

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 8 ماي 1945 قالة  
Université 8 Mai 1945 Guelma  
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Sciences de la Terre et de l'Univers



## Mémoire En Vue de l'Obtention du Diplôme de Master

**Domaine :** Science de la Nature et de la Vie  
**Filière :** Biologie  
**Spécialité/Option :** Immunologie approfondie  
**Département :** Biologie

### Thème

# CONTRIBUTION A L'ETUDE TOXICOLOGIQUE D'UN PESTICIDE A USAGE DOMESTIQUE SUR LE SYSTEME IMMUNITAIRE

#### Présenté par :

AMROUN Yamina

KHENFOUSSÏ Yassamina

#### Devant la commission composée de :

Président	M <sup>me</sup> BOUSNANE.H	Université de Guelma
Examineur :	M <sup>me</sup> MAÏRÏF.S	Université de Guelma
Encadreur :	M <sup>me</sup> DJAMAA.F	Université de Guelma
Membre :	Mr BOUDEN.I	Université de Guelma
Membre :	M <sup>me</sup> KAÏDÏ.S	Université de Guelma
Membre :	M <sup>me</sup> MESSÏED.R	Université de Guelma

Juin 2017

# Remerciement

*Au terme de ce travail, nous tenons à exprimer nos remerciements et notre profonde gratitude, avant tout à ALLAH, dieu le Miséricordieux qui nous a éclairé patience, courage, la santé et la protection. la voix de la science et de la connaissance et par sa grâce on a réussi à achever ce travail.*

*Avants tous nous tenons à offrir notre respect à notre encadreur madame Djamaa F maitre-assistant à université de Guelma, et nous la remercions vivement pour toute aide et son orientation à l'élaboration de ce travail,*

*Nous tenons à remercier Madame Mairif S., maitre-assistant au département de biologie, de nous avoir accordé le privilège de participer à ce jury et d'examiner ce mémoire.*

*Notre respect et notre connaissance sont adressés à Madame Bousnane H maitre-assistant au département de biologie, qui a bien voulu présider ce jury.*

*Nous tenons à remercier tous les membres de laboratoire de l'immunologie à la faculté SNV et STU, département de biologie, Université 8 mai 1945 de Guelma, pour leur aide et leur disponibilité, leur aide et leur gentillesse.*

*Enfin, que tous qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.*

## Dédicace

*Je dédie ce fameux travail a ceux qui me sont les cher au monde*

*À l'âme de mon père **Fouzi** que dieu le bénisse*

*À ma mère **Massika** qui dois tout le respect pour sa noblesse et son amour :  
quelle na jamais cesser de consentir pour ma réussite et mon bonheur, je l'offre ce  
modeste ouvrage pour témoigner tout mon respect et mon amour et j'espère quelle  
serait très fière.*

*À ma sœur chérie : **CHAIMA** que dieu la bénisse*

*À mon frère : **ALA** et **Khaled** pour son soutient morale et ses encouragement*

*À mes chéries **Mouna** et **Radja** que je considère toujours comme sœurs pour ses  
présences a ma coté et son soutiens.*

*À mon fiancé **Karim** qui n'a pas cessé de m'encourager.*

*Enfin je remercie tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de  
cette mémoire.*

*Yamina*

## Dédicace

*Je dédie ce fameux travail à ceux qui me sont les chers au monde*

*À l'âme de mon père **MILOUD** que dieu le bénisse*

*À celle que le soleil a brillé pour éclairer ses yeux, qui a offert la beauté aux fleurs et le charme à tout ce qui est beau pour la personne qui n'a jamais cessé de me porter aide et courage : à toi ma maman **BARIZA**.*

*À mes chers frères : **WALID** et mon **NABIL**.*

*À mes sœurs : **NADA** et **MERJEM** pour son soutien moral et ses encouragements, sans oublier le petit chouchou de la famille « **THAWAB** » que je l'aime beaucoup.*

*À **SAFA** et **MARWA** qui considèrent tout jour comme mes sœurs.*

*À toute la famille **HAMDÏ** : mon oncle **MOHAMMED ARBI** et ma tante **NORA**.*

