesh, India. *Human and Experimental Toxicology* 22: 73-76.

Saoudi M, Messarah M, Boumendjel A, Jamoussi K, El Feki A (2011). Protective effects of vitamin C against haematological and biochemical toxicity induced by deltamethrin in male Wistar rats. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 74: 1765-1769.

Références bibliographiques

Sargis RM (2014). The hijacking of cellular signaling and the diabetes epidemic: mechanisms of environmental disruption of insulin action and glucose homeostasis. *Diabetes Metab* 28: 13-24.

Saulsbury MD, Heyliger SO, Wang K, Johnson DJ (2009). Chlorpyrifos induces oxidative stress in oligodendrocyte progenitor cells. *Toxicology* 259: 1–9.

Saulsbury MD, Heyliger SO, Wang K, Round D (2008). Characterization of chlorpyrifos induced apoptosis in placental cells. *Toxicol* 244 (2-3): 98-110.

Saunders M (2012). Chlorpyrifos and neurodevelopmental effects: a literature review and expert elicitation on research and policy. *Environ Health* 11: 1-5.

Saunders M, Fox DJ, Salisbury C, Stokes V, Palmer AM, Preece AW (2004). Placental Transfer and Fetal Uptake of pesticides. *Toxicology and applied pharmacology* 197(3): 341.

Sawicki K, Czajka M, Matysiak –Kucharek M, Kruszewski M, Skawinski W, Brzoska K, Kapka-Skrzypczak L (2018). Chlorpyrifos stimulates expression of vitamins D₃ receptor in skin cells irradiated with UVB. *Pesticide Biochemistry and Physiology* 154: 17-22.

Sbartai I, Berrebbah H, Rouabhi R, Sbartai H, Djebbar MR (2012). Induction of oxidative stress in a fresh water ciliated microorganism *Paramecium sp.*, after treatment with Indoxacarb. *BIAIJ* 6: 304-311.

Schiner SE, Linford NJ, Martin GM, Treuting P, Ogburn CE, Emond M, Coskun PE, Ladiges W, Wolf N, Remnen HV, Wallace DC, Rabinovitch PS (2005). Targeted to mitochondria extension of Murine Life-Span by Overexpression of Catalase. *Science* 308: 1909-1911.

Sebih S (2008). Transport du cuivre à travers un sol : étude des principaux paramètres physico-chimiques et mécanisme en vue d'une modélisation. Thèse de magister. Ecole National polytechnique, Alger, Algérie 20p.

Serratrice G, Verschueren A (2005). Système nerveux autonome. *EMC-Neurologie* 2:55-80.

Shalaby MA, El Zorba HY, Ziada RM (2010). Reproductive toxicity of methomyl insecticide in male rats and protective effect of folic acid. *Food and Chemical Toxicology* 48: 3221-3226.

Références bibliographiques

Shalby EM (2006). Comparative Hematological and Hepatorenal toxicity of IGR, Lufenuron and profenofos insecticide on albino rats. *J Egypt Soc Toxicol* 34: 85-98.

Shanfeng LN, Hong Z (2013). Influences of chlorpyrifos on antioxidant enzyme activities of *Nilaparvatalugens*. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 98: 187–190.

Sharma E, Mustafa M, Pathak, R, Guleria K, Ahmed RS, Vaid NB, Banerjee BD (2012). A case control study of gene environmental interaction in fetal growth restriction with special reference to organochlorine pesticides. *Eur J Obst Gynecol Reprod Biol* 161: 163–169.

Shen WJ, Liang Y, Wang J, Harada K, Patel S, Michie SA, Osuga JI, Ishibashi S, Kraemer FB (2007). Regulation of hormone-sensitive lipase in islets. *Diabetes Research and Clinical Practice* 75: 14-26.

Siddharth M, Data S, Mustafa M, Banerjee BD, kalra OP, Triphati AK (2012). Etude des concentrations de pesticides organochlorés chez les patients atteints de néphropathie chronique : association avec le taux de filtration glomérulaire estimé le SO. *J Biochem Mol Toxicol* 26: 241-247.

Simmons JE, Yang RS, Berman E (1995). Evaluation of the nephrotoxicity of complex mixtures containing organics and metals: advantages and disadvantages of the use of real-world complex mixtures. *Environ Health Prespect* 103: 67-71.

Singh V, Panwar R (2014). In vivo antioxidative and neuroprotective effect of 4-Allyl-2-methoxyphenol against chlorpyrifos-induced neurotoxicity in rat brain. *Mol Cell Biochem* 388: 61-74.

Singh M, Sandhir R, Kiran R (2010). Oxidative stress induced by atrazine in rat erythrocytes: mitigating effect of vitamin E. *Toxicol Mech Methods* 20: 119–126.

Slotkin TA (2011). Does early-life exposure to organophosphate insecticides lead to prediabetes and obesity?. *Reprod Toxicol* 31: 297–301.

Sohn HY, Kwon CS, Kwon GS, Lee JB, Kim E (2004). Induction of oxidative stress by endosulfan and protective effect of lipid-soluble antioxidants against endosulfan-induced oxidative damage. *Toxicology Letters* 151: 357-365.

Références bibliographiques

Solomon KR, Williams WM, Mackay D, Purdy J, Giddings JM, Giesy JP (2014). Properties and uses of chlorpyrifos in the United States. In: Giesy, J.P.-K.R.S. (Ed.) Springer. Reviews of Environmental Contamination and Toxicology 13–34p.

Srivastava AK, Srivastava PK, Al-Khedhairy AA, Musarrat J, Shukla Y (2012). Allethrin induced genotoxicity and oxidative stress in Swiss Albino mice. *Mutat Res* 747(1): 22-28.

Sudova E, Pickova V, Kroupova H, Pijacek M, Svobodova Z (2009). The effect of Praziquantel applied per os on selected Haematological and Biochemical indices in common carp (*Cyprinus carpio L.*). *Fish Physiol Biochem* 35: 599-605.

-T-

Tagiyeva N, Devereux G, Semple S, Sherriff A, Henderson J, Elias P, Ayres JG (2010). Prenatal occupation is a risk factor for childhood wheeze and asthma. *European Respiratory Journal* 35 (5): 987-993.

Tahar W, Bordjiba O, Aimeur N (2017). Effet de l'hymexazole et de la prométhryne sur la qualité physico-chimique et biologique des sols agricoles. *Rev Sci Technol Synthèse* 35: 37-44.

Tamburini G, Ehrenstein OS, Bertollini R (2002). Children's health and environment: a review of evidence; a joint report from the European Environment Agency and the Who Regional office for Europe: expert's corner. Office of official publications of the European Communities, vol 29, 90p.

Tan G, Olivecrona G, Vidal H, Frayn K, Karpe F (2006). Insulin sensitization affects lipoprotein lipase transport in type 2 diabetes: role of adipose tissue and skeletal muscle in response to rosiglitazone. *Diabetologia* 49: 2412-2418.

Tanvir EM, Afroz R, Chowdhury MAZ, Khalil MI, Hossain MS, Rahman MA, Rashi MH, Gan SH (2015). Honey has a protective effect against chlorpyrifos-induced toxicity on lipid peroxidation, diagnostic markers and hepatic histoarchitecture. *European Journal of Integrative Medicine* 7(5):525–533.

Taylor F (1985). Flow-through pH-stat method for lipase activity. *Analytical Biochemistry* 148: 149-153.

Références bibliographiques

Terry AV (2012). Functional consequences of repeated organophosphate exposure: Potential non-cholinergic mechanisms. *Pharmacology & Therapeutics* 134 : 355–365.

Testud F, Grillet JP (2007). Insecticides organophosphorés, carbamates, pyréthriinoïdes de synthèse et divers. *EMC Pathologie Professionnelle et de l'Environnement* 2 (2) : 1-24.

Thany SH, Reynier P, Lenaers G (2013). Neurotoxicité des pesticides. Quel impact sur les maladies neurodégénératives. *Médecine/Sciences* 29: 273-278.

Tietz NW, Astles JR, Shuey DF (1989). Lipase activity measured in serum by a continuous monitoring pH-Stat technique—an update. *Clin Chem* 35: 1688-1693.

Timchalk C, Nolan RJ, Mendrala AL, Dittenber DA, Brazak KA, Mattson JL (2002). A physiologically based pharmacokinetic and pharmacodynamic (PBPK/PD) model for the organophosphate insecticide chlorpyrifos in rats and humans. *Toxicol Sci* 66(1): 34-53.

Tron I, Piquet O, Cohuet (2001). Effets chroniques des pesticides sur la santé : état actuel des connaissances. *Observatoire Régional de la santé (ORS) en Bretagne* 90p.

-U-

Ubaidur Rahman H, Asghar W, Nazir W, Sandhu MA, Ahmed A, Khalid N (2021). A comprehensive review on chlorpyrifos toxicity with special reference to endocrine disruption: Evidence of mechanisms, exposures and mitigation strategies. *Science of the Total Environment* <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.142649>.

Uchendu C, Ambalia SF, Ayo JO, Lasisi IO, Umosen AJ (2013). Subacute chlorpyrifos-induced alterations in serum lipids and some oxidative stress biomarkers in male Wistar rats: beneficial effect of acetyl-L-carnitine. *Toxicological & Environmental Chemistry* 95(3): 483-494.

UIPP (2011). L'utilité des produits phytopharmaceutiques. *Union des Industries de la Protection des Plantes* 6p.

Unger RH (2003). Minireview: weapons of lean body mass destruction: the role of ectopic lipids in the metabolic syndrome. *Endocrinology* 144 (12): 5159-5165.

Références bibliographiques

Uttara B, Singh AV, Zamboni P, Mahajan RT (2009). Oxidative stress and neurodegenerative diseases: A review of upstream and downstream Antioxidant Therapeutic Options. *Current Neuropharmacology* 7: 65-74.

Uzun FG, Kalender Y (2013). Chlorpyrifos induced hepatotoxic and hematologic changes in rats: The role of quercetin and catechin. *Food and Chemical Toxicology* 55: 549–556.

-V-

Vannier C, Chevrier C, Hubert-Moy L (2020). Role of land use and land cover in residential exposures to agricultural pesticide models. *International Journal of Environmental Health Research* <https://doi.org/10.1080/09603123.2020.1759029>.

Vaubourdolle M (2013). *Toxicologie Sciences Mathématiques Physiques et Chimiques*. Editeur Wolters KLUWER, 4^{ème} édition 319p.

Verma RS, Mehta A, Srivastava N (2007). In vivo chlorpyrifos induced oxidative stress: Attenuation by antioxidant vitamins. *Pesticide Biochemistry and Physiology* 88: 191–196.

Veskoukis AS, Tsatsakis AM, Kouretas D (2012). Dietary oxidative stress and antioxidant defense with an emphasis on plant extract administration. *Cell Stress and Chaperones* 17: 11-21.

Victor R (2013). *Diabetes: oxidative stress and dietary antioxidants*. Elsevier Science INC, London 263p.

-W-

Weinberg J (2009). Un guide pour les ONG sur les pesticides dangereux et la SAICM : Un cadre d'action pour la protection de la santé humaine et de l'environnement contre les pesticides dangereux. International Pops Elimination Network, IPEN, India 58p.

Weselak M, Arbuckle TE, Wigle DT, Walker MC, Krewski D (2008). Pre and post conception pesticide exposure and the risk of birth defects in an Ontario farm population. *Reprod Toxicol* 25: 472-480.

Références bibliographiques

WHO (World Health Organization) (2010). The WHO recommended classification of pesticides by hazard and guidelines to classification: 2009. World Health Organization, Geneva, Switzerland 19p.

Whyatt RM, Camann D, Perera FP, Rauh VA, Tang D, Kinney PL, Garfinkel R, Andrews H, Hoepner L, Barr DB (2005). Biomarkers in assessing residential insecticide exposures during pregnancy and effects on fetal growth. *Toxicol Appl Pharmacol* 206: 246–254.

Whyatt R, Barr DB, Camann DE, Kinney PL, Barr JR, Andrews HF, Hoepner LA, Garfinkel R, Hazi Y, Reyes A, Ramirez J, Cosme Y, Perera FP (2003). Contemporary-Use Pesticides in Personal Air Samples during Pregnancy and Blood Samples at Delivery among Urban Minority Mothers and Newborns. *Environmental Health Perspectives* 111(5): 749–756.

Worek F, Koller M, Thierman H, Szincz L (2005). Diagnostic aspects of organophosphate poisoning. *Toxicology* 214: 182-189.

-Y-

Yan X, Lashley S, Smulian JC, Ananth CV, Barr DB, Ledoux TA, Hore P, Robson MG (2009). Pesticide concentrations in matrices collected in the perinatal period in a population of pregnant woman and newborns in New Jersey, USA. *Hum Ecol Risk Assess* 15: 948-967.

Ye M, Beach J, Martin JW, Senthilselvan A (2017). Pesticide exposures and respiratory health in general populations. *Journal of Environmental Sciences* 51: 361-370.

Ye M, Beach J, Martin JW, Senthilselvan A (2013). Occupational pesticide exposure and respiratory health. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 10(12): 6442-6471.

Yehia MAH, El-Banna SG, Okab AB (2007). Diazinon toxicity affects histophysiological and biochemical parameters in rabbits. *Experimental and Toxicologic Pathology* 59: 215–225.

Yousef MI, Omar SAM, El-Guendi MI, Abdelmegid LA (2010). Potential protective effects of quercetin and curcumin on paracetamol-induced histological changes, oxidative stress, impaired liver and kidney functions and haematotoxicity in rat. *Food Chem Toxicol* 48: 3246-3261.

Références bibliographiques

Yousef MI, Awad TI, Mohamed EH (2006). Deltamethrin-induced oxidative damage and biochemical alterations in rat and its attenuation by vitamin E. *Toxicology* 277(3): 240-247.

Yu SJ (2015). *The Toxicology and Biochemistry of insecticides*. 2nd Edition. CRC Press Boca Raton, Florida, USA 380p.

Yu F, Wang Z, Ju B, Wang Y, Wang J, Bai D (2008). Apoptotic effect of organophosphorus insecticide chlorpyrifos on mouse retina in vivo via oxidative stress and protection of combination of vitamins C and E. *Experimental and Toxicologic Pathology* 59: 415–423.

-Z-

Zaahkouk SAM, Helal EGE, Abd-Rabo TEI, Rashed SZA (2000). Carbamate Toxicity and Protective effect of vitamin A and Vitamin E on some biochemical aspects of male albino rats. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine* 1: 60-77.

Zama ZM, Boubekri N, Amrani A, Tebibel S, Baali N (2005). Assessment of the changes in some diagnostics enzymes and other parameters in wistar albino rats treated with pesticides during gestation. *Sciences & Technologie C* 23: 51-56.

Zeljezic D, Garaj-Vrhovac V, Perkovic P (2006). Evaluation of DNA damage induced by atrazine and atrazine-based herbicide in human lymphocytes in vitro using a comet and DNA diffusion assay. *Toxicology in vitro* 20 (6): 923-935.

Zhou Y, Zhan C, Li Y, Zhong Q, Pan H, Yang G (2010). Intravenous lipide mulsions combine extracorporeal blood purification: a novel therapeutic strategy for severe organophosphate poisoning. *Med Hypotheses* 74: 309-311.

Annexes

Tableau A1. Poids corporel des rates et leur progéniture

Poids corporel (g)	Témoin	DSE	DL _{50/25}	DL _{50/10}	P (ANOVA)
Rates mères					
J₀	213,83±3,06 ^c	227,67±2,73 ^b	256,17±5,34 ^a	242,17±3,65 ^a	0,0001
J₂₁	221,50±1,87 ^c	249,67±3,01 ^a	248,17±1,72 ^a	238,50±3,61 ^b	0,0001
Rats progéniture					
J₀	4,83±0,75 ^c	5,50±0,54 ^c	7,33±0,81 ^a	6,67±0,51 ^b	0,0001
J₂₁	47,67±1,75 ^c	62,83±2,04 ^b	71,33±6,59 ^b	114,17±17,94 ^a	0,0001
J₉₀	299,17±23,86 ^a	246,33±28,11 ^b	215,67±14,67 ^b	188±12,63 ^c	0,0001

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type, n= 6 pour les rates et n=8 pour la progéniture.

Lot Témoin : régime standard et gavage par l'huile de maïs chez les rates mères et leur progéniture aux temps respectifs ; Lot DSE : gavage par une dose de 1mg/kg/jour de CPF pour les rates mères et leur progéniture; Lot DL_{50/25}: gavage par 5,4mg/kg /jour de CPF pour les rates mères et leur progéniture; Lot DL_{50/10}: gavage par une dose de 13,5mg/kg/jour de CPF pour les rates mères et leur progéniture.

J₀ : mise bas pour les mères et naissance pour les rats; J₂₁ : fin de lactation pour les mères et sevrage de la progéniture ; J₉₀ : progéniture âgée de trois mois.

La comparaison des moyennes entre les différents lots de rats (mères et progéniture) est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Les différentes significatives entre les différents lots sont marquées par lettres différentes (a, b, c, d).

Tableau A2. Poids des organes chez les rates témoins et expérimentales

Les lots	Témoin	DSE	DL _{50/25}	DL _{50/10}	P (ANOVA)
Les organes	J₀				
Foie (g)	12±0,18 ^b	12,21±0,41 ^b	13±0,73 ^a	9,39±1,03 ^c	0,0001
Tissu adipeux (g)	0,78±0,01 ^d	1,35±0,01 ^c	2,58±0,22 ^a	1,67±0,13 ^b	0,0001
Cerveau (g)	1,28±0,01 ^c	1,28±0,02 ^c	1,57±0,19 ^a	1,48±0,17 ^b	0,002
Muscle (g)	1,36±0,02 ^a	1,28±0,02 ^b	1,13±0,05 ^c	0,74±0,05 ^d	0,0001
	J₂₁				
Foie (g)	11,36±0,37 ^c	12,92±0,07 ^b	13,86±0,21 ^a	10,52±0,80 ^d	0,010
Tissu adipeux (g)	0,82±0,04 ^d	1,53±0,03 ^c	2,89±0,06 ^a	2±0,01 ^b	0,0001
Cerveau (g)	1,30±0,02 ^c	1,36±0,03 ^b	1,81±0,07 ^a	1,84±0,06 ^a	0,027
Muscle (g)	1,31±0,03 ^a	1,21±0,01 ^b	1,04±0,04 ^c	0,71±0,02 ^d	0,0001

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type, n=6 rats. Témoin : lot de rates recevant le régime standard et gavage par l'huile de maïs; DSE : lot de rates gavées par une dose de 1mg/kg/jour de CPF ; DL_{50/25}: lot de rates gavées par 5,4mg/kg /jour de CPF; DL_{50/10}: lot de rates gavées par une dose de 13,5mg/kg/jour de CPF. Le gavage des différents lots de rates est réalisé avant, pendant la gestation et jusqu'à la fin de l'allaitement.

J₀ : jour de la mise bas ; J₂₁ : fin de la lactation.

La comparaison des moyennes entre les différents lots de rates est effectuée par le test ANOVA à un facteur.

Les différentes significatives entre les différents lots sont marquées par lettres différentes (a, b, c, d).