*À tous qui j'aime et qui m'aime.*

**YASSAMIN**

# *Sommaire*

## Sommaire

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction ..... 1

### **Chapitre I. Immunologie**

I. Immunologie..... 3

I.1. Vue d'ensemble du système immunitaire.....3

I.2. les différentes cellules du système immunitaire .....4

I.2.1. Les cellules myéloïdes.....5

I.2.1.1. les cellules polynucléaires (granulocytaires) .....6

I.2.1.2. Les phagocyte mononuclées.....8

I.2.2. Les cellules lymphoïdes.....10

I.2.2.1. Les petits lymphocytes lisses .....11

I.2.2.2. Les grands lymphocytes granuleux .....13

I.2.3. les molécules effectrices de l'immunité.....14

I.2.3.1. Les immunoglobulines .....14

I.2.3.2. Le système du  
complément .....16

I.2.3.3. les cytokines.....17

I.3. Les tissus et les organes du système immunitaire.....19

I.3.1. les organes lymphoïdes primaire.....20

I.3.1. 1. La moelle osseuse .....20

I.3.1.2. Thymus .....20

I.3.2. Les organes lymphoïdes secondaires.....21

I.3.2.1. La rate .....21

I.3.2.2. Les ganglions lymphatiques .....22

I.3.2.3. Le tissu lymphoïde associé aux muqueuses .....22

I.4. La réponse immunitaire.....23

I.4.1. *Immunité innée*.....23

I.4.2. Immunité acquise .....24

I.5. Dysfonctionnement immunitaire .....25

## Chapitre II. Généralités sur les pesticides

II. Généralité sur les pesticides.....	26
II.1.Historique.....	26
II.2.Définition.....	27
II.3.Formulation.....	27
II.4. La composition d'une formulation pesticide.....	28
II.4.1. Matière active (Ma).....	28
II.4.2. Solvant.....	29
II.4.3. Surfactant.....	29
II.4.4. Adjuvant.....	29
II.4.5. Vecteur.....	29
II.4.6. Colories et marqueurs olfactifs.....	30
II.5. Classification des pesticides.....	30
II.5.1. Selon le groupe chimique.....	30
II.5.1.1.Organochlorés.....	30
II.5.1.2. Organophosphorés.....	31
II.5.1.3. Carbamates.....	31
II.5.1.4. Pyréthroides.....	31
II.5.1.5. Triazines.....	31
II.5.1.6. Benzimidazoles.....	31
II.5.1.7. Dithiocarbamates.....	31
II.5.2. Selon le mode d'action.....	32
II.5.3. Selon la dangerosité.....	32
II.6. Utilisation des pesticides.....	33
II.6.1. L'agriculture.....	33
II.6.2. Les programme de santé publique.....	34
II.6.3. Autres utilisation.....	34
II.7. Les voies de pénétration des pesticides.....	34
II.7.1. La voie respiratoire (inhalation).....	35
II.7.2.Voie cutanée (Absorption dermique).....	35
II.7.3. Voie digestive (Orale).....	36
II.8. Les modes d'exposition humaine aux pesticides.....	36

II.8.1. Exposition professionnelle .....	37
II.8.2. Exposition non professionnelle.....	37
II.8.3. Exposition des enfants .....	37
II.9. L'impact des pesticides sur l'environnement.....	38
II.10. Les pesticides et les problèmes de santé.....	38
II.10.1. Toxicité aigue.....	38
II.10.2. Toxicité chronique.....	39
II.10.3. Affection au système endocrinien.....	39
II.10.4. Affection au système reproducteur.....	40
II.10.5. Effet neurologiques et neurocomportementaux.....	40
II.10.6.Effet cancérigène.....	41
II.10.7. Hypersensibilité.....	41
II.10.8.Auto-immunité.....	42

### **III. L'effet des pesticides sur le système immunitaire**

III. L'effet des pesticides sur le système immunitaire .....	43
III.1. L'effet des pesticides sur les organes du système immunitaire.....	43
III.2. L'effet des pesticides sur les cellules du système immunitaire.....	44
III.2.1. L'effet sur les lymphocytes B.....	44
III.2.2. L'effet sur les cellules lymphocytaires .....	45
III.2.3. L'effet sur les macrophages.....	46
III.2.4. Effet sur le NK.....	46
III.2.5. L'effet sur d'autres types cellulaires (les monocytes, granulocytes, et leucocytes etc.).....	47
III. 3. L'effet des pesticides sur les substances solu.....	47
III.3.1. L'effet sur les Immunoglobulines .....	47
III.3.2. L'effet sur les cytokines.....	48

### **IV.Matériels**

**Et**

<b>Méthodes.....</b>	<b>49</b>
----------------------	-----------

IV.1. Matériel chimique ( <i>Powder Fly Killing Bait</i> ).....	49
IV.2. Matériel biologique .....	49
IV.3. Conditions d'élevage.....	50
IV.2. Méthodes .....	50
IV.2.1. Protocole expérimentale.....	50
IV.2.2. Traitement .....	52
IV.2.3. Prélèvement sanguin .....	52
IV.2.4. Isolement des macrophages péritonéaux.....	53
IV.2.5. Isolement des splénocytes.....	54
<b>V. Résultats et Discussion .....</b>	<b>57</b>
V.1. Effet de l'insecticide <i>Powder Fly KillingBait</i> sur la Formule Numérique Sanguine (FNS).....	57
V.2. Effet de l'insecticide <i>Powder Fly KillingBait</i> sur le taux de monocytes et de macrophages .....	57
V.3. Effet de l'insecticide <i>Powder Fly KillingBait</i> sur le nombre des splénocytes.....	59
V.4. Effet de l'insecticide <i>Powder Fly KillingBait</i> sur le nombre des lymphocytes.....	60
V.5. Effet de l'insecticide <i>Powder Fly KillingBait</i> sur le nombre des globules blancs.....	61
V.6. Effet de l'insecticide <i>Powder Fly KillingBait</i> sur le nombre des granulocytes .....	62
V.7. Effet de l'insecticide <i>Powder Fly KillingBait</i> sur le nombre des globules rouges.....	63
V.8. Effet de l'insecticide <i>Powder Fly KillingBait</i> sur les poids relatif des organes (la rate et le foie).....	65
V.8.1. l'Effet de l'insecticide <i>Powder Fly KillingBait</i> sur les poids relatif de la rate.....	65
V.8.2. l'Effet de l'insecticide <i>Powder Fly KillingBait</i> sur les poids relatif du foie.....	66
Conclusion et Perspectives.....	67

Résumé

Abstract

ملخص

Référence bibliographique

Annexe

# *Liste des abréviations*

## **Liste des abréviations**

- ADN** : Acide Désoxyribonucléique.
- Bcl-2**: B-cell lymphoma 2.
- BPC**: Biphényle Poly Chloré.
- C** : Complément.
- DDT** : Dichlorodiphényltrichloroéthane.
- EBDCs** : Ethylène-Bis-Dithiocarbamates.
- EDTA** : Acide Ethylène Diamino Tétra Acétique.
- EPA** : Environmental Protection Agency.
- FAS** : Apoptosis Stimulating Fragment.
- FC** : Ig Crystallisable Fragment.
- FNS** : Formule Numérique Sanguine.
- GLG** : Gros Lymphocytes Granuleux.
- Ig** : Immunoglobuline.
- IL-8** : Interleukine 8.
- INF $\gamma$**  : Interférent  $\gamma$ .
- KAR**: Killer Activation Receptor.
- KIR**: Killer Inhibitory Receptor.
- LB** : Lymphocyte B.
- LD50** : Dose Létale 50%.
- L.Fas** : Léguant Apoptosis Stimulating Fragment.
- LNH** : Lymphome Non-Hodgkinien (LNH).
- LT**: Lymphocyte T.
- MAPkinase**: Mitogen-Activated Protein kinases.
- MCPA**: 2-Methyl-4-Chlorophenoxyacetic Acid.
- NEP**: Endopeptidase Neutre.