Tableau A3. Poids des organes chez les rats témoins et expérimentaux (progéniture)

Les lots	Témoin	DSE	DL _{50/25}	DL _{50/10}	P (ANOVA)
Les organes	J₀				
Foie (g)	0,59±0,01 ^d	0,70±0,01 ^c	1,76±0,02 ^a	1,20±0,01 ^b	0,0001
	J₂₁				
Foie (g)	3,93±0,06 ^d	4,68±0,11 ^c	6,20±0,12 ^a	5,58±0,20 ^b	0,0001
Tissu adipeux (g)	0,44±0,03 ^d	0,69±0,04 ^c	1,27±0,06 ^a	1,04±0,05 ^b	0,0001
Cerveau (g)	0,69±0,01 ^d	0,78±0,03 ^c	0,96±0,04 ^b	1,06±0,06 ^a	0,006
Muscle (g)	0,88±0,01 ^a	0,76±0,02 ^b	0,56±0,03 ^c	0,46±0,02 ^d	0,0001
	J₉₀				
Foie (g)	9,79±0,30 ^c	10,95±0,15 ^b	12,61±0,43 ^a	10,08±0,71 ^c	0,0001
Tissu adipeux (g)	0,88±0,03 ^c	1,16±0,08 ^b	2,70±0,20 ^a	2,29±0,21 ^a	0,001
Cerveau (g)	1,28±0,05 ^d	1,41±0,03 ^c	1,60±0,06 ^b	1,79±0,07 ^a	0,003
Muscle (g)	1,46±0,06 ^a	1,30±0,02 ^b	0,98±0,05 ^c	0,81±0,05 ^d	0,0001

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type, n=8 rats. J₀ : naissance ; J₂₁ : vingt et un jours de vie post natale ; J₉₀ : âge adulte de trois mois. Témoin : rats nés de rates témoins nourries au régime standard et gavées à l'huile ; DSE : rats nés de rates gavées par une dose de 1mg/kg/jour de CPF ; DL_{50/25}:rats nés de rates gavées par 5,4mg/kg /jour de CPF; DL_{50/10}: rats nés de rates gavées par une dose de 13,5mg/kg/jour de CPF.

La comparaison des moyennes entre les différents lots de rats (progéniture) est effectuée par le test ANOVA à un facteur.

Les différentes significatives entre les différents lots sont marquées par lettres différentes (a, b, c, d).

Tableau A4. Teneurs sériques en glucose, albumine, urée, acide urique et créatinine chez les rates témoins et expérimentales

Les lots	Témoin	DSE	DL _{50/25}	DL _{50/10}	P (ANOVA)
J₀					
Glucose (g/L)	0,84±0,02 ^c	0,98±0,02 ^b	1,12±0,02 ^a	1,02±0,02 ^b	0,007
Albumine (g/L)	36,34±0,49 ^a	34,06±0,05 ^b	33,54±0,07 ^c	33,38±0,09 ^c	0,01
Urée (mg/dL)	40,08±0,76 ^c	35,22±1,15 ^d	95,11±2,01 ^a	88,55±0,54 ^b	0,0001
Acide urique (mg/dL)	2,62±0,05 ^d	2,94±0,01 ^c	3,28±0,08 ^b	3,46±0,06 ^a	0,0001
Créatinine (mg/dL)	1,40±0,10 ^d	1,62±0,02 ^c	2,73±0,05 ^b	2,91±0,06 ^a	0,001
J₂₁					
Glucose (g/L)	0,79±0,02 ^d	0,95±0,01 ^c	1,21±0,01 ^a	1,12±0,01 ^b	0,0001
Albumine (g/L)	34,51±0,05 ^a	32,68±0,25 ^b	31,65±0,07 ^c	31,11±0,03 ^d	0,0001
Urée (mg/dL)	42,01±0,09 ^c	40,88±0,75 ^d	98,09±0,04 ^a	93,77±0,37 ^b	0,0001
Acide urique (mg/dL)	2,69±0,02 ^d	3,22±0,06 ^c	3,48±0,02 ^b	3,80±0,02 ^a	0,0001
Créatinine (mg/dL)	1,49±0,02 ^d	1,77±0,03 ^c	3,08±0,06 ^b	3,30±0,02 ^a	0,0001

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type, n=6 rats. Témoin : lot de rates recevant le régime standard et gavage par l'huile de maïs; DSE : lot de rates gavées par une dose de 1mg/kg/jour de CPF ; DL_{50/25}: lot de rates gavées par 5,4mg/kg /jour de CPF; DL_{50/10}: lot de rates gavées par une dose de 13,5mg/kg/jour de CPF. Le gavage des différents lots de rates est réalisé avant, pendant la gestation et jusqu'à la fin de l'allaitement.

J₀ : jour de la mise bas ; J₂₁ : fin de la lactation.

La comparaison des moyennes entre les différents lots de rates est effectuée par le test ANOVA à un facteur.

Les différentes significatives entre les différents lots sont marquées par lettres différentes (a, b, c, d).

Tableau A5. Teneurs sériques en glucose, albumine, urée, acide urique et créatinine chez les rats témoins et expérimentaux (progéniture)

Les lots	Témoin	DSE	DL _{50/25}	DL _{50/10}	P (ANOVA)
J₀					
Glucose (g/L)	0,45±0,01 ^d	0,61±0,01 ^c	0,89±0,01 ^a	0,83±0,01 ^b	0,0001
Albumine (g/L)	12,94±0,04 ^a	11,95±0,02 ^b	9,93±0,02 ^c	9,87±0,02 ^d	0,011
Urée (mg/dL)	19,96±0,03 ^c	18,75±0,01 ^d	25,94±0,05 ^a	24,51±0,04 ^b	0,0001
Acide urique (mg/dL)	0,19±0,01 ^d	0,34±0,01 ^c	0,99±0,02 ^b	1,08±0,01 ^a	0,0001
Créatinine (mg/dL)	0,18±0,02 ^d	0,25±0,01 ^c	0,37±0,02 ^b	0,49±0,01 ^a	0,0001
J₂₁					
Glucose (g/L)	0,54±0,03 ^c	0,71±0,01 ^b	0,90±0,03 ^a	0,92±0,03 ^a	0,0001
Albumine (g/L)	15,85±0,49 ^a	13,62±0,02 ^b	11,54±0,03 ^c	10,98±0,04 ^d	0,005
Urée (mg/dL)	28,84±0,38 ^c	27,62±0,34 ^d	34,80±0,10 ^a	33,57±0,26 ^b	0,0001
Acide urique (mg/dL)	0,33±0,02 ^c	0,51±0,02 ^b	1,14±0,05 ^a	1,13±0,04 ^a	0,0001
Créatinine (mg/dL)	0,35±0,03 ^c	0,49±0,02 ^b	0,67±0,03 ^a	0,63±0,04 ^a	0,0001
J₉₀					
Glucose (g/L)	0,87±0,03 ^d	1,31±0,09 ^c	1,66±0,31 ^b	1,98±0,04 ^a	0,007
Albumine (g/L)	38,22±0,34 ^a	33±0,19 ^b	31,30±0,13 ^c	30,99±0,14 ^c	0,0001
Urée (mg/dL)	41,44±0,33 ^d	44,68±0,26 ^c	55,15±0,58 ^b	72,26±0,22 ^a	0,0001
Acide urique (mg/dL)	2,60±0,12 ^d	3,18±0,11 ^c	3,63±0,10 ^b	3,89±0,04 ^a	0,001
Créatinine (mg/dL)	1,52±0,04 ^d	1,69±0,05 ^c	2±0,11 ^b	2,61±0,15 ^a	0,047

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type, n=8 rats. J₀ : naissance ; J₂₁ : vingt et un jours de vie post natale ; J₉₀ : âge adulte de trois mois. Témoin : rats nés de rates témoins nourries au régime standard et gavées à l'huile ; DSE : rats nés de rates gavées par une dose de 1mg/kg/jour de CPF ; DL_{50/25}:rats nés de rates gavées par 5,4mg/kg /jour de CPF; DL_{50/10}: rats nés de rates gavées par une dose de 13,5mg/kg/jour de CPF.

La comparaison des moyennes entre les différents lots de rats (progéniture) est effectuée par le test ANOVA à un facteur.

Les différentes significatives entre les différents lots sont marquées par lettres différentes (a, b, c, d).

Tableau A6. Teneurs sériques et des lipoprotéines en cholestérol total (g/L) chez les rates témoins et expérimentales

Les lots	Témoin	DSE	DL _{50/25}	DL _{50/10}	P (ANOVA)
J₀					
CT sérum	1,20±0,02 ^c	1,38±0,02 ^b	1,69±0,02 ^a	1,67±0,02 ^a	0,0001
VLDL	0,33±0,01 ^c	0,54±0,01 ^b	0,66±0,01 ^a	0,65±0,01 ^a	0,0001
LDL	0,40±0,01 ^d	0,61±0,01 ^c	0,75±0,01 ^a	0,70±0,01 ^b	0,0001
HDL	0,47±0,01 ^a	0,35±0,01 ^b	0,37±0,02 ^b	0,30±0,02 ^c	0,0001
J₂₁					
CT sérum	1,24±0,02 ^d	1,52±0,02 ^c	1,80±0,02 ^a	1,74±0,02 ^b	0,0001
VLDL	0,38±0,02 ^c	0,60±0,02 ^b	0,78±0,02 ^a	0,77±0,03 ^a	0,0001
LDL	0,36±0,02 ^c	0,64±0,01 ^b	0,77±0,01 ^a	0,72±0,02 ^a	0,005
HDL	0,50±0,01 ^a	0,28±0,01 ^b	0,25±0,01 ^c	0,24±0,01 ^c	0,006

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type, n=6 rats. Témoin : lot de rates recevant le régime standard et gavage par l'huile de maïs; DSE : lot de rates gavées par une dose de 1mg/kg/jour de CPF ; DL_{50/25}: lot de rates gavées par 5,4mg/kg /jour de CPF; DL_{50/10}: lot de rates gavées par une dose de 13,5mg/kg/jour de CPF. Le gavage des différents lots de rates est réalisé avant, pendant la gestation et jusqu'à la fin de l'allaitement.

J₀ : jour de la mise bas ; J₂₁ : fin de la lactation.

CT : cholestérol total ; VLDL : lipoprotéines de très basse densité ; LDL : lipoprotéines de basse densité ; HDL : lipoprotéines de haute densité.

La comparaison des moyennes entre les différents lots de rates est effectuée par le test ANOVA à un facteur.

Les différentes significatives entre les différents lots sont marquées par lettres différentes (a, b, c, d).

Tableau A7. Teneurs sériques et des lipoprotéiques en cholestérol total (g/L) chez les rats témoins et expérimentaux (progéniture)

Les lots	Témoin	DSE	DL _{50/25}	DL _{50/10}	P (ANOVA)
J₀					
CT sérum	0,59±0,01 ^c	0,77±0,01 ^b	0,93±0,01 ^a	0,91±0,02 ^a	0,0001
VLDL	0,15±0,01 ^c	0,26±0,01 ^b	0,36±0,01 ^a	0,35±0,02 ^a	0,0001
LDL	0,19±0,01 ^c	0,29±0,01 ^b	0,41±0,01 ^a	0,40±0,01 ^a	0,0001
HDL	0,24±0,01 ^a	0,21±0,01 ^b	0,14±0,01 ^c	0,14±0,02 ^c	0,0001
J₂₁					
CT sérum	0,69±0,01 ^c	0,81±0,03 ^b	0,94±0,03 ^a	0,94±0,03 ^a	0,0001
VLDL	0,17±0,01 ^c	0,29±0,02 ^b	0,38±0,02 ^a	0,39±0,01 ^a	0,0001
LDL	0,24±0,01 ^c	0,31±0,01 ^b	0,39±0,02 ^a	0,40±0,02 ^a	0,0001
HDL	0,29±0,01 ^a	0,21±0,01 ^b	0,14±0,01 ^c	0,14±0,01 ^c	0,0001
J₉₀					
CT sérum	1,31±0,07 ^c	1,53±0,03 ^b	1,80±0,08 ^a	1,76±0,11 ^a	0,001
VLDL	0,38±0,01 ^c	0,51±0,03 ^b	0,73±0,06 ^a	0,65±0,05 ^a	0,0001
LDL	0,42±0,02 ^d	0,61±0,02 ^c	0,81±0,03 ^b	0,89±0,05 ^a	0,006
HDL	0,49±0,04 ^a	0,41±0,02 ^b	0,26±0,02 ^c	0,22±0,01 ^d	0,048

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type, n=8 rats. J₀ : naissance ; J₂₁ : vingt et un jours de vie post natale ; J₉₀ : âge adulte de trois mois. Témoin : rats nés de rates témoins nourries au régime standard et gavées à l'huile ; DSE : rats nés de rates gavées par une dose de 1mg/kg/jour de CPF ; DL_{50/25}:rats nés de rates gavées par 5,4mg/kg /jour de CPF; DL_{50/10}: rats nés de rates gavées par une dose de 13,5mg/kg/jour de CPF.

CT : cholestérol total ; VLDL : lipoprotéines de très basse densité ; LDL : lipoprotéines de basse densité ; HDL : lipoprotéines de haute densité.

La comparaison des moyennes entre les différents lots de rats (progéniture) est effectuée par le test ANOVA à un facteur.

Les différentes significatives entre les différents lots sont marquées par lettres différentes (a, b, c, d).

Tableau A8. Teneurs sériques et des lipoprotéines en triglycérides (g/L) chez les rates témoins et expérimentales

Les lots	Témoin	DSE	DL _{50/25}	DL _{50/10}	P (ANOVA)
J₀					
TG sérum	0,95±0,01 ^c	1,29±0,11 ^b	1,50±0,17 ^a	1,52±0,04 ^a	0,0001
VLDL	0,45±0,01 ^c	0,63±0,01 ^b	0,68±0,01 ^a	0,70±0,02 ^a	0,033
LDL	0,31±0,02 ^c	0,48±0,01 ^b	0,65±0,01 ^a	0,66±0,01 ^a	0,0001
HDL	0,21±0,01 ^a	0,17±0,01 ^b	0,19±0,01 ^a	0,16±0,01 ^b	0,019
J₂₁					
TG sérum	1,03±0,02 ^d	1,41±0,05 ^c	1,65±0,02 ^b	1,72±0,02 ^a	0,0001
VLDL	0,47±0,02 ^b	0,69±0,02 ^a	0,74±0,03 ^a	0,68±0,02 ^a	0,034
LDL	0,28±0,01 ^d	0,57±0,01 ^c	0,77±0,05 ^b	0,90±0,03 ^a	0,0001
HDL	0,28±0,02 ^a	0,14±0,01 ^b	0,14±0,01 ^b	0,13±0,01 ^b	0,0001

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type, n=6 rats. Témoin : lot de rates recevant le régime standard et gavage par l'huile de maïs; DSE : lot de rates gavées par une dose de 1mg/kg/jour de CPF; DL_{50/25}: lot de rates gavées par 5,4mg/kg /jour de CPF; DL_{50/10}: lot de rates gavées par une dose de 13,5mg/kg/jour de CPF. Le gavage des différents lots de rates est réalisé avant, pendant la gestation et jusqu'à la fin de l'allaitement.

J₀ : jour de la mise bas ; J₂₁ : fin de la lactation.

TG : triglycérides ; VLDL : lipoprotéines de très basse densité ; LDL : lipoprotéines de basse densité ; HDL : lipoprotéines de haute densité.

La comparaison des moyennes entre les différents lots de rates est effectuée par le test ANOVA à un facteur.

Les différentes significatives entre les différents lots sont marquées par lettres différentes (a, b, c, d).

Tableau A9. Teneurs sériques et des lipoprotéines en triglycérides (g/L) chez les rats témoins et expérimentaux (progéniture)

Les lots	Témoin	DSE	DL _{50/25}	DL _{50/10}	P (ANOVA)
J₀					
TG sérum	0,35±0,01 ^d	0,43±0,01 ^c	0,59±0,01 ^b	0,65±0,02 ^a	0,0001
VLDL	0,18±0,01 ^d	0,27±0,01 ^c	0,34±0,01 ^b	0,39±0,01 ^a	0,0001
LDL	0,11±0,01 ^c	0,13±0,01 ^b	0,20±0,01 ^a	0,22±0,02 ^a	0,037
HDL	0,05±0,01	0,03±0,01	0,03±0,01	0,04±0,01	0,878
J₂₁					
TG sérum	0,58±0,01 ^d	0,66±0,03 ^c	0,75±0,01 ^b	0,85±0,01 ^a	0,0001
VLDL	0,25±0,01 ^d	0,29±0,01 ^c	0,36±0,01 ^b	0,40±0,02 ^a	0,0001
LDL	0,11±0,01 ^d	0,21±0,03 ^c	0,26±0,01 ^b	0,36±0,01 ^a	0,0001
HDL	0,21±0,01 ^a	0,15±0,01 ^b	0,12±0,01 ^c	0,08±0,01 ^d	0,0001
J₉₀					
TG sérum	1,19±0,05 ^d	1,51±0,07 ^c	1,73±0,04 ^b	1,89±0,02 ^a	0,0001
VLDL	0,55±0,01 ^d	0,73±0,04 ^c	0,87±0,02 ^b	0,96±0,02 ^a	0,0001
LDL	0,25±0,03 ^d	0,43±0,04 ^c	0,59±0,02 ^b	0,75±0,02 ^a	0,0001
HDL	0,39±0,01 ^a	0,33±0,01 ^b	0,26±0,01 ^c	0,18±0,01 ^d	0,0001

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type, n=8 rats. J₀ : naissance ; J₂₁ : vingt et un jours de vie post natale ; J₉₀ : âge adulte de trois mois. Témoin : rats nés de rates témoins nourries au régime standard et gavées à l'huile ; DSE : rats nés de rates gavées par une dose de 1mg/kg/jour de CPF ; DL_{50/25}:rats nés de rates gavées par 5,4mg/kg /jour de CPF; DL_{50/10}: rats nés de rates gavées par une dose de 13,5mg/kg/jour de CPF.

TG : triglycérides ; VLDL : lipoprotéines de très basse densité ; LDL : lipoprotéines de basse densité ; HDL : lipoprotéines de haute densité.

La comparaison des moyennes entre les différents lots de rats (progéniture) est effectuée par le test ANOVA à un facteur.

Les différentes significatives entre les différents lots sont marquées par lettres différentes (a, b, c, d).

Tableau A10. Teneurs sériques et des lipoprotéines en protéines (g/L) chez les rates témoins et expérimentales

Les lots	Témoin	DSE	DL _{50/25}	DL _{50/10}	P (ANOVA)
J₀					
Sérum	65,07±0,45 ^a	62,52±0,12 ^b	60,59±0,16 ^c	59,44±0,14 ^d	0,0001
VLDL	0,47±0,01 ^d	0,65±0,03 ^c	0,75±0,01 ^b	0,85±0,03 ^a	0,0001
LDL	0,37±0,01 ^d	0,50±0,01 ^c	0,70±0,01 ^b	0,84±0,01 ^a	0,0001
HDL	1,59±0,01 ^a	1,40±0,01 ^b	1,14±0,01 ^c	1±0,01 ^d	0,0001
J₂₁					
Sérum	63,23±0,32 ^a	59,85±0,12 ^b	55,37±0,09 ^c	53,50±0,16 ^d	0,0001
VLDL	0,47±0,02 ^d	0,73±0,02 ^c	0,78±0,01 ^b	0,88±0,01 ^a	0,0001
LDL	0,39±0,01 ^d	0,50±0,02 ^c	0,72±0,02 ^b	0,90±0,02 ^a	0,0001
HDL	1,58±0,02 ^a	1,36±0,01 ^b	1,04±0,01 ^c	0,92±0,02 ^d	0,0001

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type, n=6 rats. Témoin : lot de rates recevant le régime standard et gavage par l'huile de maïs; DSE : lot de rates gavées par une dose de 1mg/kg/jour de CPF ; DL_{50/25}: lot de rates gavées par 5,4mg/kg /jour de CPF; DL_{50/10}: lot de rates gavées par une dose de 13,5mg/kg/jour de CPF. Le gavage des différents lots de rates est réalisé avant, pendant la gestation et jusqu'à la fin de l'allaitement.

J₀ : jour de la mise bas ; J₂₁ : fin de la lactation.

VLDL : lipoprotéines de très basse densité ; LDL : lipoprotéines de basse densité ; HDL : lipoprotéines de haute densité.

La comparaison des moyennes entre les différents lots de rates est effectuée par le test ANOVA à un facteur.

Les différentes significatives entre les différents lots sont marquées par lettres différentes (a, b, c, d).

Tableau A11. Teneurs sériques et des lipoprotéines en protéines (g/L) chez les rats témoins et expérimentaux (progéniture)

Les lots	Témoin	DSE	DL _{50/25}	DL _{50/10}	P (ANOVA)
J₀					
Sérum	33,19±0,09 ^a	32,09±0,05 ^b	31,18±0,02 ^c	30,10±0,02 ^d	0,0001
VLDL	0,29±0,01 ^d	0,36±0,02 ^c	0,43±0,01 ^b	0,48±0,02 ^a	0,0001
LDL	0,19±0,01 ^d	0,24±0,01 ^c	0,32±0,01 ^b	0,39±0,02 ^a	0,0001
HDL	0,80±0,01 ^a	0,64±0,01 ^b	0,58±0,01 ^c	0,53±0,01 ^d	0,0001
J₂₁					
Sérum	44,27±0,04 ^a	43,49±0,05 ^b	42,07±0,03 ^c	41,55±0,21 ^d	0,0001
VLDL	0,31±0,03 ^d	0,50±0,03 ^c	0,57±0,03 ^b	0,66±0,03 ^a	0,002
LDL	0,31±0,02 ^d	0,41±0,02 ^c	0,53±0,03 ^b	0,65±0,03 ^a	0,0001
HDL	0,87±0,03 ^a	0,54±0,03 ^b	0,48±0,01 ^c	0,39±0,02 ^d	0,0001
J₉₀					
Sérum	66,20±0,14 ^a	63,91±0,10 ^b	50,63±0,66 ^c	45,97±0,13 ^d	0,0001
VLDL	0,62±0,02 ^d	0,77±0,02 ^c	0,83±0,02 ^b	0,94±0,03 ^a	0,0001
LDL	0,33±0,02 ^d	0,52±0,02 ^c	0,71±0,03 ^b	0,79±0,02 ^a	0,001
HDL	1,58±0,05 ^a	1,44±0,02 ^b	1,25±0,04 ^c	1,06±0,04 ^d	0,0001

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type, n=8 rats. J₀ : naissance ; J₂₁ : vingt et un jours de vie post natale ; J₉₀ : âge adulte de trois mois. Témoin : rats nés de rates témoins nourries au régime standard et gavées à l'huile ; DSE : rats nés de rates gavées par une dose de 1mg/kg/jour de CPF ; DL_{50/25}:rats nés de rates gavées par 5,4mg/kg /jour de CPF; DL_{50/10}: rats nés de rates gavées par une dose de 13,5mg/kg/jour de CPF.

VLDL : lipoprotéines de très basse densité ; LDL : lipoprotéines de basse densité ; HDL : lipoprotéines de haute densité.

La comparaison des moyennes entre les différents lots de rats (progéniture) est effectuée par le test ANOVA à un facteur.

Les différentes significatives entre les différents lots sont marquées par lettres différentes (a, b, c, d).

Tableau A12. Valeurs de l'activité des lipases, LPL et LHS (nmol/min/g) au niveau des organes chez les rates témoins et expérimentales.

Les lots	Témoin	DSE	DL _{50/25}	DL _{50/10}	P (ANOVA)
J₀					
LPL					
Foie	152,12±0,08 ^d	155,11±0,07 ^c	166,50±0,07 ^b	169,46±0,19 ^a	0,0001
Tissu adipeux	261,45±0,09 ^a	259,13±0,06 ^b	258,48±0,10 ^c	256,78±0,08 ^d	0,0001
Cerveau	6885±0,18 ^a	67,05±0,18 ^b	55,41±0,14 ^c	53,48±0,11 ^d	0,0001
Muscle	54,91±0,14 ^b	57,39±0,21 ^a	48,96±0,10 ^c	35,53±0,10 ^d	0,0001
LHS	62,38±0,07 ^d	63,23±0,05 ^c	68,11±0,07 ^a	67,09±0,07 ^b	0,0001
J₂₁					
LPL					
Foie	153,43±0,36 ^d	156,61±0,33 ^c	167±0,54 ^b	169,51±1,25 ^a	0,0001
Tissu adipeux	261,81±0,07 ^a	258,04±0,03 ^b	256,83±0,34 ^c	254,90±0,18 ^d	0,0001
Cerveau	70,03±0,21 ^a	65,50±0,82 ^b	53,91±0,51 ^c	51,88±0,64 ^d	0,0001
Muscle	55,75±0,31 ^b	56,14±0,11 ^a	47,13±0,10 ^c	34,09±0,11 ^d	0,009
LHS	62,42±0,26 ^d	63,68±0,19 ^c	69,67±0,18 ^a	68,01±0,05 ^b	0,0001

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type, n=6 rats. Témoin : lot de rates recevant le régime standard et gavage par l'huile de maïs; DSE : lot de rates gavées par une dose de 1mg/kg/jour de CPF ; DL_{50/25}: lot de rates gavées par 5,4mg/kg /jour de CPF; DL_{50/10}: lot de rates gavées par une dose de 13,5mg/kg/jour de CPF. Le gavage des différents lots de rates est réalisé avant, pendant la gestation et jusqu'à la fin de l'allaitement.

J₀ : jour de la mise bas ; J₂₁ : fin de la lactation.

LPL : lipoprotéine lipase ; LHS : lipase hormono-sensible.

La comparaison des moyennes entre les différents lots de rates est effectuée par le test ANOVA à un facteur.

Les différentes significatives entre les différents lots sont marquées par lettres différentes (a, b, c, d).

Tableau A13. Valeurs de l'activité des lipases, LPL et LHS (nmol/min/g) au niveau des organes chez les rats témoins et expérimentaux (progéniture)

Les lots	Témoin	DSE	DL _{50/25}	DL _{50/10}	P (ANOVA)
J₀					
LPL Foie	50,28±0,11 ^d	51,42±0,10 ^c	54,46±0,12 ^b	55,46±0,06 ^a	0,0001
J₂₁					
LPL					
Foie	99,51±0,61 ^d	110,36±0,39 ^c	120,70±0,42 ^b	122,68±0,40 ^a	0,0001
Tissu adipeux	131,63±0,36 ^a	129,73±0,30 ^b	127,66±0,43 ^c	125,80±0,28 ^d	0,0001
Cerveau	48,80±2,33 ^a	44,05±0,18 ^b	42,48±0,37 ^b	40,93±0,33 ^b	0,0001
Muscle	46,16±0,31 ^a	46,68±0,41 ^a	42,65±0,36 ^b	31,83±0,21 ^c	0,0001
LHS	31,65±0,45 ^d	34,76±0,45 ^c	40,76±0,56 ^a	39,50±0,35 ^b	0,001
J₉₀					
LPL					
Foie	179,96±0,18 ^d	183,29±0,33 ^c	185,42±0,30 ^b	188,81±0,24 ^a	0,0001
Tissu adipeux	263,57±0,42 ^a	262,02±0,09 ^b	259,75±0,15 ^c	257,44±0,30 ^d	0,0001
Cerveau	73,07±0,37 ^a	70,10±0,16 ^b	66,98±0,21 ^c	64,83±0,31 ^d	0,0001
Muscle	58,79±0,16 ^a	57,10±0,10 ^b	54,97±0,09 ^c	50,81±0,18 ^d	0,0001
LHS	64,17±0,12 ^d	66,10±0,23 ^c	68,22±0,15 ^b	69,80±0,13 ^a	0,0001

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type, n=8 rats. J₀ : naissance ; J₂₁ : vingt et un jours de vie post natale ; J₉₀ : âge adulte de trois mois. Témoin : rats nés de rates témoins nourries au régime standard et gavées à l'huile ; DSE : rats nés de rates gavées par une dose de 1mg/kg/jour de CPF ; DL_{50/25}:rats nés de rates gavées par 5,4mg/kg /jour de CPF; DL_{50/10}: rats nés de rates gavées par une dose de 13,5mg/kg/jour de CPF.

LPL : lipoprotéine lipase ; LHS : lipase hormono-sensible.

La comparaison des moyennes entre les différents lots de rats (progéniture) est effectuée par le test ANOVA à un facteur.

Les différentes significatives entre les différents lots sont marquées par lettres différentes (a, b, c, d).

Tableau A14. Valeurs des paramètres de stress redox au niveau du plasma chez les rates témoins et expérimentales

Les lots	Témoin	DSE	DL _{50/25}	DL _{50/10}	P (ANOVA)
J₀					
MDA (µmol/L)	1,45±0,13 ^c	2,22±0,26 ^b	3,30±0,11 ^a	3,07±0,18 ^a	0,0001
HYDP (µmol/L)	2,22±0,05 ^d	2,52±0,09 ^c	3,37±0,09 ^a	3,17±0,09 ^b	0,003
PCAR (nmol/L)	1,28±0,06 ^c	1,74±0,08 ^b	2,48±0,07 ^a	2,38±0,05 ^a	0,0001
Vitamine C (µmol/L)	36,66±0,51 ^a	36,06±0,77 ^a	31,75±1,31 ^b	30,06±2,96 ^b	0,012
J₂₁					
MDA (µmol/L)	1,39±0,05 ^d	2,51±0,09 ^c	3,69±0,13 ^a	3,51±0,06 ^b	0,0001
HYDP (µmol/L)	2,28±0,50 ^d	2,70±0,11 ^c	3,84±0,10 ^a	3,60±0,05 ^a	0,001
PCAR (nmol/L)	1,54±0,12 ^c	1,94±0,04 ^b	2,82±0,09 ^a	2,77±0,05 ^a	0,0001
Vitamine C (µmol/L)	37,75±0,42 ^a	35,10±0,46 ^b	31,06±0,09 ^c	29,28±0,53 ^d	0,0001

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type, n=6 rats. Témoin : lot de rates recevant le régime standard et gavage par l'huile de maïs; DSE : lot de rates gavées par une dose de 1mg/kg/jour de CPF ; DL_{50/25}: lot de rates gavées par 5,4mg/kg /jour de CPF; DL_{50/10}: lot de rates gavées par une dose de 13,5mg/kg/jour de CPF. Le gavage des différents lots de rates est réalisé avant, pendant la gestation et jusqu'à la fin de l'allaitement.

J₀ : jour de la mise bas ; J₂₁ : fin de la lactation.

MDA : malondialdéhyde ; HYDP : hydroperoxydes ; PCAR : protéines carbonylées.

La comparaison des moyennes entre les différents lots de rates est effectuée par le test ANOVA à un facteur.

Les différentes significatives entre les différents lots sont marquées par lettres différentes (a, b, c, d).

Tableau A15. Valeurs des paramètres de stress redox au niveau du plasma chez les rats témoins et expérimentaux (progéniture)

Les lots	Témoin	DSE	DL _{50/25}	DL _{50/10}	P (ANOVA)
J₀					
MDA (µmol/L)	0,39±0,07 ^d	0,81±0,08 ^c	1,17±0,09 ^b	1,91±0,07 ^a	0,0001
HYDP (µmol/L)	0,44±0,07 ^d	0,89±0,04 ^c	1,25±0,03 ^b	1,33±0,02 ^a	0,045
PCAR (nmol/L)	0,45±0,03 ^d	0,67±0,04 ^c	0,93±0,02 ^b	1,10±0,07 ^a	0,0001
Vitamine C (µmol/L)	15,87±0,22 ^a	15,58±0,21 ^a	13,62±0,09 ^b	12,83±0,22 ^c	0,0001
J₂₁					
MDA (µmol/L)	0,50±0,02 ^d	1,09±0,19 ^c	1,64±0,06 ^b	2,19±0,07 ^a	0,0001
HYDP (µmol/L)	0,55±0,05 ^d	0,98±0,05 ^c	1,43±0,40 ^b	1,90±0,04 ^a	0,010
PCAR (nmol/L)	0,44±0,04 ^d	0,81±0,04 ^c	1,08±0,08 ^b	1,38±0,11 ^a	0,0001
Vitamine C (µmol/L)	19,29±0,02 ^a	14,88±0,06 ^b	11,99±0,06 ^c	11,05±0,15 ^d	0,0001
J₉₀					
MDA (µmol/L)	1,42±0,08 ^d	1,96±0,04 ^c	2,87±0,07 ^b	3,17±0,11 ^a	0,0001
HYDP (µmol/L)	2,64±0,06 ^d	2,96±0,05 ^c	3,22±0,11 ^b	3,81±0,07 ^a	0,0001
PCAR (nmol/L)	1,62±0,02 ^d	2,10±0,11 ^c	2,82±0,09 ^b	3,17±0,16 ^a	0,0001
Vitamine C (µmol/L)	29,37±0,09 ^a	16,95±0,21 ^b	14,16±0,11 ^c	12,04±0,21 ^d	0,0001

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type, n=8 rats. J₀ : naissance ; J₂₁ : vingt et un jours de vie post natale ; J₉₀ : âge adulte de trois mois. Témoin : rats nés de rates témoins nourries au régime standard et gavées à l'huile ; DSE : rats nés de rates gavées par une dose de 1mg/kg/jour de CPF ; DL_{50/25}:rats nés de rates gavées par 5,4mg/kg /jour de CPF; DL_{50/10}: rats nés de rates gavées par une dose de 13,5mg/kg/jour de CPF.

MDA : malondialdéhyde ; HYDP : hydroperoxydes ; PCAR : protéines carbonylées.

La comparaison des moyennes entre les différents lots de rats (progéniture) est effectuée par le test ANOVA à un facteur.

Les différentes significatives entre les différents lots sont marquées par lettres différentes (a, b, c, d).

Tableau A16. Valeurs des paramètres érythrocytaires de stress redox chez les rates témoins et expérimentales

Les lots	Témoin	DSE	DL _{50/25}	DL _{50/10}	P (ANOVA)
J₀					
MDA ($\mu\text{mol/L}$)	1,67 \pm 0,41 ^c	2,84 \pm 0,08 ^b	3,47 \pm 0,23 ^a	3,73 \pm 0,14 ^a	0,002
HYDP ($\mu\text{mol/L}$)	2,56 \pm 0,05 ^d	2,82 \pm 0,04 ^c	3,46 \pm 0,11 ^a	3,29 \pm 0,03 ^b	0,0001
PCAR (nmol/L)	1,42 \pm 0,03 ^d	1,94 \pm 0,02 ^c	2,85 \pm 0,13 ^a	2,54 \pm 0,05 ^b	0,0001
CAT (U/g Hb)	199,25 \pm 3,21 ^a	200,23 \pm 1,22 ^a	156,86 \pm 2,98 ^c	162,86 \pm 2,37 ^b	0,003
GSH ($\mu\text{mol/L}$)	2,16 \pm 0,12 ^a	1,83 \pm 0,05 ^b	1,22 \pm 0,01 ^c	1,25 \pm 0,04 ^c	0,0001
J₂₁					
MDA ($\mu\text{mol/L}$)	1,64 \pm 0,02 ^d	2,96 \pm 0,06 ^c	3,91 \pm 0,07 ^b	4,11 \pm 0,06 ^a	0,0001
HYDP ($\mu\text{mol/L}$)	2,53 \pm 0,05 ^d	2,94 \pm 0,06 ^c	3,71 \pm 0,08 ^a	3,58 \pm 0,05 ^b	0,0001
PCAR (nmol/L)	1,41 \pm 0,08 ^d	2,02 \pm 0,06 ^c	3,06 \pm 0,16 ^a	2,88 \pm 0,05 ^b	0,0001
CAT (U/g Hb)	198,42 \pm 0,93 ^a	194,59 \pm 0,35 ^b	152,74 \pm 0,21 ^d	154,71 \pm 0,55 ^c	0,0001
GSH ($\mu\text{mol/L}$)	2,63 \pm 0,10 ^a	1,54 \pm 0,15 ^b	1,10 \pm 0,04 ^c	1,01 \pm 0,05 ^c	0,0001

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type, n=6 rats. Témoin : lot de rates recevant le régime standard et gavage par l'huile de maïs; DSE : lot de rates gavées par une dose de 1mg/kg/jour de CPF; DL_{50/25}: lot de rates gavées par 5,4mg/kg /jour de CPF; DL_{50/10}: lot de rates gavées par une dose de 13,5mg/kg/jour de CPF. Le gavage des différents lots de rates est réalisé avant, pendant la gestation et jusqu'à la fin de l'allaitement.

J₀ : jour de la mise bas ; J₂₁ : fin de la lactation.

MDA : malondialdéhyde ; HYDP : hydroperoxydes ; PCAR : protéines carbonylées ; CAT : catalase ; GSH : glutathion réduit.

La comparaison des moyennes entre les différents lots de rates est effectuée par le test ANOVA à un facteur.

Les différentes significatives entre les différents lots sont marquées par lettres différentes (a, b, c, d).

Tableau A17. Valeurs des paramètres érythrocytaires de stress redox chez les rats témoins et expérimentaux (progéniture)

Les lots	Témoin	DSE	DL _{50/25}	DL _{50/10}	P (ANOVA)
J₀					
MDA ($\mu\text{mol/L}$)	1,02 \pm 0,02 ^d	1,26 \pm 0,04 ^c	1,44 \pm 0,04 ^b	1,63 \pm 0,05 ^a	0,0001
HYDP ($\mu\text{mol/L}$)	1,21 \pm 0,02 ^d	1,39 \pm 0,03 ^c	1,65 \pm 0,04 ^b	1,88 \pm 0,02 ^a	0,0001
PCAR (nmol/L)	0,54 \pm 0,02 ^d	0,77 \pm 0,04 ^c	0,99 \pm 0,03 ^b	1,24 \pm 0,03 ^a	0,0001
CAT (U/g Hb)	155,32 \pm 0,46 ^a	153,91 \pm 0,07 ^b	144,93 \pm 0,08 ^c	144,75 \pm 0,04 ^c	0,0001
GSH ($\mu\text{mol/L}$)	0,97 \pm 0,02 ^a	0,72 \pm 0,02 ^b	0,63 \pm 0,01 ^c	0,53 \pm 0,02 ^d	0,0001
J₂₁					
MDA ($\mu\text{mol/L}$)	0,89 \pm 0,06 ^d	1,56 \pm 0,05 ^c	1,80 \pm 0,05 ^b	1,92 \pm 0,04 ^a	0,004
HYDP ($\mu\text{mol/L}$)	1,12 \pm 0,05 ^d	1,62 \pm 0,07 ^c	1,89 \pm 0,07 ^b	2,03 \pm 0,04 ^a	0,004
PCAR (nmol/L)	0,42 \pm 0,05 ^d	0,93 \pm 0,04 ^c	1,13 \pm 0,04 ^b	1,51 \pm 0,11 ^a	0,0001
CAT (U/g Hb)	158,59 \pm 0,07 ^a	151,93 \pm 0,24 ^b	134,52 \pm 0,54 ^c	133,04 \pm 0,53 ^d	0,0001
GSH ($\mu\text{mol/L}$)	1,27 \pm 0,09 ^a	0,67 \pm 0,04 ^b	0,56 \pm 0,02 ^c	0,49 \pm 0,05 ^c	0,015
J₉₀					
MDA ($\mu\text{mol/L}$)	2,26 \pm 0,06 ^d	2,88 \pm 0,11 ^c	3,54 \pm 0,15 ^b	3,94 \pm 0,08 ^a	0,0001
HYDP ($\mu\text{mol/L}$)	2,56 \pm 0,11 ^d	2,89 \pm 0,11 ^c	3,80 \pm 0,23 ^b	4,50 \pm 0,20 ^a	0,0001
PCAR (nmol/L)	1,71 \pm 0,08 ^d	2,01 \pm 0,14 ^c	2,79 \pm 0,16 ^b	3,67 \pm 0,23 ^a	0,0001
CAT (U/g Hb)	182,61 \pm 0,53 ^a	160,27 \pm 0,30 ^b	147,85 \pm 0,54 ^c	144,84 \pm 0,14 ^d	0,0001
GSH ($\mu\text{mol/L}$)	1,64 \pm 0,06 ^a	1,27 \pm 0,03 ^b	1,21 \pm 0,01 ^c	1,15 \pm 0,02 ^d	0,035

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type, n=8 rats. J₀ : naissance ; J₂₁ : vingt et un jours de vie post natale ; J₉₀ : âge adulte de trois mois. Témoin : rats nés de rates témoins nourries au régime standard et gavées à l'huile ; DSE : rats nés de rates gavées par une dose de 1mg/kg/jour de CPF ; DL_{50/25}:rats nés de rates gavées par 5,4mg/kg /jour de CPF; DL_{50/10}: rats nés de rates gavées par une dose de 13,5mg/kg/jour de CPF.

MDA : malondialdéhyde ; HYDP : hydroperoxydes ; PCAR : protéines carbonylées ; CAT : catalase ; GSH : glutathion réduit.

La comparaison des moyennes entre les différents lots de rats (progéniture) est effectuée par le test ANOVA à un facteur.