**NGF** : Facteur De Croissance Nerveuse (Neurotrophines).

**NK** : Natural killers.

**OC** : Organochloré.

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé.

**PBS** : Phosphate Buffer Salin.

**SI** : Système Immunitaire.

**T** : Témoin.

**TCD4 ou T4** : lymphocyte T porteur du marqueur membranaire CD4 (T auxiliaire)

**TCD8 ou T8** : lymphocyte T porteur du marqueur membranaire CD8 (T cytotoxique)

**TC** : T cytotoxiques (TC)

**TCDD** : 2, 3, 7,8-tétrachlorodibenzo-p-dioxine

**TcR** : Le récepteur des cellules T (T Cell receptor)

**Th** : lymphocyte T auxiliaire ou T helper.

**TNF  $\alpha$** : Tumor Necrosis Factor  $\alpha$ .

**2,4-D** : Acide 2,4-Dichlorophénoxyacétique.

# *Liste des figures*

## Liste des figures

<b>figure</b>	<b>Titre</b>	<b>page</b>
<b>1</b>	L'hématopoïèse normale : les compartiments de cellule hématopoïétiques	<b>5</b>
<b>2</b>	Deux neutrophiles	<b>6</b>
<b>3</b>	Granulocytes basophiles	<b>7</b>
<b>4</b>	Un mastocytes	<b>8</b>
<b>5</b>	Un macrophage	<b>10</b>
<b>6</b>	Récapitulatif de l'activation des différents lymphocytes	<b>11</b>
<b>7</b>	Mode d'action d'un lymphocyte Natural Killer	<b>14</b>
<b>8</b>	Anticorps de surface et anticorps sécrétés	<b>15</b>
<b>9</b>	Les différents types d'immunoglobulines	<b>16</b>
<b>10</b>	Le système de complément	<b>17</b>
<b>11</b>	La cytokine et la communication cellulaire	<b>19</b>
<b>12</b>	les organes du système immunitaire.	<b>20</b>
<b>13</b>	Schéma récapitulatif du système immunitaire	<b>25</b>
<b>14</b>	Schématisation des modes de pénétration et du devenir des pesticides dans l'organisme	<b>35</b>
<b>15</b>	La translocation génétique causée par les pesticides.	<b>45</b>
<b>16</b>	Mécanisme d'action du pesticide sur les macrophages	<b>46</b>
<b>17</b>	matériel chimique (l'insecticide <i>Powder Fly Killing Bait</i> ).	<b>49</b>
<b>18</b>	matériel biologique (les souris blanches)	<b>50</b>

<b>19</b>	Matér Schéma explicatif du protocole expérimental	<b>51</b>
<b>20</b>	Le gavage	<b>52</b>
<b>21</b>	prélèvement sanguin	<b>53</b>
<b>22</b>	Injection de PBS dans le péritonéal	<b>53</b>
<b>23</b>	prélèvement de la rate	<b>55</b>
<b>24</b>	La dilacération de la rate	<b>55</b>
<b>25</b>	La variation du taux des monocytes sous l'effet de <i>Powder Fly Killing Bait</i>	<b>58</b>
<b>26</b>	La variation du nombre des macrophages sous l'effet de <i>Fly Killing Bait</i>	<b>59</b>
<b>27</b>	La variation du nombre des splénocytes sous l'effet de <i>Fly Killing Bait</i>	<b>60</b>
<b>28</b>	La variation du taux des monocytes sous l'effet de <i>Powder Fly Killing Bait</i>	<b>61</b>
<b>29</b>	La variation du nombre des globules blancs sous l'effet de <i>Fly Killing Bait</i>	<b>62</b>
<b>30</b>	La variation du nombre des granulocytes sous l'effet de <i>Fly Killing Bait</i>	<b>63</b>
<b>31</b>	La variation du nombre des globules rouges sous l'effet de <i>Fly Killing Bait</i>	<b>64</b>
<b>32</b>	l'Effet de l'insecticide <i>Powder Fly Killing Bait</i> sur les poids relatif de la rate	<b>65</b>
<b>33</b>	l'Effet de l'insecticide <i>Powder Fly Killing Bait</i> sur les poids relatif du foie.	<b>66</b>

# *Liste des tableaux*

Liste des tableaux

<b>Tableau</b>	<b>Titre</b>	<b>page</b>
<b>1</b>	Classification des pesticides en fonction des organismes nuisibles cibles	<b>32</b>
<b>2</b>	Classification des pesticides selon l'OMS	<b>33</b>
<b>3</b>	l'effet de l'insecticide <i>Powder Fly Killing Bait</i> sur la Formule Numérique Sanguine (FNS).	<b>57</b>

# *Introduction*

## **Introduction**

De nombreuses substances chimiques se mélangent dans l'environnement. Ces cocktails de composés peuvent-ils avoir un impact sur notre santé. Malheureusement, à l'heure actuel, les réponses à toutes des questions concernant l'impact des produits chimiques restent confuses, les connaissances permettant de répondre étant insuffisantes.

Parmi les contaminants environnementaux, les pesticides font partie des facteurs de risque pour l'homme, notamment, la santé qui est la principale préoccupation des consommateurs et l'environnement préoccupe de plus en plus les gens.

Les produits chimiques servant à tuer les ravageurs sont choisis en fonction de propriétés toxiques qui les rendent effectrices pour empoisonner les plantes, insectes ou rongeurs indésirables. Ces mêmes propriétés les rendent potentiellement dangereux pour les humains, puisque notre corps partage bon nombre de réaction chimiques avec d'autres organismes naturels.

Comme la plus part des autres produits chimiques, les pesticides peuvent pénétrer dans l'organisme à partir plusieurs sources d'exposition dans la vie quotidienne. Vous pouvez être exposés de façon volontaire, en manipulant ces produits, ou de façon involontaire, en fréquentant des lieux traités sans en être averti ou tout simplement en consommant de l'eau et nourriture.

Pour mieux comprendre l'effet des pesticides sur quelques systèmes de l'organisme, on a choisi le système immunitaire, dont la fonction est de préserver l'intégrité biologique de l'organisme par l'élimination de tout élément n'en faisant pas partie « le non-soi ». Concernant les pesticides, on a sélectionné un d'entre eux parmi ce qui s'avère le plus utilisé pour contrôler les insectes. Spécialement, les mouches, les plus souvent considérées comme indésirables à la maison.

Des expositions à long terme et à faibles doses à certains pesticides domestiques sont notamment susceptibles d'augmenter l'incidence de certains cancers, d'induire des perturbations du fonctionnement hormonal avec tout leur cortège d'effets potentiels et d'affecter l'immunité.

La plus part des pesticides, à usage domestique autorisés en Algérie ne sont pas contrôlés, parmi lesquels figure *Powder Fly Killing Bait* qu'on a choisi comme model d'étude.

Pour les raisons citées ci-dessus, nous nous sommes intéressées à l'étude de l'effet de ce pesticide sur quelques paramètres immunologiques d'un model murin qui est la souris blanche. Pour cet effet, notre modeste travail comportait deux parties : théorique et expérimentale. Dans la partie théorique, nous avons essayé d'exposé l'effet des pesticides sur le système immunitaire, en évoquant des généralités sur les pesticides, d'écrire le système immunitaire, ses composants et son fonctionnement et on a terminé par une synthèse portant sur l'impact de l'exposition aux pesticides sur le système immunitaire.

Dans la partie expérimentale, on présentera le matériel utilisé, les méthodes suivies et les résultats obtenus de notre expérimentation. Enfin, cette partie sera terminée par une conclusion générale qui synthétisera les principaux résultats de ce travail suivi de références bibliographiques.

# *Chapitre I.*

## I. Immunologie

L'immunologie, en tant que discipline, s'est développée à partir de montrant que des individus guéris de certaines maladies infectieuses étaient par la suite protégés contre ces mêmes maladies. Le terme latin « immuns », signifie dispensé de, exempté de », est à l'origine du mot immunité qui indique un état de protection contre telle à la telle maladie infectieuse (Thomas J *et al.*, 2008).

### I.1. Vue d'ensemble du système immunitaire

Le système immunitaire est une structure complexe, dont la fonction est de préserver l'intégrité biologique de l'organisme par l'élimination de tout élément n'en faisant pas partie « le non-soi » : cellule ; bactérie ; particules ; parasites ; virus ; corps étrangers ; ou cellule de « soi » présentant des anomalies, aussi appelées « le soi altérée » (Poquet.S, 2007).

Il participe donc à la défense anti-infectieuse, à l'immunité anti-tumorale ainsi qu'au rejet de greffe (Jean *et al.*, 2009). La défense de l'hôte nécessite différents systèmes de reconnaissance et une grande variété de mécanismes effecteurs. Pour assurer ces fonctions de reconnaissance et d'élimination, l'immunité met en jeu une multitude de cellules et molécules, permettant de définir une immunité cellulaire et immunité humorale. Les organes et tissus lymphoïdes assurent la production, différenciation et la maturation des cellules lymphoïdes qui sont chargées d'identifier le matériel étranger puis de le neutraliser et l'éliminer. Le système immunitaire caractérisé par :

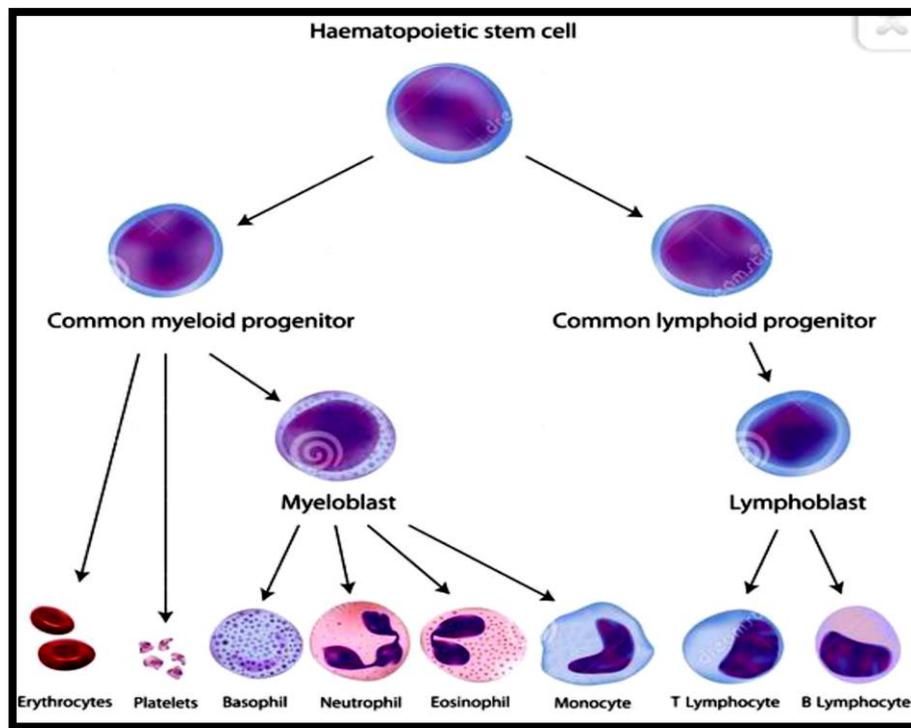
- Multicouches : Le système immunitaire possède une architecture multicouche qui consiste en deux sous-systèmes inter-liés qui sont le système immunitaire inné et le système immunitaire adaptatif. Ces deux systèmes combinent leurs tâches et responsabilités pour assurer la protection et la sécurité globale.
- Unicité : chaque élément dans le système immunitaire assure des responsabilités particulières.
- Autonomie : le système immunitaire humain ne possède aucun contrôle central ou un gestionnaire particulier. Il possède une autonomie globale dans la détection et l'élimination des intrus.