Les différentes significatives entre les différents lots sont marquées par lettres différentes (a, b, c, d).

Tableau A18. Marqueurs de la balance oxydant/antioxydant au niveau du Foie chez les rates témoins et expérimentales

Les lots	Témoïn	DSE	DL _{50/25}	DL _{50/10}	P (ANOVA)
J₀					
MDA (nmol/g)	2,41±0,03 ^d	2,70±0,02 ^c	3,24±0,02 ^b	3,85±0,04 ^a	0,0001
HYDP (nmol/g)	2,11±0,02 ^d	2,39±0,02 ^c	3,66±0,02 ^b	3,86±0,02 ^a	0,0001
PCAR (nmol/g)	0,93±0,02 ^d	1,23±0,02 ^c	2,60±0,02 ^b	2,86±0,02 ^a	0,0001
CAT (U/g tissu)	72,07±0,01 ^a	65,72±0,51 ^b	51,55±1,87 ^c	48,88±0,75 ^d	0,001
GSH (µmol/g)	0,82±0,01 ^a	0,70±0,03 ^b	0,46±0,02 ^c	0,37±0,02 ^d	0,0001
J₂₁					
MDA (nmol/g)	2,24±0,04 ^d	2,91±0,08 ^c	3,65±0,10 ^b	3,97±0,03 ^a	0,0001
HYDP (nmol/g)	1,99±0,03 ^c	2,73±0,08 ^b	3,90±0,08 ^a	4±0,04 ^a	0,0001
PCAR (nmol/g)	0,90±0,01 ^d	1,74±0,07 ^c	2,86±0,06 ^b	2,98±0,05 ^a	0,0001
CAT (U/g tissu)	72,26±0,05 ^a	64,99±0,07 ^b	51,13±1,65 ^c	47,88±0,19 ^d	0,0001
GSH (µmol/g)	0,89±0,02 ^a	0,58±0,04 ^b	0,41±0,02 ^c	0,30±0,01 ^d	0,0001

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type, n=6 rats. Témoïn : lot de rates recevant le régime standard et gavage par l'huile de maïs; DSE : lot de rates gavées par une dose de 1mg/kg/jour de CPF; DL_{50/25}: lot de rates gavées par 5,4mg/kg /jour de CPF; DL_{50/10}: lot de rates gavées par une dose de 13,5mg/kg/jour de CPF. Le gavage des différents lots de rates est réalisé avant, pendant la gestation et jusqu'à la fin de l'allaitement.

J₀ : jour de la mise bas ; J₂₁ : fin de la lactation.

MDA : malondialdéhyde ; HYDP : hydroperoxydes ; PCAR : protéines carbonylées ; CAT : catalase ; GSH : glutathion réduit.

La comparaison des moyennes entre les différents lots de rates est effectuée par le test ANOVA à un facteur.

Les différentes significatives entre les différents lots sont marquées par lettres différentes (a, b, c, d).

Tableau A19. Marqueurs de la balance redox au niveau du Foie chez les rats témoins et expérimentaux (progéniture)

Les lots	Témoïn	DSE	DL _{50/25}	DL _{50/10}	P (ANOVA)
J₀					
MDA (nmol/g)	0,85±0,03 ^d	0,99±0,02 ^c	1,23±0,02 ^b	1,58±0,02 ^a	0,0001
HYDP (nmol/g)	0,92±0,02 ^d	1,03±0,02 ^c	1,27±0,02 ^b	1,72±0,02 ^a	0,0001
PCAR (nmol/g)	0,24±0,02 ^d	0,28±0,01 ^c	0,52±0,02 ^b	0,58±0,02 ^a	0,013
CAT (U/g tissu)	31,82±0,01 ^a	30,72±0,01 ^b	28,04±0,03 ^c	27,68±0,01 ^d	0,0001
GSH (µmol/g)	0,46±0,02 ^a	0,39±0,01 ^b	0,25±0,02 ^c	0,18±0,02 ^d	0,0001
J₂₁					
MDA (nmol/g)	1,18±0,07 ^d	1,77±0,21 ^c	2,09±0,09 ^b	2,42±0,10 ^a	0,0001
HYDP (nmol/g)	1,11±0,03 ^d	1,42±0,13 ^c	1,77±0,08 ^b	1,96±0,04 ^a	0,0001
PCAR (nmol/g)	0,45±0,05 ^d	0,72±0,06 ^c	0,94±0,05 ^b	1,07±0,06 ^a	0,0001
CAT (U/g tissu)	52,62±0,36 ^a	50,64±0,26 ^b	45,75±0,22 ^c	43,75±0,20 ^d	0,0001
GSH (µmol/g)	0,60±0,03 ^a	0,49±0,02 ^b	0,32±0,02 ^c	0,29±0,02 ^c	0,0001
J₉₀					
MDA (nmol/g)	2,32±0,06 ^d	3±0,07 ^c	3,89±0,09 ^b	4,26±0,07 ^a	0,0001
HYDP (nmol/g)	2,41±0,14 ^d	2,99±0,10 ^c	3,86±0,15 ^b	4,21±0,14 ^a	0,0001
PCAR (nmol/g)	0,95±0,04 ^d	1,82±0,23 ^c	2,96±0,10 ^b	3,23±0,13 ^a	0,0001
CAT (U/g tissu)	73,79±0,41 ^a	67,82±0,25 ^b	54,55±0,54 ^c	51,55±0,37 ^d	0,0001
GSH (µmol/g)	0,96±0,02 ^a	0,66±0,04 ^b	0,39±0,02 ^c	0,31±0,01 ^d	0,0001

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type, n=8 rats. J₀ : naissance ; J₂₁ : vingt et un jours de vie post natale ; J₉₀ : âge adulte de trois mois. Témoïn : rats nés de rates témoins nourries au régime standard et gavées à l'huile ; DSE : rats nés de rates gavées par une dose de 1mg/kg/jour de CPF ; DL_{50/25}:rats nés de rates gavées par 5,4mg/kg /jour de CPF; DL_{50/10}: rats nés de rates gavées par une dose de 13,5mg/kg/jour de CPF.

MDA : malondialdéhyde ; HYDP : hydroperoxydes ; PCAR : protéines carbonylées ; CAT : catalase ; GSH : glutathion réduit.

La comparaison des moyennes entre les différents lots de rats (progéniture) est effectuée par le test ANOVA à un facteur.

Les différentes significatives entre les différents lots sont marquées par lettres différentes (a, b, c, d).

Tableau A20. Marqueurs de la balance oxydant/antioxydant au niveau du Tissu adipeux chez les rates témoins et expérimentales

Les lots	Témoin	DSE	DL _{50/25}	DL _{50/10}	P (ANOVA)
J₀					
MDA (nmol/g)	4,98±0,04 ^d	6,38±0,03 ^c	8,69±0,02 ^b	8,99±0,03 ^a	0,0001
HYDP (nmol/g)	5,38±0,02 ^d	7,60±0,03 ^c	9,71±0,02 ^b	9,92±0,02 ^a	0,0001
PCAR (nmol/g)	1,19±0,02 ^d	1,96±0,01 ^c	2,37±0,02 ^b	2,63±0,08 ^a	0,0001
CAT (U/g tissu)	79,04±0,11 ^d	79,49±0,03 ^c	79,68±0,03 ^b	79,86±0,06 ^a	0,001
GSH (µmol/g)	0,26±0,01 ^a	0,23±0,01 ^b	0,21±0,01 ^b	0,18±0,01 ^c	0,001
J₂₁					
MDA (nmol/g)	4,46±0,15 ^d	6,62±0,11 ^c	8,86±0,05 ^b	9,08±0,08 ^a	0,0001
HYDP (nmol/g)	5,25±0,04 ^d	7,79±0,11 ^c	9,78±0,02 ^b	9,98±0,02 ^a	0,0001
PCAR (nmol/g)	1,10±0,03 ^d	1,99±0,03 ^c	2,69±0,11 ^b	2,93±0,08 ^a	0,0001
CAT (U/g tissu)	89,12±0,06 ^a	79,10±0,05 ^b	78,89±0,06 ^c	78,64±0,09 ^d	0,001
GSH (µmol/g)	0,28±0,01 ^a	0,21±0,01 ^b	0,19±0,01 ^b	0,16±0,01 ^c	0,031

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type, n=6 rats. Témoin : lot de rates recevant le régime standard et gavage par l'huile de maïs; DSE : lot de rates gavées par une dose de 1mg/kg/jour de CPF; DL_{50/25}: lot de rates gavées par 5,4mg/kg /jour de CPF; DL_{50/10}: lot de rates gavées par une dose de 13,5mg/kg/jour de CPF. Le gavage des différents lots de rates est réalisé avant, pendant la gestation et jusqu'à la fin de l'allaitement.

J₀ : jour de la mise bas ; J₂₁ : fin de la lactation.

MDA : malondialdéhyde ; HYDP : hydroperoxydes ; PCAR : protéines carbonylées ; CAT : catalase ; GSH : glutathion réduit.

La comparaison des moyennes entre les différents lots de rates est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Les différentes significatives entre les différents lots sont marquées par lettres différentes (a, b, c, d).

Tableau A21. Marqueurs de la balance redox au niveau du Tissu adipeux chez les rats témoins et expérimentaux (progéniture)

Les lots	Témoin	DSE	DL _{50/25}	DL _{50/10}	P (ANOVA)
J₂₁					
MDA (nmol/g)	1,03±0,05 ^d	1,74±0,15 ^c	2,70±0,21 ^b	3,72±0,19 ^a	0,0001
HYDP (nmol/g)	2,32±0,08 ^d	3,51±0,33 ^c	4,17±0,10 ^b	4,88±0,13 ^a	0,0001
PCAR (nmol/g)	0,84±0,04 ^d	1,24±0,07 ^c	1,78±0,15 ^b	2,31±0,15 ^a	0,0001
CAT (U/g tissu)	60,97±0,10 ^a	60,10±0,07 ^b	59,63±0,14 ^c	58,65±0,29 ^d	0,0001
GSH (µmol/g)	0,20±0,01	0,18±0,01	0,16±0,01	0,14±0,01	0,050
J₉₀					
MDA (nmol/g)	4,72±0,10 ^d	6,90±0,12 ^c	8,92±0,11 ^b	9,30±0,09 ^a	0,0001
HYDP (nmol/g)	5,52±0,13 ^d	7,98±0,09 ^c	9,55±0,19 ^b	9,92±0,08 ^a	0,0001
PCAR (nmol/g)	1,26±0,04 ^d	2,22±0,15 ^c	2,74±0,18 ^b	3,01±0,11 ^a	0,0001
CAT (U/g tissu)	90,94±0,14 ^a	80,92±0,12 ^b	79,28±0,28 ^c	78±0,15 ^d	0,0001
GSH (µmol/g)	0,30±0,02 ^a	0,26±0,01 ^b	0,24±0,01 ^b	0,18±0,01 ^c	0,0001

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type, n=8 rats. J₀ : naissance ; J₂₁ : vingt et un jours de vie post natale ; J₉₀ : âge adulte de trois mois. Témoin : rats nés de rates témoins nourries au régime standard et gavées à l'huile ; DSE : rats nés de rates gavées par une dose de 1mg/kg/jour de CPF ; DL_{50/25}:rats nés de rates gavées par 5,4mg/kg /jour de CPF; DL_{50/10}: rats nés de rates gavées par une dose de 13,5mg/kg/jour de CPF.

MDA : malondialdéhyde ; HYDP : hydroperoxydes ; PCAR : protéines carbonylées ; CAT : catalase ; GSH : glutathion réduit.

La comparaison des moyennes entre les différents lots de rats (progéniture) est effectuée par le test ANOVA à un facteur.

Les différentes significatives entre les différents lots sont marquées par lettres différentes (a, b, c, d).

Tableau A22. Marqueurs de la balance oxydant/antioxydant au niveau du Cerveau chez les rates témoins et expérimentales

Les lots	Témoin	DSE	DL _{50/25}	DL _{50/10}	P (ANOVA)
J₀					
MDA (nmol/g)	2,46±0,03 ^d	2,63±0,08 ^c	4,56±0,07 ^b	4,74±0,04 ^a	0,0001
HYDP (nmol/g)	2,35±0,06 ^d	2,66±0,09 ^c	5,35±0,06 ^b	5,75±0,05 ^a	0,0001
PCAR (nmol/g)	1,51±0,03 ^d	1,77±0,09 ^c	2,45±0,05 ^b	2,84±0,03 ^a	0,0001
CAT (U/g tissu)	45,15±0,02 ^a	44,15±0,02 ^b	42,14±0,03 ^c	41,15±0,02 ^d	0,0001
GSH (µmol/g)	0,27±0,01 ^a	0,24±0,01 ^b	0,23±0,01 ^b	0,20±0,01 ^c	0,002
J₂₁					
MDA (nmol/g)	2,37±0,06 ^d	2,88±0,06 ^c	4,88±0,05 ^b	4,98±0,02 ^a	0,0001
HYDP (nmol/g)	2,23±0,04 ^c	2,77±0,11 ^b	5,72±0,09 ^a	5,85±0,07 ^a	0,0001
PCAR (nmol/g)	1,49±0,01 ^d	1,97±0,03 ^c	2,74±0,07 ^b	2,93±0,05 ^a	0,0001
CAT (U/g tissu)	45,60±0,22 ^a	43,63±0,21 ^b	41,72±0,15 ^c	40,70±0,19 ^d	0,0001
GSH (µmol/g)	0,28±0,01 ^a	0,25±0,01 ^b	0,23±0,01 ^b	0,21±0,01 ^b	0,030

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type, n=6 rats. Témoin : lot de rates recevant le régime standard et gavage par l'huile de maïs; DSE : lot de rates gavées par une dose de 1mg/kg/jour de CPF; DL_{50/25}: lot de rates gavées par 5,4mg/kg /jour de CPF; DL_{50/10}: lot de rates gavées par une dose de 13,5mg/kg/jour de CPF. Le gavage des différents lots de rates est réalisé avant, pendant la gestation et jusqu'à la fin de l'allaitement.

J₀ : jour de la mise bas ; J₂₁ : fin de la lactation.

MDA : malondialdéhyde ; HYDP : hydroperoxydes ; PCAR : protéines carbonylées ; CAT : catalase ; GSH : glutathion réduit.

La comparaison des moyennes entre les différents lots de rates est effectuée par le test ANOVA à un facteur.

Les différentes significatives entre les différents lots sont marquées par lettres différentes (a, b, c, d).

Tableau A23. Marqueurs de la balance redox au niveau du Cerveau chez les rats témoins et expérimentaux (progéniture)

Les lots	Témoin	DSE	DL _{50/25}	DL _{50/10}	P (ANOVA)
J₂₁					
MDA (nmol/g)	1,12±0,07 ^d	1,58±0,10 ^c	1,92±0,12 ^b	2,51±0,13 ^a	0,0001
HYDP (nmol/g)	0,99±0,05 ^d	1,49±0,09 ^c	2,50±0,10 ^b	2,93±0,05 ^a	0,0001
PCAR (nmol/g)	0,49±0,02 ^d	0,90±0,08 ^c	1,57±0,14 ^b	1,88±0,08 ^a	0,0001
CAT (U/g tissu)	25,20±0,15 ^a	23,91±0,17 ^b	22,62±0,21 ^c	21,84±0,17 ^d	0,0001
GSH (µmol/g)	0,19±0,01 ^a	0,16±0,01 ^b	0,14±0,01 ^b	0,11±0,01 ^c	0,009
J₉₀					
MDA (nmol/g)	2,67±0,10 ^d	3,08±0,14 ^c	4,93±0,08 ^b	5,21±0,10 ^a	0,0001
HYDP (nmol/g)	2,38±0,05 ^d	3,02±0,13 ^c	4,36±0,24 ^b	4,82±0,12 ^a	0,0001
PCAR (nmol/g)	1,81±0,05 ^d	2,20±0,18 ^c	2,88±0,08 ^b	3,10±0,08 ^a	0,0001
CAT (U/g tissu)	47,88±0,09 ^a	44,78±0,24 ^b	41,95±0,11 ^c	40,66±0,19 ^d	0,0001
GSH (µmol/g)	0,31±0,02 ^a	0,26±0,01 ^b	0,24±0,01 ^b	0,22±0,01 ^b	0,0001

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type, n=8 rats. J₀ : naissance ; J₂₁ : vingt et un jours de vie post natale ; J₉₀ : âge adulte de trois mois. Témoin : rats nés de rates témoins nourries au régime standard et gavées à l'huile ; DSE : rats nés de rates gavées par une dose de 1mg/kg/jour de CPF ; DL_{50/25}:rats nés de rates gavées par 5,4mg/kg /jour de CPF; DL_{50/10}: rats nés de rates gavées par une dose de 13,5mg/kg/jour de CPF.

MDA : malondialdéhyde ; HYDP : hydroperoxydes ; PCAR : protéines carbonylées ; CAT : catalase ; GSH : glutathion réduit.

La comparaison des moyennes entre les différents lots de rats (progéniture) est effectuée par le test ANOVA à un facteur.

Les différentes significatives entre les différents lots sont marquées par lettres différentes (a, b, c, d).

Tableau A24. Marqueurs de la balance oxydant/antioxydant au niveau du Muscle chez les rates témoins et expérimentales

Les lots	Témoin	DSE	DL _{50/25}	DL _{50/10}	P (ANOVA)
J₀					
MDA (nmol/g)	2,26±0,03 ^d	2,52±0,02 ^c	4,48±0,01 ^b	5,60±0,02 ^a	0,0001
HYDP (nmol/g)	2,91±0,02 ^d	3,17±0,02 ^c	4,58±0,02 ^b	5,88±0,02 ^a	0,0001
PCAR (nmol/g)	2,50±0,02 ^d	3,17±0,02 ^c	5,52±0,02 ^b	6,25±0,03 ^a	0,0001
CAT (U/g tissu)	74,11±0,02 ^a	72,11±0,02 ^b	69,13±0,02 ^c	67,11±0,02 ^d	0,0001
GSH (µmol/g)	0,35±0,02 ^a	0,21±0,02 ^b	0,15±0,01 ^c	0,10±0,02 ^d	0,0001
J₂₁					
MDA (nmol/g)	2,12±0,05 ^d	2,78±0,11 ^c	4,76±0,06 ^b	5,73±0,07 ^a	0,0001
HYDP (nmol/g)	2,72±0,09 ^d	3,46±0,09 ^c	4,76±0,05 ^b	5,89±0,07 ^a	0,0001
PCAR (nmol/g)	2,41±0,02 ^d	3,47±0,13 ^c	5,82±0,05 ^b	6,66±0,12 ^a	0,0001
CAT (U/g tissu)	74,26±0,05 ^a	71,96±0,06 ^b	68,92±0,04 ^c	66,71±0,28 ^d	0,0001
GSH (µmol/g)	0,39±0,01 ^a	0,20±0,01 ^b	0,13±0,01 ^c	0,09±0,01 ^d	0,0001

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type, n=6 rats. Témoin : lot de rates recevant le régime standard et gavage par l'huile de maïs; DSE : lot de rates gavées par une dose de 1mg/kg/jour de CPF; DL_{50/25}: lot de rates gavées par 5,4mg/kg /jour de CPF; DL_{50/10}: lot de rates gavées par une dose de 13,5mg/kg/jour de CPF. Le gavage des différents lots de rates est réalisé avant, pendant la gestation et jusqu'à la fin de l'allaitement.

J₀ : jour de la mise bas ; J₂₁ : fin de la lactation.

MDA : malondialdéhyde ; HYDP : hydroperoxydes ; PCAR : protéines carbonylées ; CAT : catalase ; GSH : glutathion réduit.

La comparaison des moyennes entre les différents lots de rates est effectuée par le test ANOVA à un facteur.

Les différentes significatives entre les différents lots sont marquées par lettres différentes (a, b, c, d).