- Distribution : les cellules immunitaires et les molécules sont distribuées dans le corps humain pour assurer sa protection .Il n'existe pas un point de contrôle centraliser.
- Parallélisme : le système immunitaire est capable de produire plusieurs réponses immunitaires en même temps à des endroits dispersés
- Tolérance au-soi : le système immunitaire humain peut différencier entre les cellules de soi et les cellules de non soi.
- Apprentissage : de système immunitaire augmenté la capacité d'identification d'anticorps à un antigène sélectif (les réponses primaire et secondaire).Il apprend continuellement les structures de pathogène.
- Adaptabilité : le système immunitaire humain la production des cellules de plus en plus spécialisées pour l'identification des antigènes .cela est garanti par la théorie de la sélection clonale suivie par le mécanisme de l'hyper mutation somatique.
- Dynamique : le système immunitaire continuellement par la création de nouvelles cellules et molécules, l'élimination des cellules vieilles ou endommagées. Un bon exemple de la dynamique du système immunitaire est la théorie du réseau idiotypique.
- Diversité : le système immunitaire naturel est capable d'identifier n'importe quels intrus qui envahissent le corps. Le répertoire cellulaire est complet. Cette particularité est du à plusieurs mécanismes qui sont par exemple : l'hyper mutation somatique, la reproduction de récepteur, l'identification approximative des intrus, etc.
- Mémorisation : Après une réponse immunitaire à un antigène donné, un ensemble de cellules constituent l'ensemble de cellule mémoires qui seront dotées par une durée de vie longue afin de fournir des réponses immunitaires plus rapides et plus puissantes aux rencontres suivantes d'un même antigène.
- Coopération : les cellules immunitaires coopèrent leurs capacités pour assurer une meilleure détection et également une protection puissante .ex : les cellules T aide, les molécules CMH.
- Détection : le système immunitaire est capable d'identifier et détecter les intrus dans le corps sans aucune connaissance antérieure de la structure de ces intrus. (Mokhtar Gharbi, 2006).

## **I.2. les différentes cellules du système immunitaire**

La quasi-totalité des cellules immunitaires dérivent de cellules souches hématopoïétiques pluripotentes localisés dans la moelle osseuse ; ces cellules souches sont les

seules capables d'auto renouvellement. Les cellules souches se différencient soit en cellule pro génitrices lymphoïdes, soit en cellule pro génitrices myéloïdes. A leur tour, ces cellules pro génitrices se différencient pour donner les différentes cellules matures (figure1). A l'issue de l'hématopoïèse, les cellules quittent la moelle osseuse par la circulation sanguine. (Jean *et al.*, 2009).



**Figure 1 :** L'hématopoïèse normale : les compartiments de cellule hématopoïétiques (Grosdemange, 2014).

### I.2.1. Les cellules myéloïdes

A cours de l'hématopoïèse, la lignée myéloïde génère les polynucléaires et les phagocytes mononucléés ainsi que les érythrocytes et les plaquettes sanguines. Les cellules myéloïdes relèvent toutes de l'immunité naturelle (Jean-Luc, 2009).

### I.2.1.1. les cellules polynucléaires (granulocytaires)

#### ❖ *Les neutrophiles*

Ce sont les plus abondants (90% des polynucléaires) ; leur nombre est compris entre 1500 et 8000 par  $\text{mm}^3$  de sang, mais peut croître jusqu'à 20 000 en cas d'infection. Leur demi-vie est brève de l'ordre de 4 à 10 heures après avoir quitté la moelle osseuse, et sa taille est comprise entre 12 et 14  $\mu\text{m}$ . Ils contiennent plusieurs types de granules ; chacun de ces granules renferme des médiateurs spécifiques impliqués dans la migration des neutrophiles et l'élimination du non-soi (figure 2). (Jean-Luc, 2009).

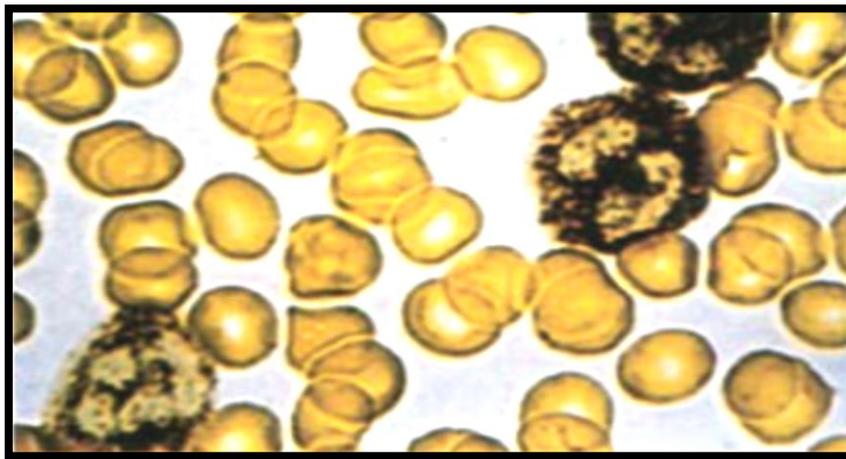


Figure 2 : Deux neutrophiles (Roitt et Delves, 2001).

#### ❖ *Les éosinophiles*

Leur nombre avoisine les 350 éléments par  $\text{mm}^3$  de sang. Leur taille varie de 12 à 14  $\mu\text{m}$ . Ils se localisent dans les tissus où ils survivent une dizaine de jours. Ils interviennent dans la défense antiparasitaire, notamment à l'encontre des helminthes, en libérant de nombreux médiateurs dont la protéine basique majeure (MBP). La différenciation du promyélocyte en myélocyte éosinophile a lieu sous l'influence de l'IL-3 (eosinophil colony stimulating factor) et d'IL-5 (Emilie.P, 2006).

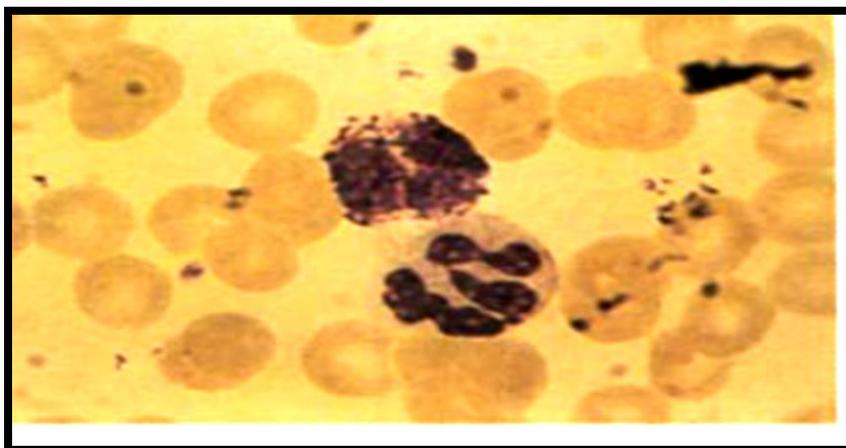
L'éosinophile issu de la moelle osseuse est recruté et activé sous l'influence d'IL-5 et de nombreux autres facteurs cellulaires : les exotoxines (ce sont des  $\beta$  chimiokines produites par les monocytes et les LT), ou encore l'histamine, les métabolites de l'acide arachidonique, et des fragments. Les granules des éosinophiles stockent des protéines telles

que la MBP (major basic protein), l'EPO (eosinophil peroxydase), l'ECP (eosinophil cationic protein).ces protéines exercent des activités cytotoxiques et leur libération est induite par les IgG 1, IgG3, IgA et IgE.

Les éosinophiles synthétisent par ailleurs un ensemble de médiateurs lipidiques tels que des prostaglandines (PGE2) ou des leucotriènes(LTC4), puissants médiateurs spasmodiques et vaso actifs capables d'amplifier certaines réactions inflammatoires. Ils synthétisent également des cytokines, notamment l'IL-5, qui agit de façon autocrine(Emilie.P, 2006).

### ❖ *Les basophiles*

Ce sont des leucocytes sanguins dont le diamètre varie de 8 à 10  $\mu\text{m}$  et dont le nombre est compris entre 20 et 60 par  $\text{mm}^3$  de sang. Leur durée de vie est brève de 3 à 4 jours(Jean-Luc *et al.*, 2009). Les granules des basophiles et des mastocytes contiennent un important panel des médiateurs de l'inflammation (histamine et héparine entre autre). Les basophiles possèdent des récepteurs membranaires de haute affinité pour les IgE. L'agrégation de ces récepteurs par l'intermédiaire des IgE liés à un antigène multivalent entraîne leur dégranulation et la synthèse de médiateurs néoformés (prostaglandines, leucotriènes, cytokines). Ces cellules jouent donc un rôle essentiel dans les mécanismes d'hypersensibilité immédiate et dans les réactions d'allergies mettant en jeu les anticorps de classe IgE (figure3)(Emilie.P, 2006).

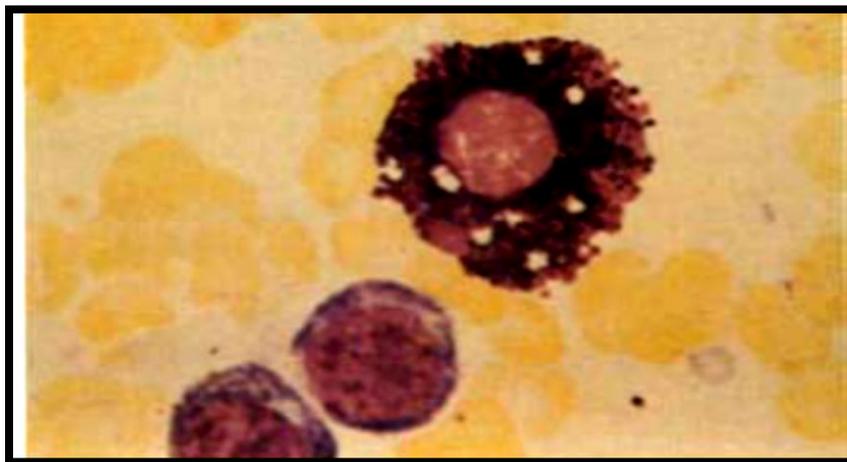


**Figure 3 :** Granulocytes basophiles(Roitt et Delves, 2001).

### ❖ *Les mastocytes*

Sont représenteraient l'équivalent tissulaire des basophiles, bien que certaines observations auraient tendance à les rapprocher des macrophages. Ils sont particulièrement abondants dans les tissus en contact avec l'environnement (peau, muqueuses) ou' ils se localisent à proximité des vaisseaux sanguins et des fibres nerveuses ; leur durée de vie s'étend sur plusieurs dizaines de jours.Ils contiennent de nombreux granules et expriment sur leur membrane les récepteurs aux IgE de haute affinité (RFC $\gamma$ .I) (Jean-Lucet *al.*, 2009).

Les mastocytes peuvent être trouvés dans de nombreux tissus, y compris la peau, le tissu conjonctif de divers organes et le tissu épithélial des muqueuses des tractuce respiratoire, génito-urinaire et digestif.Ces cellules possèdent un grand nombre de granules cytoplasmiques qui contiennent de l'histamine et d'autres substances pharmacologique ment actives, ou' elles jouent un rôle important dans le développement des allergies (figure 4) (Thomas .J *et al.*, 2008).



**Figure 4 :** Un mastocytes(Roitt et Delves, 2001).

### **I.2.1.2. Les phagocyte mononuclées**

Il s'agit de l'ensemble des cellules issues de la lignée des monocytes ; elles sont parfois désignées sous le terme de système immunitaire.