Tableau A25. Marqueurs de la balance redox au niveau du Muscle chez les rats témoins et expérimentaux (progéniture)

Les lots	Témoin	DSE	DL _{50/25}	DL _{50/10}	P (ANOVA)
J₂₁					
MDA (nmol/g)	0,94±0,07 ^d	1,58±0,19 ^c	2,05±0,10 ^b	2,70±0,12 ^a	0,0001
HYDP (nmol/g)	1,25±0,05 ^d	1,80±0,14 ^c	2,13±0,09 ^b	2,70±0,09 ^a	0,0001
PCAR (nmol/g)	0,98±0,08 ^d	1,72±0,14 ^c	2,14±0,10 ^b	2,92±0,11 ^a	0,0001
CAT (U/g tissu)	44,11±0,15 ^a	42,66±0,26 ^b	40,82±0,18 ^c	39,68±0,25 ^d	0,0001
GSH (µmol/g)	0,29±0,01 ^a	0,16±0,01 ^b	0,11±0,01 ^c	0,07±0,01 ^d	0,0001
J₉₀					
MDA (nmol/g)	2,33±0,06 ^c	2,94±0,10 ^b	4,82±0,22 ^a	5,02±0,14 ^a	0,0001
HYDP (nmol/g)	2,65±1,33 ^d	3,82±0,14 ^c	4,81±0,11 ^b	5,13±0,12 ^a	0,0001
PCAR (nmol/g)	2,44±0,06 ^d	3,87±0,15 ^c	6±0,10 ^b	6,60±0,20 ^a	0,0001
CAT (U/g tissu)	75,98±0,18 ^a	72,98±0,20 ^b	70,96±0,18 ^c	67,93±0,19 ^d	0,0001
GSH (µmol/g)	0,41±0,02 ^a	0,30±0,01 ^b	0,27±0,02 ^b	0,21±0,01 ^c	0,0001

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type, n=8 rats. J₀ : naissance ; J₂₁ : vingt et un jours de vie post natale ; J₉₀ : âge adulte de trois mois. Témoin : rats nés de rates témoins nourries au régime standard et gavées à l'huile ; DSE : rats nés de rates gavées par une dose de 1mg/kg/jour de CPF ; DL_{50/25}:rats nés de rates gavées par 5,4mg/kg /jour de CPF; DL_{50/10}: rats nés de rates gavées par une dose de 13,5mg/kg/jour de CPF.

MDA : malondialdéhyde ; HYDP : hydroperoxydes ; PCAR : protéines carbonylées ; CAT : catalase ; GSH : glutathion réduit.

La comparaison des moyennes entre les différents lots de rats (progéniture) est effectuée par le test ANOVA à un facteur.

Les différentes significatives entre les différents lots sont marquées par lettres différentes (a, b, c, d).

EFFECTS OF CHLORPYRIFOS ON BRAIN OXIDANT/ANTIOXIDANT PARAMETERS IN PREGNANT/LACTATING RATS AND THEIR OFFSPRING

ABDERRAHIM Khawla¹, BOUANANE Samira^{1*}, BABA AHMED Fatima Zohra¹ and MERZOUK Hafida¹

1. Laboratory of Physiology, Physiopathology and Biochemistry of Nutrition, Department of Biology, Faculty of SNV/STU, University of Tlemcen (Algeria)

Reçu le 22/07/2020, Révisé le 12/12/2020, Accepté le 31/12/2020

Abstract

Description of the subject: Several studies have reported that low doses of Chlorpyrifos (CPF) target the developing brain during the period which cell division is occurring. It is well established that oxidative stress and excitatory synaptic transmission are closely related. Their disturbances are involved in most acute and chronic diseases of the central nervous system.

Objective : In the present study, we evaluated the effects of gestational CPF exposure on the oxidative stress in the offspring.

Methods : Oral administration of this pesticide at doses of 5.4mg/kg b.wt (1/25LD₅₀) and 13.5 mg/kg b.wt (1/10LD₅₀) was given 1day/2 to female rats during the entire gestation and lactation period and their pups. Several markers of oxidative stress were assessed by measuring the concentrations of brain malondialdehyde (MDA), carbonyl proteins and the activities of SOD and Catalase in pups at birth (day 0), weaning (day21) and 3 months of age (day90).

Results : These offspring had significantly higher brain MDA and carbonyl protein at days 21 and 90 compared with control offspring. At day 90, higher brain CAT and SOD activities was observed in experimental offspring compared with control offspring

Conclusion : CPF is not considered to be teratogenic at dose 1/10LD₅₀ and 1/25 LD₅₀. However, the oxidative stress occurred during intra-uterine life, persisted through adulthood in offspring of rats exposed by gavage of CPF

Keywords : Chlorpyrifos ; brain ; oxidative parameters ; antioxidant enzymes

L'EFFET DU CHLORPYRIFOS SUR LES PARAMETRES OXYDANT / ANTIOXYDANT DU CERVEAU CHEZ LES RATES GESTANTES ET ALLAITANTES ET LEUR PROGENITURE

Résumé

Description du sujet : Plusieurs études ont rapporté que de faibles doses de chlorpyrifos CPF agissent au cours du développement du cerveau. Il est bien établi que le stress oxydatif et la transmission synaptique excitatrice sont étroitement liés, et sont impliqués dans des maladies aiguës et chroniques du système nerveux central.

Objectifs : Dans cette étude, les effets de l'exposition au CPF sur le stress oxydatif sont évalués chez le rat pendant la gestation, la lactation et chez la progéniture.

Méthodes : Le CPF a été administré par gavage aux doses de 5,4mg/kg de poids corporel (1/25DL₅₀) et de 13,5 mg/kg de poids corporel (1/10DL₅₀) aux rates gestantes, allaitantes et leur progéniture. Les marqueurs de stress oxydatif déterminés au niveau du cerveau sont le malondialdéhyde (MDA), les protéines carbonylées, et les activités du superoxyde dismutase (SOD) et la catalase chez les ratons à la naissance (jour0), au sevrage (jour21) et à 3 mois (jour90).

Résultats : La progéniture, de rates traitées au CPF, présentait une diminution des activités de la catalase et de la SOD, avec augmentation des taux de MDA et des protéines carbonylées au niveau du cerveau, à la naissance, à j21 et j90 comparée aux témoins.

Conclusion : Le CPF n'est pas considéré comme tératogène aux doses DL₅₀/25, DL₅₀/10, car il n'y a pas de toxicité maternelle, mais le stress oxydatif de la vie intra-utérine, a persisté à l'âge adulte chez la progéniture de rats exposés par gavage à ce pesticide

Mots clés : Chlorpyrifos ; cerveau ; paramètres oxydants ; enzymes antioxydantes

* Auteur correspondant : BOUANANE Samira, E-mail : sambouanane@hotmail.fr

INTRODUCTION

Pesticides are toxic chemicals that are widely used, throughout the world, in agriculture and other settings, resulting on continuing human and animal exposure. Several pesticides, especially organophosphorus insecticides (OPI) are neurotoxic, tend to cause severe "cholinergic syndrome" and affect mental health [1-2]. Otherwise, OPI exert toxicity, which has been reported to have adverse effects on the hematological and biochemical systems of human body [3]. Oxidative stress, related to an imbalance between the production of oxygen free radicals and the antioxidant defense system. It has been implicated as one of the mechanisms for the adverse health effects of OPI exposure [4]. Toxicity of OPI may induce oxidative stress leading to generation of free radicals and alteration in antioxidant system [5]. Although different studies shown that they can induce increase in oxidative damage in cells from various organs [6-7]. CPF is a broad-spectrum OPI that has won reputation in domestic, industrial and agricultural pest control [8- 9, 10]. CPF elicits a number of additional effects, including hepatic dysfunction, haematological and immunological abnormalities, embryotoxicity, genotoxicity and neurobehavioral changes [11, 12]. The induction of oxidative stress is a common biochemical mechanism implicated in CPF [13, 14, 15]. It induces oxidative stress through increased levels of reactive oxygen species (ROS) and the accumulation of lipid peroxidation products in different organs [12, 4]. Several studies have reported that low doses of CPF target the developing brain during the period which cell division is occurring. It is well established that oxidative stress and excitatory synaptic transmission are closely related. Their disturbances are involved in most acute and chronic diseases of the central nervous system [16, 17]. The present study aimed to evaluate the effects of gestational CPF exposure on the oxidative stress in the offspring. Therefore, several markers of oxidative stress were assessed by measuring the concentrations of brain MDA, carbonyl proteins and the antioxidant enzyme activities of CAT and

SOD in pups from chlorpyrifos-diet-fed at weaning throughout adulthood. Our present study aimed to understand how maternal gavage of CPF affects brain oxidant/antioxidant status and influences the development of diseases in the offspring.

MATERIALS AND METHODS

1. Chemicals

Chlorpyrifos ethyl (CE) [O, O-diethyl-O-(3, 5, 6-trichloro-2-pyridyl) phosphorothioate], which is being widely used as an insecticide in Algeria, was used in this study and obtained from INRAA, Algeria.

2. Animals and experimental protocol

Adult albino Wistar rats were obtained from the Pasteur Institute, Algiers, Algeria, and were used in this study. The rats were allowed to acclimatize to the laboratory environment for one week. After mating, the first day of gestation was estimated by the presence of spermatozoids in vaginal smears. Pregnant rats weighing 180 to 200 g were housed individually in plastic cages under standard conditions at 22 °C to 25°C with a 12 h light-dark cycle and were fed a normal diet and tap water was provided ad libitum. Pregnant rats were randomly divided into 3 groups each containing 10 animals. Group I (C/oil): Rats in the control were received orally corn oil (2mL/kg). CPF was prepared by corn oil. Group II was given CPF at a dose of 5.4 mg/kg body weight (1/25 LD₅₀) [18]. Group III was given CPF at a dose of 13.5 mg/kg b.wt. (1/10 LD₅₀) according to the protocol [19]. Animals were weighed weekly and the dose was adjusted accordingly. The route of administration selected for the study was oral gavage (1day/2) for the entire gestation and lactation days, and male offspring was followed to adulthood. This study protocol has been approved by the ethical committee of the experimental animal care at Tlemcen University. At days 0 and 21 for dams and days 21 and 90 for pups, six rats from each group were anaesthetized with intraperitoneal injection of sodium pentobarbital (60mg/kg of body weight).

Brain was dissected out, washed immediately with ice-cold physiological saline (0.9% NaCl) and weighed; one parts of the tissue immediately stored at 80°C until analysis

3. Biochemical assessment

- *Preparation of tissue sample:* Brain was homogenized in 0.9% NaCl using an Ultra Turrax tissue homogenizer to make up the 10% homogenate (w/v) and then centrifuged at 10000g at 4 °C for 20 min to obtain cytosolic fraction. Tissue homogenates (10%) were used to determine levels of malondialdehyde (MDA) and carbonyl proteins content. Cytosolic fractions of tissue homogenate (10%) were used to determine activities of antioxidant enzymes.

- *Lipid peroxidation assay:* Brain homogenate MDA (marker of lipid peroxidation) was estimated by the method of Draper and Hadley [20] using thiobarbituric acid (TBA). Absorbance was measured at 532 nm. The results were expressed as nanomoles of MDA, using the molar extinction coefficient of chromophore ($1.56 \times 10^5 \text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$).

- *Carbonyl proteins assay:* Brain homogenate carbonyl proteins (marker of protein oxidation) by the derivatization of protein carbonyl groups with 2,4-dinitrophenylhydrazine (DNPH) leading to the formation of stable dinitrophenyl (DNP) hydrazone adducts, which can be detected spectrophotometrically at 375 nm according to Levine *et al.* [21]. Oxidised BSA standard was used for the standard curve.

- *Antioxidant enzymes:* Superoxide dismutase (SOD, EC 1.15.1.1) activity in the cytosolic fraction of brain homogenate, was based on the ability to inhibit pyrogallol autoxidation, with one unit of SOD activity the amount that causes 50% inhibition of the oxidation of pyrogallol [22]. SOD activity was measured every 5min over 1 h at 405 nm.

The activity of catalase (CAT, EC 1.11.1.6) was assayed in the cytosolic fractions of brain homogenate by the decomposition of hydrogen peroxide according to the method of Aebi [23].

The reaction was initiated by addition of brain homogenate to the reaction mixture containing phosphate buffer (0.05 M, pH 7.2) and H₂O₂. Change in absorbance was recorded spectrophotometrically at 240. The results were expressed as unit of CAT activity corresponding to mmol of H₂O₂ decomposed per minute using the H₂O₂ standard curve.

4. Statistical analysis

The results are presented as means and standard deviations (SD). Significant differences among the groups were analyzed by Student's test, between experimental and control rats at each age. These calculations were performed using STATISTICA version 4.1 (STATSOFT). Differences were considered statistically significant at * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

RÉSULTATS

None of the rats treated with CPF at the dose of 5.4 mg/kg b.wt. (1/25 LD₅₀) and 13.5mg/kg b.wt. (1/10 LD₅₀) showed sign of morbidity or mortality during the studies.

1. Body weight and relative weight of brain in control and experimental rats

1.1. Mothers

The original body weight of the dams, prior the pregnancy, of the dams was similar among the three groups. Body and relative brain weights did not differ between control and mothers gavaged by CPF at 13.5 mg/kg b.wt. and 5.4mg/kg b.wt. at any age (Table 1).

Table 1. Body weight and brain relative weight in control and experimental rats at parturition (day 0) and at the end of lactation (day 21)

Parameter	Control rats		Experimental rats	
			1/10 LD ₅₀	1/25 LD ₅₀
Body weight (g)				
Day 0	278±11.16		285±20.21	261±9.28
Day 21	250±10.97		260±15.3	240±8.90
Brain (RW)				
Day 0	0.44±0.03		0.46±0.01	0.42±0.04
Day 21	0.68±0.02		0.72±0.03	0.70±0.01

Values are presented as means ± SD.

1.2. Offspring

At birth (day 0) and at weaning (day 21), no difference in body and relative brain weights was observed between pups.

However, at 3 months of age (day 90), pups from CPF had consistently lower body and relative brain weight (Table 2).

Table 2. Post-natal changes in body weight and brain relative weight in control and experimental offspring

Parameter	Control offspring		Experimental offspring	
			1/10 LD ₅₀	1/25 LD ₅₀
Body weight (g)				
Day 0	4.89±0.30		5.70±0.52	4.97±0.31
Day 21	54.64±2.02		60±4.54	58.7±5.02
Day 90	300±12.23		254±22.3*	261±20.17*
Brain (RW)				
Day 21	2.01±0.02		2.03±0.02	2.04±0.03
Day 90	0.51±0.03		0.41±0.04*	0.40±0.02*

Values are presented as means ± SD. Significant differences between control and experimental offspring rats at day 0, day 21 and day 90 in each group are indicated as **p* < 0.05.

2. Oxidative stress parameters

2.1. Mothers

Brain malondialdehyde (MDA) and carbonyl protein levels were higher, in mothers treated with the dose 13.5mg / kg and 5.4mg/kg of CPF

compared with control mothers at days 0 and 21 (Table 3). Brain CAT and SOD activities were higher in CPF treatment mothers compared with control mothers throughout the experiment (Table 3).

Table 3. Oxidant/antioxidant status in control and experimental rats at parturition (day 0) and at the end of lactation (day 21)

Parameter	Control rats		Experimental rats	
			1/10 LD ₅₀	1/25 LD ₅₀
MDA (nmol/g tissue)				
Day 0	15.64±1.07		28.33±2.84**	23.10±1.38**
Day 21	18.44±1.52		30.34±1.67**	27.48±1.45**
Carbonyl proteins (nmol/g tissue)				
Day 0	0.54±0.01		0.70±0.02*	0.64±0.04*
Day 21	0.68±0.1		1.90±0.06**	1.6±0.1**
Catalase (U/g tissue)				
Day 0	44.33±7.20		71±3.04**	72±3.28**
Day 21	69.16±5.04		98±4.15**	86±3.40**
SOD (U/g tissue)				
Day 0	125±16.43		165±18.34*	146±16.11*
Day 21	134±15.52		206±12.86**	224±15.33**

Values are presented as means ± SD. Significant differences between control and experimental rats at day 0 and day 21 are indicated as **p* < 0.05, ***p* < 0.01.

2.2. Offspring

Brain MDA and carbonyl protein levels increased in experimental offspring compared with controls at each age (Fig. 1). At day 90, higher MDA and carbonyl protein levels were observed in dams treated by CPF at 13.5 mg/kg

b.wt. At weaning, brain CAT and SOD activities were similar in experimental offspring and controls. At day 90, however, experimental offspring treated by CPF, have significantly higher CAT and SOD activities compared with their controls (Fig. 2).

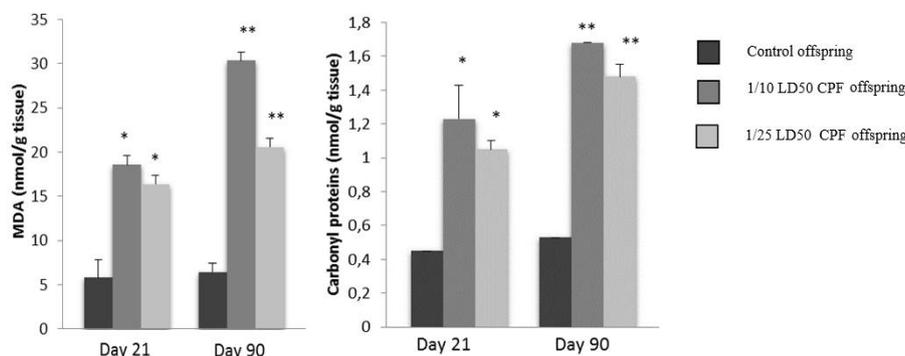


Figure 1: Brain oxidant status in control and experimental offspring

Values are means ± SD. Significant differences between experimental and control rats, at each age, are indicated by * $p < 0.05$ and ** $p < 0.01$.

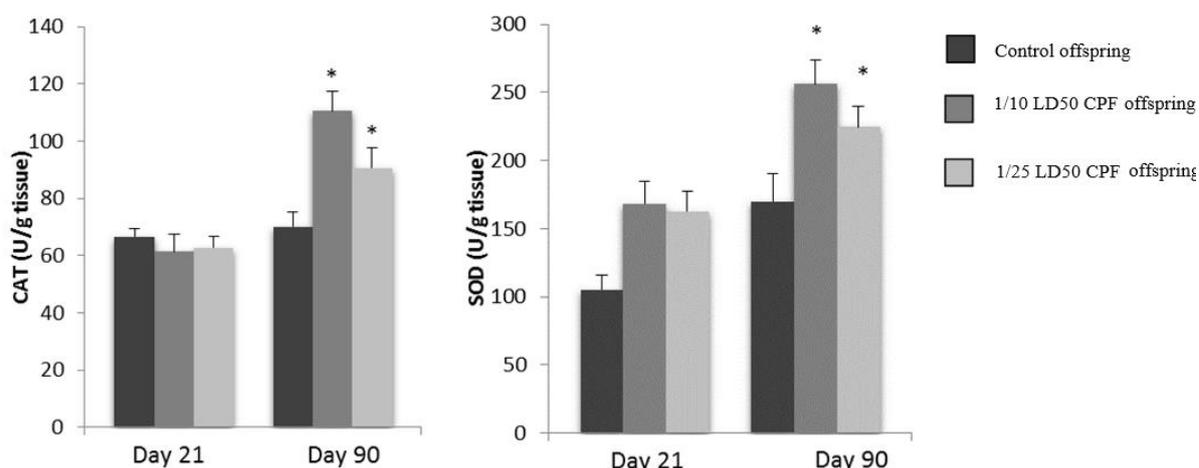


Figure 2: Brain antioxidant enzyme activities in control and experimental offspring

Values are means ± SD. Significant differences between experimental and control rats, at each age, are indicated by * $p < 0.05$.

DISCUSSION

The present study has evaluated the effect of CPF during pregnancy and lactation, in the induction of an oxidant/antioxidant imbalance on brain in the offspring of rats. The dams that received CPF orally by gavage had not a difference from body and relative brain weights after gestation and lactation periods. In this study, at day 90, the decreased body weight of offspring treated by CPF at a dose level equivalent to 1/10LD₅₀ and 1/2/LD₅₀ was observed. These offspring also had a decrease in relative brain weight.

Our findings are in line with Goel *et al.* [24] work, that the net body weight gain of the animals intoxicated with CPF was markedly less as compared to the normal controls. In toxicological studies, body, organ and relative organ weights are important criteria for evaluation of organ toxicity [25, 26]. The reduction in body weight may be due to the combined action of cholinergic and oxidative stress [27-28].