### ❖ *Les Monocytes*

Sont exclusivement sanguins et leur compris entre 500 et 1000 par mm<sup>3</sup> de sang. Les lignées monocytaires et granulocytaires sont issues d'un précurseur médullaire commun, dont la détermination dépend d'un facteur le GM-CSF (granulocyte-monocyte colony stimulating factor). La différenciation et la prolifération des précurseur monocytaires à ensuite lieu sous l'influence du M-CSF (monocyte specific colony stimulating factor). de plus l'ensemble de ces étapes est régulé par la sécrétion (Emilie.P, 2006).

Le monocyte a une morphologie très comparable chez les espèces domestique communes. Cette cellule typiquement 15 à 20 µm de diamètre et son noyau est généralement ovale, parfois indenté, excentré, avec un ou deux nucléoles. la chromatine nucléaire est granuleuse. Dentelée, avec quelque zone de condensation. le cytoplasme, de taille modérée, est typiquement gris-bleu et peut présenter de discrète vacuoles, multiples et de tailles variées. Sa texture apparaît granuleuse du fait d'un grand nombre de lysosomes et de mitochondries. (Emilie.P, 2006).

### ❖ *Les macrophages*

Présentent des morphologies variées en fonction de leur tissu de résidence, tel point qu'ils sont désignés par des termes divers (cellules microgliales du tissu nerveux, cellules de Kupffer de foie, ostéoclastes se l'Os, macrophages alvéolaires du poumon...). D'un diamètre habituellement compris entre 20 et 25 µm 'parfois jusqu'à 70 µm), ils présentent un plus grand nombre d'organites par rapport aux monocytes (Thomas .J *et al.*, 2008).

Les macrophages utilisent plusieurs types de récepteurs pour reconnaître les microbes dans le sang et dans les tissus extravasculaires et pour déclencher des réactions menant à la destruction des microbes. Certains de ces récepteurs sont impliqués surtout dans l'activation des phagocytes : ceux-ci comprennent les TLR, les récepteurs pour les peptides formylméthionine et les récepteurs de cytokines (l'INF...) et des chimiokines, les récepteurs de mannose et les récepteurs éboueurs (figure 5) (Abul.K.A *et al.*, 2013).



**Figure 5 :** Un macrophage (Roitt et Delves, 2001).

### ❖ *Les cellules dendritiques*

Identifiées en 1869 lors d'une étude anatomique de la peau par Paul Langerhans les cellules dendritiques ont été les premières cellules découvertes du système immunitaire. La cellule dendritique (DC ; dendritic cell) tire son nom du fait qu'elle est couverte d'un écheveau de longues extensions membranaires qui ressemblent aux dendrites des cellules nerveuses. Il existe plusieurs types de cellules dendritiques composant au moins quatre grandes catégories : les DC de Langerhans, les DC interstitielles, les DC dérivées de monocytes, et les DC plasmacytoïdes (Thomas .J *et al.*, 2008).

Les DC immatures ont la capacité de capter des Ag en un endroit, de mûrir et de migrer à un autre endroit, où elles présenteront l'Ag aux cellules Th. Les DC constituent la population principale de cellule CPA et un pont important entre l'immunité innée et adaptative (Thomas .J *et al.*, 2008).

### **I.2.2. Les cellules lymphoïdes**

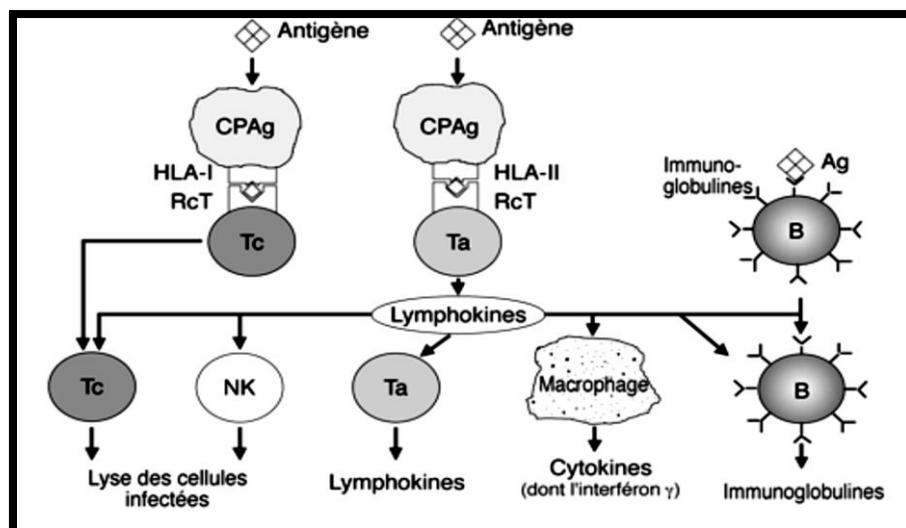
Appelées lymphoïdes quand elles sont matures, quand elles sont, leur nombre est compris entre 1500 et 4000 par  $\text{mm}^3$  de sang. Morphologiquement, les lymphoïdes sont divisés en 2 types cellulaires :

### I.2.2.1. Les petits lymphocytes lisses

Ce sont des cellules arrondies de petite taille, avec un grand noyau à chromatine dense et un mince anneau de cytoplasme contenant des ribosomes, parfois de petits granules azurophiles mais très peu de lysosomes et de mitochondries. Il n'y a pas de différence morphologique entre les lymphocytes de la lignée B et la lignée T. Leur diamètre est compris entre 6 et 9  $\mu\text{m}$  ; ils correspondent aux lymphocytes T et B et relèvent de l'immunité spécifique (Jean-Luc *et al.*, 2009).

#### ❖ Les lymphocytes T

Les LT participent à ce que l'on appelle la réponse immunitaire à médiation cellulaire dont le but est de détruire les bactéries et les virus intracellulaires ainsi que les anomalies de l'organisme. Ils sont produits dans la moelle osseuse et deviennent matures dans le thymus d'où le « T » pour thymus. Les récepteurs à l'Ag présents à la surface des LT sont nommés TCR qui reconnaissent spécifiquement les peptides antigéniques associés aux protéines de CMH de classe I pour les LTC et de classe II pour les LTH. Lors d'une reconnaissance du TCR pour un complexe CMH-Ag, une phosphorylation active le LT (figure 6) (Grosdemange, 2014).