Data reports that the central mechanism of pesticide action is changes in the cellular oxidative status. OPI can induce oxidative stress by generating free radicals and altering antioxidant levels of the free radical scavenging enzyme activity [29, 30]. Free radicals have been implicated in the development of many acute and chronic diseases and in conditions involving brain or neurological tissue. Bellissimo [31] demonstrated that CPF-induced toxicity may be mediated in part by the generation of oxidative stress, and the brain is more vulnerable to oxidative stress than other tissues. Some indicators were measured to assess the oxidative stress status after CPF treatment.

Levels of MDA, a major oxidation product of peroxidized polyunsaturated fatty acids, have been considered as an important indicator of lipid peroxidation [32]. In this study, we have shown that CPF treatment increase MDA levels in brain of the female rats at parturition and the end of lactation. Our present findings show that, in our experimental offspring the MDA levels in brain significantly increased. This observation is in accordance with other studies reported that CPF increased MDA levels on brain leading to an increase of lipid peroxidation [24].

Protein carbonyl groups are introduced via oxidation of proteins and can be used as markers for oxidatively modified proteins, and have been suggested to be a sign of tissue damage caused by oxidative stress, carbohydrate overload or both [33]. Protein carbonyl contents reflect the amount of oxidative stress that the animal has been exposed to during a long time period. In offspring of CPF treated dams, increased protein carbonyl levels indicated that free-radical-mediated oxidative damage occurred at an early stage of development.

In the present experiments, the production and activity of antioxidant enzymes also increase in relation to high oxidative stress.

CAT and SOD are the most important antioxidant enzymes, which metabolize toxic oxidative intermediates. Some studies have indicated that superoxide radicals can inhibit CAT activity and the increased H_2O_2 resulting from CAT inhibition could finally inhibit SOD activity [34]. The increased activity of SOD is known to serve as protective responses to eliminate reactive free radicals [36].

Previous studies have reported that CAT and SOD activities increased in rat tissues by OPI exposure [35, 24, 36-37]. The increase in CAT activity may have an adaptive response to oxidative stress driven by pesticides, and may be explained by their influence on hydrogen peroxide as substrate, which is formed in the process of dismutation of superoxide anion radicals [38]. The destruction of superoxide anion (O_2^-) and hydrogen peroxide by SOD and CAT improves induced toxicity of CPF in the same way as substances capable of scavenging hydroxyl radical. This is according with our results which have shown that exposure to CPF induced increased level of the brain antioxidant enzymes of experimental mothers and their offspring. The increased CAT and SOD activities might be associated with toxicity of CPF on rat brain tissue.

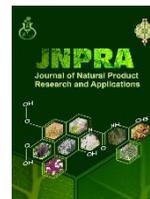
CONCLUSION

In view of the data of our result, it be concluded that CPF neurotoxicity could be attributed of the generation of free radicals. This increased brain oxidative stress that occurred during intrauterine life, persisted into adulthood in offspring.

REFERENCES

- [1]. Kamel F., Engel L.S., Gladen B.C., Hoppin J.A., Alavanja M.C., Sandler D.P. (2005). Neurologic symptoms in licensed private pesticide applicators in the agricultural health study. *Environ Health Perspect*, 113: 877-82.
- [2]. Costa L.G. (2006). Current issues in organophosphate toxicology. *Clin Chim Acta*, 366: 1-13.
- [3]. Kalender S., Ogutcu A., Uzunhisarcikli M., Acikgoz F., Durak D., Ulusoy Y., Kalender Y. (2005). Diazinon-induced hepatotoxicity and protective effect of vitamin E on some biochemical indices and ultrastructural changes. *Toxicology*, 211(3): 197-206.
- [4]. Mansour S.A. and Mossa A.H. (2009). Lipid peroxidation and oxidative stress in rat erythrocytes induced by chlorpyrifos and the protective effect of zinc. *Pestic Biochem Phys*, 93: 34-39.
- [5]. Abdollahi M., Ranjbar A., Nikfar S. and Rezaie A. (2004). Pesticides and oxidative stress a review. *Med Sci Monit*, 10: 141-147.
- [6]. Kale M., Rathore N., John S., Bhatnagar D. (1999). Lipid peroxidative damage on pyrethroid exposure and alterations in antioxidant status in rat erythrocytes: a possible involvement of reactive oxygen species. *Toxicol Lett*, 105: 197-205.
- [7]. Ambali S.F., Abubakar A.T., Shittu M., Yaquub L.S., Anafi S.B., et al. (2010). Chlorpyrifos-induced alteration of hematological parameters in Wistar rats: Ameliorative effect of Zinc. *Res J Environ Toxicol*, 4: 55-66.
- [8]. Steenland K., Dick R.B., Howell R.J., Chrislip D.W., Hines C.J., Reid T.M., Lehman E., Laber P., Krieg E.F.Jr and Knott C. (2000). Neurologic function among termiticide applicators exposed to chlorpyrifos. *Environ Health Perspect*, 108(4): 293-300.
- [9]. Lemus R. and Abdelghani A. (2000). Chlorpyrifos: an unwelcome pesticide in our homes. *Rev Environ Health*, 15(4): 421-433.
- [10]. Ambali S.F., Abbas S.O., Shittu M., Dzenda T., Kawu M.U., Salami S.O. and Ayo J.O. (2009). Effects of gestational exposure to chlorpyrifos on implantation and neonatal mice. *J Cell Anim Biol*, 3(4): 050-057.
- [11]. Heikal T.M., El-Sherbiny M., Hassan S.A., Arafa A., Ghanem H.Z. (2012b). Antioxidant Effect of selenium on hepatotoxicity induced by chlorpyrifos in male rats. *Int J Pharm Sci*, 4Suppl 4: 603-609.
- [12]. Verma R.S., Mehta A. and Srivastava N. (2007). In vivo chlorpyrifos oxidative stress attenuation by antioxidant vitamins. *Pestic Biochem Phys*, 88: 191-196.
- [13]. Ambali S.F., Shuaib K., Edeh R., Orieji B.C., Shittu M., Akande M.G. (2011b). Hyperglycemia induced by subchronic co-administration of chlorpyrifos and lead in Wistar rats: Role of pancreatic lipoperoxidation and alleviating effect of vitamin C. *Biol Med*, 3(1):6-14.
- [14]. Gultekin F., Delibas N., Yasar S., Killinc I. (2001). In vivo changes in antioxidant systems and protective role of melatonin and a combination of vitamin C and vitamin E on oxidative damage in erythrocytes induced by chlorpyrifos-ethyl in rats. *Arch Toxicol*, 75: 88-96.
- [15]. Ambali S.F., Ayo J.O., Ojo S.A., Esievo K.A.N. (2011). Ameliorative effect of vitamin C on chlorpyrifos-induced increased erythrocyte fragility in Wistar rats. *Hum Exp Toxicol*, 30: 19-24.
- [16]. Thabet H., Brahmi N., Kouraïchi N., Elghord H., Amamou M. (2009). Organophosphorus poisoning: New concepts. *Resuscitation*, 18(7): 633-639.
- [17]. Amitai G., Moorad D., Adani A., Doctor B.P. (1998). Inhibition of acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase by chlorpyrifos-oxon. *Biochem Pharmacol*, 56: 293-9.
- [18]. Tanvir E.M., Afroz R., Alamgir Zaman Chowdhury M., Ibrahim Khalil Md., Sabir Hossain Md., Abdurrahman Md., Harunur Rashin M., Siew Hua Gan. (2015). Honey has a protective effect against chlorpyrifos-induced toxicity on lipid peroxidation, diagnostic markers and hepatic histoarchitecture. *Eur J Integr Med*, 7: 525-533.
- [19]. Goel A., Dani V., Dhawan D.K. (2007). Zinc mediates normalization of hepatic drug metabolizing enzymes in chlorpyrifos-induced toxicity. *Toxicol Lett*, 169: 26-33.
- [20]. Draper H.H. and Hadley M. (1990). Malondialdehyde determination as index of lipid peroxidation. *Methods Enzymol*, 186: 421-431.
- [21]. Levine R.L., Garland D., Oliver C.N., Climent I. et al. (1990). Determination of carbonyl content in oxidatively modified proteins. *Methods Enzymol*, 186: 464-478.
- [22]. Marklund S.L. (1985). Pyrogallol autooxidation. In: Handbook of Methods for Oxygen Radical Greenwald, RA. [ed. Boca Raton, Fla: CRC Press]. 243-247.
- [23]. Aebi H. (1984). Catalase in vitro. *Methods Enzymol*, 105:121-126.
- [24]. Goel A., Dani V. and Dhawan D.K. (2005). Protective effects of zinc on lipid peroxidation, antioxidant enzymes and hepatic histoarchitecture in chlorpyrifos induced toxicity. *Chem Biol Interact*, 156: 131-140.
- [25]. Heikal T.M., Ghanem H.Z., Soliman M.S. (2011). Protective effect of green tea extracts against dimethoate induced DNA damage and oxidant/antioxidant status in male rats. *Biohealth Science Bulletin*, 3(1): 1-11.
- [26]. Crissman J.W., Goodman D.G., Hildebrandt P.K., Maronpot R.R., Prater D.A., Riley J.H. et al. (2004). Best practice guideline: toxicologic histopathology. *Toxicol Pathol*, 32: 126-131.
- [27]. Dirican E.K., Kalender Y. (2011). Dichlorvos-induced testicular toxicity in male rats and the protective role of vitamins C and E. *Exp Toxicol Pathol*, 64(7-8):821-30.
- [28]. Saafi E.B., Louedi M., Elfeki A., Zakhama A., Najjar M.F., Hammamia M. et al. (2011). Protective effect of date palm fruit extract (Phoenix dactylifera L.) on dimethoate induced-oxidative stress in rat liver. *Exp Toxicol Pathol*, 63: 433- 441.
- [29]. Sharma Y., Bashir S., Irshad M., Nag T.C., Dogra T.D. (2005). Dimethoate-induced effects on antioxidant status of liver and brain of rats following subchronic exposure. *Toxicology*, 215:173-181.
- [30]. Rajeswary S., Kumaran B., Ilangoan R., Yuvaraj S., Sridhar M., Venkataraman P., Srinivasan N., Aruldas M.M. (2007). Modulation of antioxidant defense system by the environmental fungicide carbendazim in Leydig cells of rats. *Reprod Toxicol*, 24 (3-4): 371-380.

- [31]. Bellissimo M.I., Amado D., Abdalla D.S., Ferreira E.C., Cavalheiro E.A., Naffah-Mazzacoratti M.G. (2001). Superoxide dismutase, glutathione peroxidase activities and the hydroperoxide concentration are modified in the hippocampus of epileptic rats. *Epilepsy Res*, 46: 121-128.
- [32]. Kalender S., Kalender Y., Ogutcu A., Uzunhisarcikli M., Durak D., Açikgoz F. (2004). Endosulfan-induced cardiotoxicity and free radical metabolism in rats: the protective effect of vitamin E. *Toxicology*, 202: 227-35.
- [33]. Mayne S.T. (2003). Antioxidant nutrients and chronic disease: Use of biomarkers of exposure and oxidative stress status in epidemiologic research. *J Nutr*, 133: 933-940.
- [34]. Gultekin F., Ozturk M., Akdogan M. (2000). The effect of organophosphate insecticide chlorpyrifos - ethyl on lipid peroxidation and antioxidant enzymes (in vitro). *Arch Toxicol*, 74: 533-538.
- [35]. Celik I., Suzek H. (2009). Effects of subacute exposure of dichlorvos at sublethal dosages on erythrocyte and tissue antioxidant defense systems and lipid peroxidation in rats. *Ecotoxicol Environ Saf*, 72: 905-908.
- [36]. Sarabia L., Maurer I., Bustos-Obregon E. (2009). Melatonin prevent damage elicited by the organophosphorous pesticide diazinon on mouse sperm DNA. *Ecotoxicol Environ Saf*, 72: 663-668.
- [37]. Uzun F.G., Demi F., Kalender S., Bas H., Kalender Y. (2010). Protective effect of catechin and quercetin on chlorpyrifos-induced lung toxicity in male rats. *Food Chem Toxicol*, 48: 1714-1720.
- [38]. Shaikh Z.A., Vu T.T. and Zaman K. (1999). Oxidative stress as a mechanism of chronic cadmium induced hepatotoxicity and renal toxicity and protection by antioxidants. *Toxicol Appl Pharmacol*, 15: 256-263.



Effects of exposure of chlorpyrifos-ethyl on metabolism and oxidative damage in rats and their offspring

Khawla ABDERRAHIM¹, Meryem BENSALAH¹, Samira BOUANANE^{1,*}, Fatima Zohra BABA AHMED¹, Hafida MERZOUK¹

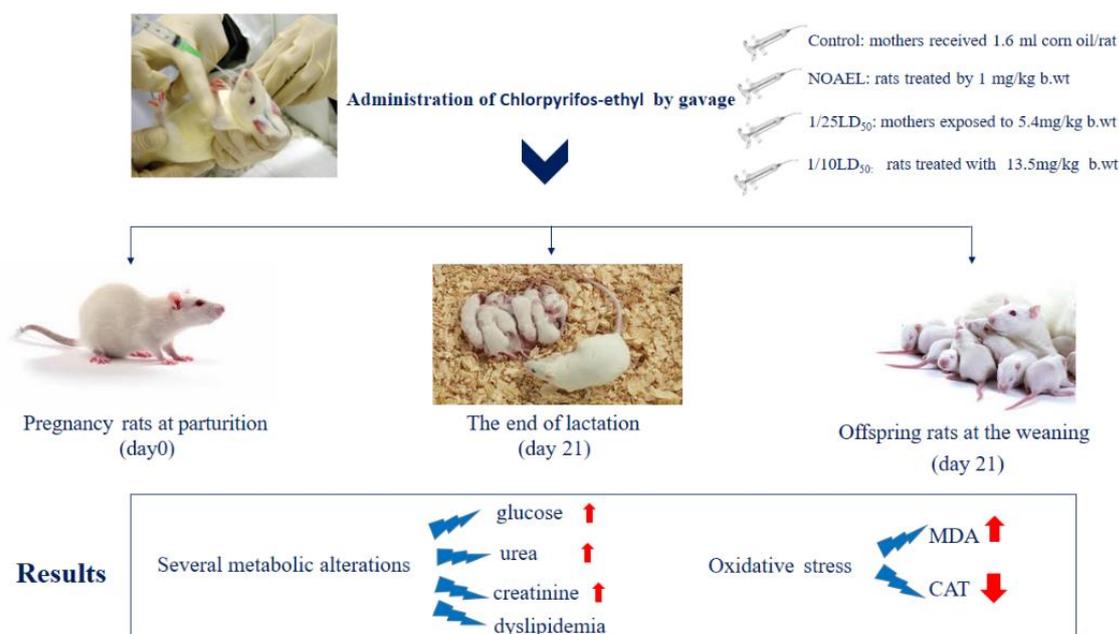
¹Laboratory of Physiology Physiopathology and Biochemistry of Nutrition, Department of Biology, Faculty of Natural and Life Sciences, Earth and Universe, University Abou-Bekr Belkaïd, Tlemcen 13000, Algeria

*Corresponding author; sambouanane@hotmail.fr

Highlights

- Chlorpyrifos-ethyl exposure at different doses affects metabolism and induced oxidative stress in pregnant and lactating rats.
- Metabolic changes and oxidative stress caused by chlorpyrifos-ethyl were also observed in pups at weaning.
- Maternal chlorpyrifos-ethyl exposure during gestation and lactation induced the development of metabolic disorders and redox alterations in the offspring.

Graphical abstract



Abstract

Chlorpyrifos-ethyl (CE) is one of the most widely used organophosphorus insecticides for industrial, agricultural and public health purposes. The aim of the study was to evaluate the effect of CE exposure via gavage on metabolic and redox status in pregnant, lactating rats and their pups at weaning. The oral administration of this pesticide at doses of 1 mg/kg of body weight No Observed Adverse Effects Level (NOAEL), 5.4mg/kg b.wt (1/25LD50) and 13.5 mg/kg b.wt (1/10LD50) was given 1day/2 to female rats during the entire gestation and lactation period. Plasma biochemical parameters as well as lipid profiles and oxidative stress markers were determined. Oral CE exposure induced an increase in plasma glucose, urea, creatinine and lipid status levels in mothers at parturition (day 0) and at the end of lactation (day21) and in their offspring at weaning (day21). An altered oxidant/antioxidant status marked in mothers treated by the insecticide at day 0 and day 21 and these disturbances were also seen in their offspring. In conclusion, different doses CE exposure induced several metabolic and redox alterations leading to maternal physiological impairments and to offspring metabolic changes. CE should be used with caution especially during pregnancy and lactation period.

Keywords: Chlorpyrifos Ethyl; Pregnancy; Oxidative damage; Metabolism.

1. Introduction

Pesticides are ubiquitous in the environment and have significant economic, environmental and public health impact. Their usage helps to improve human nutrition through greater availability, longer storage life and lower costs of Food (El-Demerdash and Nasr, 2014). Organophosphorus insecticides (OPIs) are one of the largely used classes of compounds for pest control in various scenarios. Use of OPIs has increased owing to their low toxicity and low persistence in mammalian system. OPIs act via inhibition of acetylcholinesterase (AChE; EC 3.1.1.7), an enzyme involved in regulation of neurotransmission by hydrolysis of the neurotransmitter, acetylcholine (ACh) (Joshi and Rajini, 2009). OPIs exposures have been associated with metabolic disorders (Reygnier et al., 2016) and oxidative stress characterized by increased lipid peroxidation and alterations in the status of enzymatic antioxidant defense mechanisms in humans (Ranibar et al., 2005). Chlorpyrifos (CFP) and its derivatives are used organophosphorus compounds to control a variety of insects and pests in agricultural practices (Galloway and Handy, 2003). They are among the most used insecticides in the world, that is why they have been the subject of numerous toxicity studies (Kenfack et al., 2007). CPF (0,0- diethyl 0-3,5,6-trichloro-2- pyridyl phosphorothionate) (C₉H₁₁Cl₃NO₃PS) is classified as a moderately hazardous, class insecticide by the world health organization (WHO, 1997). Its acute toxicity varies according to the species and route of exposure, acute oral LD50 for females' rats is estimated to be 135 mg/kg body weight (Mc Collister et al., 1974). Chlorpyrifos-ethyl (CE) is one of the most recent derivatives of CPF. In addition, CE is widely used in the agricultural production in Algeria (Agricultural Ministry, Algeria 'Alphyte Spa: Algérienne des phytosanitaires'). Increasing evidence indicates that CPF is involved in metabolic perturbations (Joshi and Rajini, 2009) and oxidative stress in the body by enhanced levels of Malondialdehyde (MDA) accompanied by a concomitant decrease in the activity of catalase (CAT). Available reports indicate that CPF alter the activities associated with antioxidant defense mechanisms (Attia et al., 2012). The aim of this study was to investigate the effect of oral CE exposure at different doses on metabolic parameters and oxidative stress biomarkers in pregnant rats at parturition (day 0) and at the end of lactation (day 21) and their offspring at weaning (day 21).

2. Materiel and methods

2.1 Chemicals

CE is a synthetic organophosphate insecticide [O, O-diethyl-O-(3, 5, 6-trichloro-2-pyridyl) phosphorothioate], which is being widely used as an insecticide in Algeria. The commercial formulation of CE, namely Dursban 4[®] (Dow agrosiences) containing 480 g CE per liter, was used in this study and all other chemical products were obtained on 2013 from National Institute of Agronomic Research of Algeria (INRAA).

2.2 Animals and experimental design

A total of 24 female Wistar rats (weighing 200g) were obtained from the Pasteur Institute (Algiers, Algeria). Animals were housed in wood-chip-bedded plastic cages, with a 12 h light/dark cycle, room temperature of 23 °C, air humidity of 60 ± 5%. The rats had free access to water and a standard diet (O.N.A.B). The female rats were randomized into four groups of six animals for each group. Control group (C/oil): Rats were received only corn oil (1.6 ml/ 200g of rat). CE was prepared by corn oil. In Group 1, the rats were given CE at a dose of 1 mg/kg body weight [NOAEL: no observable adverse effects level; low dose (Mansour and Mossa, 2011)]. Group 2 received CE at a dose of 5.4mg/kg b.wt [median dose; equivalent to 1/25 LD₅₀ (Tanvir et al., 2015)], whereas rats in Group 3 treated by CE at 13.5 mg/kg body weight (highest dose 1/10LD₅₀) according to the protocol (Goel et al., 2007). The route of administration selected for the study was oral gavage (every two days) for all female rats during one month before mating. After this period, the female rats were mated. The presence of sperm on the vaginal smear was used to determine the first day of pregnancy, the male rats were removed and gavage was continued for the pregnant rats of the four groups by the same doses of CE during pregnancy and lactation. The experimental procedures were carried out according to the National Institute of Health Guidelines for animal care and approved by the Regional Ethical Committee.

2.3 Experimental procedures

At days 0 and 21 for mothers and days 21 for pups, six rats from each group were anesthetized with intraperitoneal injection of sodium pentobarbital (60 mg/kg of body weight). The blood was collected from the abdominal aorta puncture into EDTA tube. Blood samples were centrifuged to obtain the plasma for determination of biochemical and some oxidative stress parameters. After removal of plasma, the remaining erythrocytes were washed three times in isotonic saline, hemolysed by the addition of ice-cold distilled water (1/4) and stored at 4 °C for 15 min. The cell debris was removed by centrifugation (2000g for 15 min). The erythrocyte lysates were assayed for catalase activity and MDA.

2.4 Biochemical analyses

Plasma glucose, triglycerides, total cholesterol, urea, creatinine levels were measured using commercial kits obtained from Spinreact (by colorimetric enzymatic assays). Triglycerides and total cholesterol were determined in different lipoprotein fractions after separation by precipitation according to the method of Burstein et al. (1989).

2.5 Oxidant/antioxidant marker determination

MDA levels, a marker of lipid peroxidation, were estimated by the procedure of Draper and Hadley, (1990) using thiobarbituric acid (TBA).

Erythrocyte CAT (EC.1.11.1.6) activity was assayed by measuring the rate of hydrogen peroxide (H₂O₂) decomposition according the kinetic method described by Aebi (1984). The reaction was initiated by addition of hemolysate to the reaction mixture containing

phosphate buffer (0.05 M, pH 7.2) and H₂O₂. Change in absorbance was recorded spectrophotometrically at 240 nm. Enzyme activity was expressed as U/g of hemoglobin (Hb).

2.6 Statistical analysis

Results are expressed as means \pm standard deviation (SD). Significant differences among the groups were analysed by one-way analysis of variance (ANOVA) test followed by Tukey's multiple comparison tests. p-Value < 0.05 was considered statistically significant. All data were done with the Statistical Package for Social Sciences (IBM SPSS, 20.0 for windows).

3. Results

3.1 Clinical signs of toxicity

No signs of toxicity and deaths were observed in any of the treatment groups during the experimental period. But a decrease of the number for newborns of rats exposed to the high dose of CE (13.5mg/kg b.wt; 1/10LD₅₀) during gestation compared with other doses and control, are noted in this study.

3.2 Effect of treatment on plasma and lipoproteins biochemical parameters

3.2.1 Effect of treatment on Mother rats

The administration of CE resulted in the increase in plasma glucose, urea and creatinine levels in mothers rats at parturition and at the end of lactation for all doses (Table 1) compared to the control mothers, with the highest effective concentrations being 1/25LD₅₀.

The oral exposure of CE at all of the applied dose levels induced a general but dose-dependent elevation of the total cholesterol level in the plasma, LDL and VLDL of mothers rats tested with three doses of this pesticide during gestation and lactation compared with control mothers at day0 and day21 (Table 1). The pronounced effect being with the 1/25LD₅₀ and 1/10LD₅₀ dose levels while, HDL cholesterol was very low in experimental mother rats exposure to CE 1/10L D₅₀ compared with both doses of CE and control values at parturition and at the end of lactation (Table 1).

Plasma, LDL and VLDL triglycerides contents were significantly higher (p 0.000) in rats' mothers treated by CE at different doses than in control mothers' rats at day0 (Table1), with the highest effective concentrations being 1/25LD₅₀ and 1/10LD₅₀ of CE. At day 21, A high significant decreases (p 0.000) in HDL triglycerides contents were noted in experimental mothers rats treated with CE 1/10LD₅₀ compared to other doses of CE and control mothers rats at parturition and at the end of lactation (Table1).

3.2.2 Effect of treatment on Offspring

Plasma glucose, urea and creatinine levels were significantly enhanced in pups, at weaning, from mothers given CE at different doses (low, median and high) during gestation and lactation had higher significant increase (p 0.000) compared with control pups (Table 1), with the highest effective concentrations being 1/25LD₅₀ and 1/10LD₅₀ doses of this pesticide.

The results of the present study showed that CE gavage to the mother rats at dose of NOAEL, 1/25 LD₅₀ and 1/10LD₅₀ throughout gestation and lactation, produced a general significant increase (p 0.000) in plasma total cholesterol, VLDL-C and LDL-C levels from their offspring at weaning day 21 compared with control pups. The highest increase values was recorded in pups that mothers treated with the 1/25LD₅₀ and 1/10LD₅₀

doses levels. On the other hand, there were a significant decreases in HDL-C levels in pups of different treated groups compared to pups of control group (Table 1) and this reduction was more pronounced with 1/25LD₅₀ dose level.

The gavage of 1/25LD₅₀ of CE to pregnant/lactating female rats caused a significant elevation in plasma, LDL and VLDL triglycerides levels of their pups at weaning compared with pups of other treated groups NOAEL, 1/10LD₅₀ and pups of control group (Table 1). A slight but not significant decrease of HDL triglycerides contents in plasma of pups from dams treated with NOAEL dose level. However, the treated group with 1/25LD₅₀ dose level had a significant decrease in plasma HDL-TG concentrations of offspring from mothers given this dose level during gestation and lactation than offspring from mothers tested by CE at 1/10LD₅₀ dose level (Table 1).

Table 1. Influence of different doses of chlorpyrifos-ethyl on metabolic parameters in pregnancy rats at parturition (day 0), at the end of lactation (day 21) and offspring rats at the weaning (day 21).

	Parameter	Control	NOAEL	1/25LD ₅₀	1/10LD ₅₀	P(ANOVA)
Mothers	Glucose (g/L)					
	Day 0	0.86±0.04 ^d	0.98±0.02 ^c	1.12±0.03 ^a	1.04±0.02 ^b	0.000
	Day 21	0.89±0.02 ^d	1.72±0.01 ^c	1.95±0.01 ^a	1.90±0.01 ^b	0.000
	Total cholesterol (g/L)					
	Day 0	1.20±0.04 ^c	1.39±0.02 ^b	1.69±0.03 ^a	1.67±0.02 ^a	0.000
	Day 21	1.24±0.02 ^c	1.62±0.02 ^b	1.86±0.02 ^a	1.80±0.02 ^a	0.000
	Triglycerides (g/L)					
	Day 0	0.95±0.12 ^c	1.29±0.11 ^b	1.50±0.17 ^a	1.52±0.04 ^a	0.000
	Day 21	1.03±0.02 ^d	1.38±0.02 ^c	1.72±0.02 ^a	1.65±0.02 ^b	0.000
	Urea(mg/dL)					
	Day 0	40.08±0.76 ^c	35.22±1.15 ^d	95.11±2.01 ^a	88.55±0.54 ^b	0.000
	Day 21	42.01±0.9 ^c	37.94±0.3 ^d	100.88±0.75 ^a	90.09±0.4 ^b	0.000
	Creatinine (mg/dL)					
	Day 0	0.40±0.10 ^c	0.62±0.07 ^b	0.73±0.05 ^b	1.07±0.13 ^a	0.000
	Day 21	0.49±0.02 ^d	0.63±0.07 ^c	0.77±0.03 ^b	1.11±0.10 ^a	0.000
	LDL-TG (g/L)					
	Day 0	0.30±0.02 ^c	0.47±0.02 ^b	0.65±0.05 ^a	0.66±0.08 ^a	0.000
	Day 21	0.26±0.02 ^c	0.52±0.03 ^b	0.77±0.01 ^a	0.76±0.02 ^a	0.000
	LDL-C (g/L)					
	Day 0	0.40±0.02 ^c	0.60±0.02 ^b	0.75±0.02 ^a	0.70±0.02 ^a	0.000
	Day 21	0.41±0.03 ^b	0.80±0.03 ^a	0.90±0.02 ^a	0.86±0.04 ^a	0.000
	HDL-TG (g/L)					
	Day 0	0.22±0.01 ^a	0.17±0.01 ^b	0.19±0.01 ^b	0.16±0.01 ^b	0.000
	Day 21	0.22±0.03 ^a	0.13±0.02 ^b	0.13±0.04 ^b	0.11±0.02 ^b	0.000
	HDL- C (g/L)					
	Day 0	0.47±0.02 ^a	0.35±0.01 ^b	0.37±0.02 ^b	0.30±0.02 ^c	0.000
	Day 21	0.47±0.02 ^a	0.27±0.02 ^b	0.27±0.02 ^b	0.25±0.02 ^c	0.000
	VLDL-TG (g/L)					
Day 0	0.45±0.01 ^c	0.63±0.01 ^b	0.68±0.01 ^a	0.70±0.01 ^a	0.000	
Day 21	0.55±0.01 ^c	0.73±0.03 ^b	0.86±0.03 ^a	0.78±0.03 ^b	0.000	
VLDL-C (g/L)						
Day 0	0.33±0.01 ^c	0.54±0.01 ^b	0.66±0.01 ^a	0.65±0.02 ^a	0.000	
Day 21	0.36±0.01 ^c	0.45±0.02 ^b	0.69±0.01 ^a	0.66±0.01 ^a	0.000	
Offspring	Glucose (g/L)	0.65±0.07 ^c	1.01±0.01 ^b	1.25±0.06 ^a	1.23±0.08 ^a	0.000

Total cholesterol (g/L)	0.57±0.03 ^c	0.71±0.02 ^b	0.84±0.04 ^a	0.82±0.02 ^a	0.000
Triglycerides (g/L)	0.60±0.08 ^d	0.95±0.08 ^c	1.33±0.05 ^a	1.23±0.03 ^b	0.000
Urea(mg/dL)	38.99±0.31 ^c	35.85±0.35 ^d	87.92±0.40 ^a	85.18±0.43 ^b	0.000
Creatinine (mg/dL)	0.40±0.03 ^d	0.57±0.03 ^c	0.68±0.02 ^b	0.98±0.05 ^a	0.000
LDL-TG (g/L)	0.10±0.02 ^c	0.27±0.02 ^b	0.45±0.03 ^a	0.42±0.02 ^a	0.000
LDL-C (g/L)	0.12±0.01 ^c	0.29±0.01 ^b	0.40±0.01 ^a	0.36±0.01 ^a	0.000
HDL-TG (g/L)	0.20±0.02 ^a	0.18±0.02 ^a	0.10±0.01 ^c	0.16±0.01 ^b	0.000
HDL- C (g/L)	0.29±0.02 ^a	0.22±0.02 ^b	0.10±0.01 ^d	0.13±0.01 ^c	0.000
VLDL-TG (g/L)	0.30±0.01 ^d	0.50±0.01 ^c	0.75±0.02 ^a	0.65±0.01 ^b	0.000
VLDL-C (g/L)	0.19±0.01 ^c	0.22±0.01 ^b	0.34±0.01 ^a	0.33±0.01 ^a	0.000

Values are means ± S.E.M. n= 6 rats in each group. Control: mothers received 1.6 mL corn oil/rat; NOAEL: rats treated by 1 mg/kg b.wt of CE; 1/25LD₅₀: mothers exposed to 5.4mg/kg b.wt; 1/10LD₅₀: rats treated with 13.5mg/kg b.wt. LDL-TG: low-density lipoprotein triglycerides; LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol; HDL-TG: high-density lipoprotein triglycerides; HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol; VLDL-TG very low-density lipoprotein triglycerides; VLDL-C: very low-density lipoprotein cholesterol. Values with different superscript letters (a, b, c, d) are significantly different at $p < 0.05$.

3.3 Effect of treatment on oxidative stress markers

3.3.1 Mothers

Oral exposure of CE during gestation and lactation to the rats at different doses, caused induction of oxidative stress as evidenced by higher increase in the levels of MDA ; the major end product of lipid peroxidation, in plasma and erythrocyte compared to mothers rats of the control group at day0 and at day21 (Figure 1). The highest increase values were recorded in rats that were treated with the 1/25LD₅₀ dose level.

In comparison to the control group, the erythrocyte catalase activity CAT was significantly lowered in mothers treated by CE at dose level of 1/25LD₅₀ at day0 and day 21; no significant difference was marked in mothers exposed to other doses of CE (NOAEL, 1/10LD₅₀) at parturition, but the decreased CAT activity was found in lactating rats tested with 1/10LD₅₀ dose level, which was significantly different from the control dams (Figure 1).

3.3.2 Offspring

A higher significantly increase in the MDA level was found in the plasma and erythrocyte of pups from pregnant rat mothers given CE at all of the applied dose levels during gestation and lactation compared with pups of control group, with the highest effective concentrations being 1/25LD₅₀ dose level (Figure 2). In other hand, there were significant alterations in erythrocyte antioxidant status in pups from pregnant/lactating rats exposed to CE in comparison to pups from control exposed to CE in comparison to pups from control group as indicated by a high decreases of erythrocyte CAT activity level at day21 (Figure 2). The highest decrease values were observed in pups of 1/25LD₅₀ of CE group.

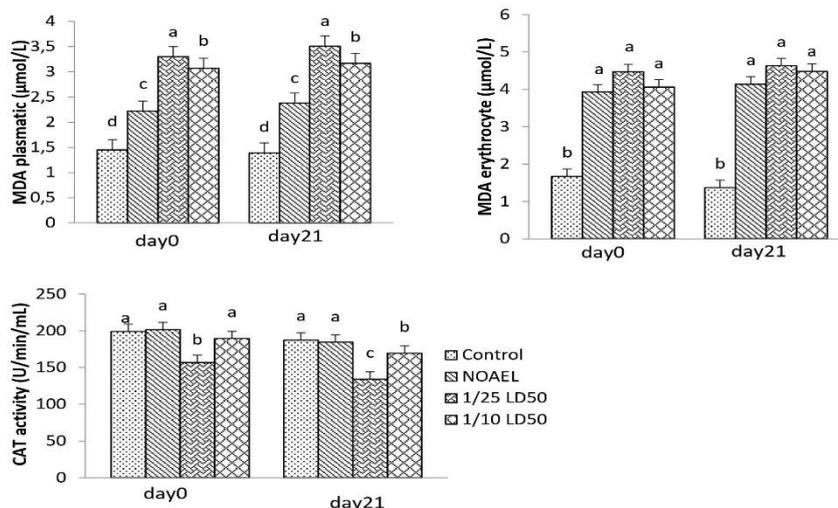


Figure 1. Oxidative stress markers in control and experimental rats at parturition (day0), at the end of lactation (day 21).

Values are means ± S.E.M. n = 6 rats in each group. Control: mothers received 1.6 mL corn oil/rat; NOAEL: rats treated by 1 mg/kg b.wt of CE; 1/25LD₅₀: mothers exposed to 5.4mg/kg b.wt; 1/10LD₅₀: rats treated with 13.5mg/kg b.wt. Values with different superscript letters (a, b, c, d) are significantly different at *p* < 0.05. CAT: catalase, MDA: malondialdehyde.

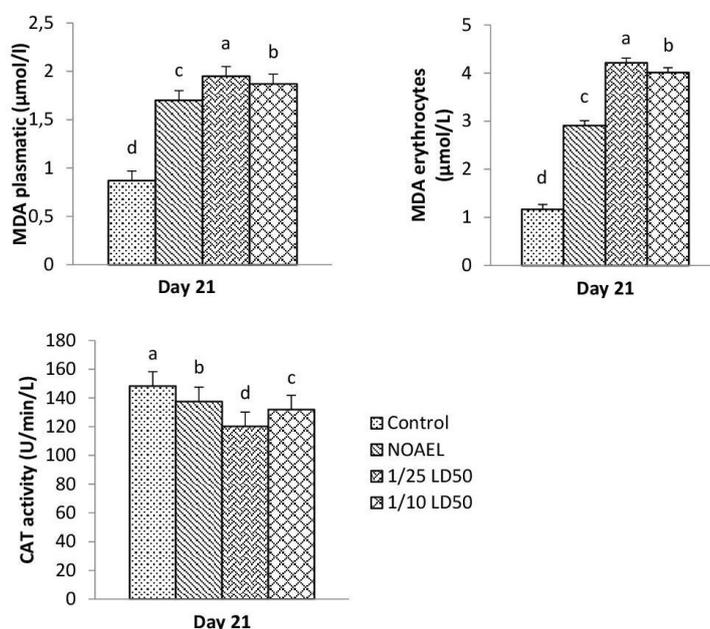


Figure 2. Oxidative stress markers in control and experimental offspring.

Values are means ± S.E.M. n = 6 rats in each group. Control: mothers received 1.6 mL corn oil/rat; NOAEL: rats treated by 1 mg/kg b.wt of CE; 1/25LD₅₀: mothers exposed to 5.4mg/kg b.wt; 1/10LD₅₀: rats treated with 13.5mg/kg b.wt. Values with different superscript letters (a, b, c, d) are significantly different at *p* < 0.05. CAT: catalase, MDA: malondialdehyde.

4. Discussion

The present study, suggested that gestation and lactation exposures to CE may be affect the metabolism and the balance oxidant/antioxidant in dams at parturition and the end of lactation as well as their offspring at weaning.

The exposition of dams to CE at low, median and high doses during these periods induced several biochemical changes. Our data showed increased plasma glucose levels at day 0 and day 21 in dams and in their pups at weaning; this increase was more pronounced in 1/25LD₅₀ dose, similar results have been found by [Reygner et al. \(2016\)](#). In contrast, [Zama et al. \(2005\)](#) reported a hypoglycemia in pregnant rats exposed to CE from 6th to 15th day of pregnancy than dissected on 19th day. The majority of experimental studies designed to evaluate the effects of OPI on glucose homeostasis have revealed a pronounced hyperglycemia, as an immediate consequence of OPI administration ([Lasram et al., 2014](#)). Previous studies indicated that CE exposure at different doses causes an increase in blood glucose in adult male rats ([Acker and Nogueira, 2012](#); [Orabi et al., 2013](#)), which was explained by stimulation of glycogenolysis in several organs ([Rezg et al., 2007](#)) and of gluconeogenesis in liver, provoking glucose release into the blood ([Acker and Nogueira, 2012](#)).

The current results indicate that CE exposure during gestation and lactation resulted in the increase in plasma urea and creatinine levels in both dams and their pups at weaning. While the opposite are noted concerning plasma urea levels in group of dams treated by NOAEL dose and their offspring compared to the control group. The exposure indicates reduced glomerular function ([Ali and Ismail, 2012](#)), because these metabolic parameters are the waste products of protein metabolism requiring excretion through the kidney ([Al-Attar and Al-Tisan, 2010](#)). These findings corroborated with previous investigations in pregnancy rats ([Zama et al., 2005](#)), lactating rats ([Mansour and Mossa, 2011](#)) and in adult male and female rats ([Mansour and Mossa, 2010](#); [Nisar et al., 2013](#)) treated by CPF.

The analysis of blood yields information about the predominant metabolic pathways in the body. Our results showed alteration in plasma lipid and lipoproteins levels, these dyslipidemia manifested as high plasma, LDL, VLDL triglycerides and cholesterol levels and low total cholesterol and triglycerides HDL concentrations in experimental dams treated by CE in all group during gestation and lactation at parturition and at the end of lactation compared with control group. These results are in agreement with previous studies ([Uchendu et al., 2013](#); [El-Demerdash and Nasr, 2014](#); [Tanvir et al., 2015](#); [Akande et al., 2016](#)). The same observation has mentioned concerning their nursing pups at day 21, suggested by [Bonvallot et al. \(2018\)](#), who reported that a modification observed in offspring may be a consequence of the altered metabolism in dams. On the other hand, [Reygner et al. \(2016\)](#) recommended a low plasma triglycerides levels and insignificant change in plasma, LDL and HDL cholesterol contents in pregnancy/lactating rats treated by CPF and their pups. Also, the decrease in plasma triglycerides and VLDL cholesterol in adult male Wistar rats exposed to CPF reported by the study of [Ambali et al. \(2011\)](#).

In this study, lipid changes observed in treated rats seemed to be acquired through permanent modulation of lipid and lipoproteins metabolism in dams during gestation and lactation and their pups in early development (fetal life), it is not mentioned in this present study and postnatal exposure through milk; who is an important route of elimination from the mammalian body ([Syed et al., 2016](#)). Currently, oxidative stress is the second aspect of organophosphates toxicity after cholinesterase inhibition, and remains today under investigation. Induction of free radicals, lipid peroxidation and impaired antioxidant status by organophosphates has been widely studied in humans and animals ([Sidhu et al., 2014](#); [Zhang et al., 2014](#)). The preliminary results arising from the current investigation

reveal that exposure of CE during gestation and lactation affect the balance between reactive oxygen species (ROS) generation and the activity of scavenging systems, resulting in the formation of further oxidative stress (Hussien et al., 2013). In our work, oxidative stress was marked by high oxidative markers MDA in plasma and in erythrocyte and low antioxidant defense CAT activity. The decrease in antioxidants might be due to their increased utilization in response of oxidative stress in treated dams. Our research found that dams exposed to CE during gestation and lactation and their pups at weaning had an enhanced increase in the levels of MDA; the major product of lipid peroxidation, in plasma and erythrocytes at parturition and at the end of lactation. These results are parallel to the results of many authors (Mansour and Mossa, 2010; Ambali et al., 2011; Ma et al., 2013; Uchendu et al., 2013). The high MDA concentrations in the CE group demonstrates the role of lipid peroxidation in the CE induced alteration in lipid profiles in this study cholesterol and triglycerides component of lipoprotein fraction can be oxidized by toxic radicals and can lose their chemical structures and cellular function (El-Banna et al., 2009).

Antioxidant enzyme namely catalase CAT is the first line of defense against oxidative stress. CAT soluble protein in erythrocytes plays a role in the decomposition of hydrogen peroxide to give water. CAT activity decreased in the erythrocyte after CE exposure in all dams treated by different doses of this pesticide during gestation and lactation at day0 and at day21 and their offspring at day21. Low CAT activity could also be attributed to enzyme inactivation by ROS induced damage to proteins (Nelson et al., 2006). On balance, our results are in accordance with other investigations (Mansour and Moussa, 2009) in the erythrocyte and in different tissues (El-Demerdash, 2011). CAT seems to be maximally susceptible to inhibition by CE, it is one of the most active enzymes and its levels change first following induction of oxidative stress.

5. Conclusion

In summary, we concluded that CE induced metabolic disorders and oxidative stress in pregnant and lactating mother rats. These abnormalities were also observed in their offspring at weaning, but the precise mechanism of transmission of CE in prenatal/postnatal exposure of pups cannot be ascertained from the results of this research and thus remains to be explored in future.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflicts of interest.

Acknowledgments

Abou Bekr Belkaid University supported this work. The authors thank INRAA (Sidi Bel Abbes, Algeria) for providing pesticides (chlorpyrifos-ethyl).

ORCID

 ABDERRAHIM Khawla: 0000-0002-3646-8794

References

- Acker, C.I., & Nogueira, C.W. (2012). Chlorpyrifos acute exposure induces hyperglycemia and hyperlipidemia in rats. *Chemosphere*, 89, 602–608.
- Aebi, H. (1984). Catalase in vitro. *Methods Enzymology*, 105, 121–126.
- Akande, M.G., Aliu, A.Y., Ambali, S.F., & Ayo, G.O. (2016). Co-treatment of chlorpyrifos and lead induce serum lipid disorders in rats: Alleviation by taurine. *Toxicol Ind Health* 32, 1328-34.

- Al-Attar, A.M., & Al-Taisan, W.A. (2010). Preventive effects of black seed (*Nigella sativa*) extract on Sprague Dawley rats exposed to diazinon. *Aust. Journal of Basic & Applied Sciences*, 4, 957–68.
- Ali, A.R.A., & Ismail, S.H. (2012). Protective effect of honey against amikacin-induced nephrotoxicity in rats. *Iraqi Journal of Pharmaceutical Sciences*, 21, 85–93.
- Ambali, S.F., Shittu, M., Ayo, J.O., Esievo, K.A.N., & Ojo, S.A. (2011). Vitamin C Alleviates Chronic Chlorpyrifos Induced Alterations in serum Lipids and Oxidative Parameters in Male Wistar Rats. *American Journal of Pharmacology and Toxicology*, 6, 109–118.
- Attia, A.A., El Mazoudy, H.R., & El-Shenawy, N.S. (2012). Antioxidant role of propolis extract against oxidative damage of testicular tissue induced by insecticide chlorpyrifos in rats. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 103, 87–93.
- Bonvallet, N., Canlet, C.A., Estrada, F.B., Gautier, R., Tremblay-Franco, M., Chevolleau, S., Cordier, S., & Cravedi, J.P. (2018). Metabolome disruption of pregnant rats and their offspring resulting from repeated exposure to a pesticide mixture representative of environmental contamination in Brittany. *PLoS. One*, 13(6), e0198448.
- Burstein, M., Fine, A., & Atger, V. (1989). Rapid method for the isolation of two purified subfractions of high-density lipoproteins by differential dextran sulfate magnesium chloride precipitation. *Biochemistry*, 71, 741–746.
- Draper, H., & Hadley, M. (1990). Malondialdehyde determination as index of lipid peroxidation. *Methods in Enzymology*, 186, 421–31.
- El-Banna, S.G., Attia, A.M., Hafez, A.M., & El-Kazaz, S.M. (2009). Effect of Garlic Consumption of Blood Lipid and Antioxidant Parameters in Rats Males Exposed to Chlorpyrifos. *Slovak Journal of Animal Science*, 42, 111–117.
- El-Demerdash F.M. (2011). Lipid peroxidation, oxidative stress and acetylcholinesterase in rat brain exposed to organophosphate and pyrethroid insecticides. *Food and Chemical Toxicology*, 49, 1346–1352.
- El-Demerdash, F.M., & Nasr, M.H. (2014). Antioxidant effect of selenium on lipid peroxidation, hyperlipidemia and biochemical parameters in rats exposed to diazinon. *Journal Trace Element Medicine Biology*, 28, 89–93.
- Goel, A., Dani, V., & Dhawan, D.K. (2007). Zinc mediates normalization of hepatic drug metabolizing enzymes in chlorpyrifos-induced toxicity. *Toxicology Letters*, 169, 26–33.
- Hussein, H.M., Abdou, H.M., & Yousef, M.I. (2013). Cypermethrin induced damage in genomic DNA and histopathological changes in brain and haematotoxicity in rats: the protective effect of sesame oil. *Brain Research Bulletin*, 92, 76–83.
- Joshi Apurva Kumarh, R., & Rajini, P.S. (2009). Reversible hyperglycemia in rats following acute exposure to acephate, an organophosphorus insecticide: role of gluconeogenesis. *Toxicology*, 257, 40–45.
- Kenfack, A., Watcho, P., Ngouba, F., Tchoumdoue, J., & Kamtchouing, P. (2007). Influence du chlorpyrifos-éthyl sur quelques paramètres de reproduction chez le rat male albinos exposé pendant le développement post natal. *International Journal of Biological and Chemical Sciences*, 3, 237–243.
- Lasram, M.M., Bini Dhouib, I., Annabi, A., El Fazaa, S., & Gharbi, N. (2014). A review on the molecular mechanisms involved in insulin resistance induced by organophosphorus pesticides. *Toxicology*, 232, 1–13.
- Ma, P., Wu, Y., Zeng, Q., Gan, Y., Chen, J., Ye, X., & Yang, X. (2013). Oxidative damage induced by chlorpyrifos in the hepatic and renal tissue of Kunming mice and the antioxidant role of vitamin E. *Food and Chemical Toxicology*, 58, 177–183.

- Mansour, S.A., & Mossa, A.H. (2009). Lipid peroxidation and oxidative stress in rat erythrocytes induced by chlorpyrifos and the protective effect of Zinc. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 93, 34–39.
- Mansour, S.A., & Mossa, H.A. (2010). Oxidative damage, biochemical and histopathological alterations in rats exposed to chlorpyrifos and the antioxidant role of zinc. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 96, 14–23.
- Mansour, S.A., & Mossa, H.A. (2011). Adverse effects of exposure to low doses of chlorpyrifos in lactating rats. *Toxicology and Industrial Health*, 27, 213–224.
- Mc Collister, S.B., Kociba, R.J., Humiston, C.G., Mc Collister, D.D., & Gehring, P.J. (1974). Studies of the acute and long-term oral toxicity of chlorpyrifos. *Food and Cosmetict Toxicology*, 12, 45–61.
- Nelson, S.K., Bose, S.K., Grunwald, G.K., Myhill, P., & Mc Cord, J.M. (2006). The induction of human superoxide dismutase and catalase in vivo: a fundamentally new approach to antioxidant therapy. *Free Radical Biology & Medicine*, 40, 341–347.
- Nisar, N.A., Sultana, M., Raina, R., Waiz, H.A., Baba, N.A., Ahmed, I., & Zargar, F.A.(2013). Experimental Studies on the effect of Chlorpyrifos and Lead Acetate on Biochemical Parameters in Wistar Rats with Special Reference to Ameliorative Effect of Vitamin C. *The Proceedings of the National Academy of Sciences, India, Section B: Biological Sciences* , 84(4).
- Orabi, S.H., Elbially, B.E., & Shawky, S.M. (2013). Ameliorating and Hypoglycemic effects of Zinc against Acute Hepatotoxic Effect of chlorpyrifos. *Global Veterinaria*, 10, 439–446.
- Ranibar, A., Solhi, H., Mashayeki, F.A., Susanabdi, A., Razaee, A., & Abdollahi, M. (2005). Oxidative stress in acute human poisoning with organophosphorus insecticides; a case control study. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 20, 80–91.
- Reygner, J., Lichtenberger, L., Elmhiri, G., Dou, S., Bahi-Jaber, N., Rhazi, L., Depeint, F., Bach, V., Khorsi-Caue, H., & Najar, L. (2016). Inulin supplementation lowered the metabolic defects of prolonged exposure to chlorpyrifos from gestation to young adult stage in offspring rats. *PLoS One* 11(10), e0164614.
- Rezg, R., Mornagui, B., Kamoun, A., El-Fazaa, S., & Gharbi, N. (2007). Effect of subchronic exposure to malathion on metabolic parameters in the rat. *CR Biologies*, 330,
- Sidhu, I., Bhatti, J.S., & Bhatti, G.K. (2014). Modulatory action of melatonin against chlorpyrifos induced hepatotoxicity in Wistar rats. *Asian Journal of Multidisciplinary Studies*, 2, 123–131.
- Syed, F., John, P.J., & Soni, I. (2016). Neurodevelopmental Consequences of gestational and lactational exposure to pyrethroids in rats. *Environmental Toxicology*, 31, 1761–1770.
- Tanvir, E.M., Afroz, R., Alamgir Zaman Chowdhury, M., Ibrahim Khalil, Md, Sabir Hossain, Md, Abdurrahman, Md, Harunur Rashin, Md, & Siew Hua Gan. (2015). Honey has a protective effect against chlorpyrifos-induced toxicity on lipid peroxidation, diagnostic markers and hepatic histoarchitecture. *European Journal and Integrative Medicine*, 7, 525–533.
- Uchendu, C., Ambalia, S.F., Ayo, J.O., Lasisi, I.O., & Umosen, AY. (2013). Subacute chlorpyrifos induced alterations in serum lipids and some oxidative stress biomarkers in male Wistar rats: beneficial effect of acetyl-L-carnitine. *Toxicology and Environmental Chemistry*, 95, 483–494.
- WHO. (1997). The WHO Recommended classification of pesticides by Hazard 1996-1997. *International programme on chemical safety*. WHO/IPCS, 96, 3.

- Zama, D., Meraihi, Z., Boubekri, N., Amrani, A., Tebibel, S., & Baali, N. (2005). Assessment of the changes in some diagnostics enzymes and other parameters in wistar albino rats treated with pesticides during gestation. *Sciences & Technologie, C 23*, 51–56.
- Zhang, Y., Han, S., Liang, D., Shi, X., Wang, F., Liu, W., Zhang, L., Chen, L., Gu, Y., & Tian, Y. (2014). Prenatal Exposure to Organophosphate Pesticides and Neurobehavioral Development of Neonates: A Birth cohort study in Shenyang, China. *PLOS ONE*, 9(2), e88491.

Résumé

Les pesticides sont des composés chimiques dotés de propriétés toxicologiques. Le chlorpyrifos-éthyl(CPF) est l'un des insecticides organophosphorés les plus utilisés à des fins industrielles, agricoles et de santé publique. Les effets de ces insecticides au cours de la grossesse et pendant l'allaitement, peuvent être néfastes pour la mère et le nouveau-né, entraînant l'apparition de plusieurs maladies à l'âge adulte. La présente étude visait à évaluer l'influence du CPF sur le métabolisme et la balance redox à différentes doses chez la rate gestante et sa progéniture. L'expérimentation a été menée sur des rats Wistar femelles traitées par gavage oral au CPF avant, pendant la gestation puis au cours de la lactation, ainsi que leur progéniture. Les animaux ont été répartis en quatre groupes: le groupe témoin recevant de l'huile de maïs, le groupe 2 expérimental du CPF à 1 mg/kg (DSE), le groupe 3 a reçu le CPF à 5,4mg/kg (DL_{50/25}) et le groupe 4 le CPF à 13,5mg/kg (DL_{50/10}).

Des mesures des paramètres biochimiques sériques et tissulaires, les activités des enzymes tissulaires et du stress oxydant ont été effectués. Nos résultats ont montré que l'administration du CPF provoque des effets délétères au niveau de l'organisme, traduits par une détérioration de l'état de santé général des rats (une augmentation de poids corporel et une augmentation des poids du foie, tissu adipeux et cerveau), une hyperglycémie, une hyperlipidémie, un dysfonctionnement rénal par l'augmentation du taux de l'urée, acide urique et créatinine et une perturbation de l'activité des lipases. En outre, la balance redox chez les rates traitées par le CPF et leur progéniture est altérée. Ce déséquilibre est marqué par une augmentation du taux plasmatique, érythrocytaire et tissulaire de (MDA, HYDP et PCAR) accompagné par une diminution de l'activité de la CAT et des taux de GSH érythrocytaire et tissulaire. En conclusion, l'exposition chronique au CPF induit aussi bien des altérations métaboliques qu'un stress oxydant, menant à des déficiences physiologiques chez la mère qui peuvent être transmises à sa progéniture. Le chlorpyrifos-éthyl doit être utilisé avec précaution, surtout chez la femme enceinte et allaitante.

Mots clés : chlorpyrifos-éthyl, gestation, lactation, métabolisme, progéniture, rat Wistar, stress oxydant.

Abstract

Pesticides are chemical compounds with toxicological properties. Chlorpyrifos-ethyl (CPF) is one of the most widely used organophosphate insecticides of industrial, agricultural and public health purposes. The effects of these insecticides during pregnancy and during nursing can be harmful to the mother and newborn, resulting in several metabolic diseases in adulthood. The objective of this study was to evaluate the influence of CPF on metabolism and redox balance at different doses in pregnant rats and their offspring. The experiment was conducted of female Wistar rats treated by oral gavage with CPF before, during gestation and then during lactation as well as their offspring. The animals were divided into four groups: control group 1 received corn oil, experimental group 2 received CPF at 1mg/kg (NOEL), group 3 received CPF at 5.4mg/kg (LD_{50/25}) and group 4 received the CPF at 13.5mg/kg (LD_{50/10}). Measurements of serum and tissue biochemical parameters, tissue enzyme activities and oxidative stress were performed. Our results showed that the administration of CPF causes deleterious effects on the organism expressed by deterioration of the general state of health of the rats (an increase in body weight and an increase in the weights of the liver, adipose tissue and brain), hyperglycemia, hyperlipidemia, renal dysfunction due to increased urea, uric acid and creatinine levels and disturbance of lipases activity. In addition, the redox balance in the rats treated with CPF and their offspring is altered. This imbalance is marked by an increase in the plasma; erythrocyte and tissue levels of (MDA, HYDP and PCAR) accompanied by a decrease in CAT activity and GSH levels in erythrocyte and tissue. In conclusion, chronic exposure to CPF induces metabolic alterations and oxidative stress, leading to physiological deficiencies in the mother which can be transmitted to her offspring. Chlorpyrifos-ethyl should be used with caution, especially in pregnant and lactating women.

Key words: chlorpyrifos-ethyl, lactation, metabolism, offspring, oxidative stress, pregnancy, Wistar rat.

ملخص

المبيدات هي مركبات كيميائية ذات خصائص سمية. يعتبر الكلوربيريفوس إيثيل أحد أكثر المبيدات الحشرية ذات الفوسفات العضوي استخداماً للأغراض الصناعية والزراعية والصحة العامة. يمكن أن يكون أثار المبيدات الحشرية ضارة للام و المولود، وبالتالي ظهور أمراض اإيضية في مرحلة البلوغ. تهدف الدراسة الحالية إلى تقييم تأثير الكلوربيريفوس إيثيل على الايض و توازن الأوكسدة بجرعات مختلفة في الجرذان الحوامل و نسلها. أجريت التجارب على إناث جرذان ويستار بواسطة التغذية القسرية قبل وأثناء الحمل ثم أثناء الإرضاع و نسلها، التي تم تعريضها قبل الولادة وبعدها ثم تغذيتها بالمبيد بواسطة الأنبوب بعد الفطام . تم تقسيم الحيوانات إلى أربعة مجموعات : المجموعة الشاهدة 1 التي تلقت زيت الدرّة، المجموعة التجريبية 2 تلقت المبيد بجرعة 1مغ/كغ (جرعة بدون مفعول)، المجموعة 3 تلقت المبيد الحشري بجرعة 5.4مغ/كغ (جرعة متوسطة 25/1) ، المجموعة 4 أعطيت الكلوربيريفوس إيثيل بجرعة 13.5مغ/كغ (جرعة عالية 10/1) . تم إجراء قياسات للمعطات البيوكيميائية في المصل والأنسجة وأنشطة إنزيمات الأنسجة والضغط التأكسدي. أظهرت نتائجنا أن إعطاء هذا المبيد يسبب أثاراً ضارة على الكائن الحي مما يؤدي إلى تدهور الحالة الصحية العامة للجرذان (زيادة في وزن الجسم وزيادة وزن الكبد، النسيج الدهني والدماغ) ، ارتفاع نسبة السكر في الدم، فرط شحميات الدم، اختلال وظائف الكلى بسبب زيادة مستويات ليوريا وحمض اليوريك و الكرياتينين واضطراب نشاط الليباز. بالإضافة إلى ذلك ، تم تغيير توازن الأوكسدة والاختزال في الجرذان المعالجة بالمبيد الحشري و نسلها ، ويتميز هذا الخلل بزيادة مستويات (الملونديالدهيد ، الأيدغوبوغوكسيد و البروتينات الكربونية) في البلازما وكريات الدم الحمراء والأنسجة وانخفاض في نشاط الكتلاز ومستويات الغلوتاتيون في كريات الدم الحمراء و الأنسجة. في الختام ، يؤدي التعرض المزمن للكلوربيريفوس إيثيل إلى حدوث تغييرات في الايض و الإجهاد التأكسدي مما يؤدي إلى ضعف فسيولوجي في الأم يمكن أن ينتقل إلى نسلها. يجب استخدام الكلوربيريفوس إيثيل بحذر، خاصة عند النساء الحوامل و المرضعات.

الكلمات المفتاحية: الكلوربيريفوس إيثيل ، الحمل ، الإرضاع ، الايض ، النسل، الإجهاد التأكسدي ، جرد ويستار.