**Figure 6 :** Récapitulatif de l'activation des différents lymphocytes (Grosdemange, 2014).

### ❖ *Les lymphocytes T $\alpha\beta$*

Leur TR est constitué d'une chaîne  $\alpha$  à une chaîne  $\beta$  ; ils reconnaissent des Ag apprêtes et associés à des molécules de présentation. Qualifiés de LT « conventionnels », ils représentent 95% des LT du sang et sont différenciés en 2 sous-populations :

- Ceux possédant le marqueur CD4 (TCD4+) qui constituent les Th et les T reg dont consiste à moduler l'activité des autres cellules immunitaires. Ils représentent les 2/3 des T $\alpha\beta$ .
- Ceux possédant le marqueur CD8 (TCD8+) qui correspondent aux T cytotoxiques (TC) ; ils lisent les cellules exprimant les Ag spécifiques (Jean-Luc *et al.*, 2009).

### ❖ *Les Lymphocytes B*

Les lymphocytes assurent la fonction de défense du système immunitaire. On les trouve dans les organes lymphoïdes primaires tels que la moelle osseuse ou la rate, et dans les organes lymphoïdes secondaires tels que les ganglions lymphatiques et les MALT (Tissus lymphoïdes associés aux muqueuses). Les lymphocytes se répartissent de manière stratégique dans le but de pouvoir agir rapidement en cas d'infection. Ils présentent à leur surface des récepteurs pour l'Ag. Les lymphocytes B participent à la réponse immunitaire à médiation humorale dont le but est d'éliminer et/ou de neutraliser les bactéries, les virus et les toxines bactériennes extracellulaires. La réponse immunitaire humorale met donc en place une immunité spécifique dirigée contre un Ag spécifique (Grosdemange, 2014).

Ces lymphocytes proviennent de la lignée lymphoïde de l'hématopoïèse. Ils sont produits dans la moelle osseuse d'où le B pour « Bone » de l'anglais qui veut dire « Os ». Après un contact avec un Ag, comme illustre dans la figure, ils se transforment en plasmocytes producteurs d'AC et en lymphocytes B mémoires. Les plasmocytes représentent moins de 0,1% des lymphocytes circulants dans le sang et ont souvent un temps de vie très court. Ils sont concentrés dans les organes lymphoïdes secondaires (ganglions lymphatiques, rate, MALT) et dans la moelle osseuse qui est un organe lymphoïde primaire. Les LB mémoire ont eu un temps de vie long et circulent dans le sang pour permettre une réponse plus rapide et plus intense lors de la réintroduction d'un Ag connue par l'organisme. Les

récepteurs à l'Ag présent à leur surface sont nommés BCR. Ce sont des Ig membranaires (Grosdemange,2014).

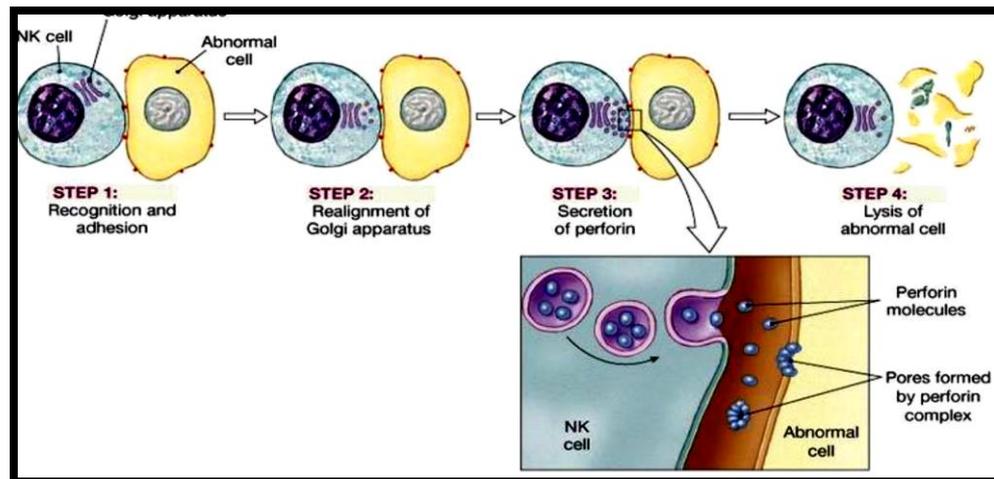
### **I.2.2.2. Les grands lymphocytes granuleux**

Dont le diamètre est compris entre 16 et 20  $\mu\text{m}$ , correspondent aux lymphocytes NK et relèvent de l'immunité naturelle. Ils ont un cytoplasme plus abondant et possèdent de larges granules. Les lymphocytes sont les seules cellules qui portent des récepteurs spécifiques d'Ag et sont par conséquent les médiateurs essentiels de l'immunité adaptative. Ils ont un cytoplasme plus abondant et possèdent de large granules azurophiles (0,1à 1  $\mu\text{m}$  de diamètre). +(Jean-Luc *et al.*, 2009).

#### **❖ Les lymphocytes NK**

Ils représentent 5 à 15 % des circulants sont localisées dans tous les tissus.ces lymphocytes interviennent en reconnaissant et en lisant les cellules caractérisées par des anomalies d'expression des molécules du CMHI, essentiellement des cellules infectées et tumorales d'une part et en libérant des médiateurs agissent sur d'autre cellule immunitaires, d'autre part. Elles expriment le marqueur CD16 qui est un récepteur du FC des IgG, ce qui leur permet de reconnaître et de détruire également les cellules recouvertes par ces AC.(Jean-Luc *et al.*, 2009).

Les cellules tueuses naturelles (NK) constituent une classe de lymphocytes qui reconnaissent les cellules infectées ou stressés et répondent en tuant ces cellules infectées et en sécrétant une cytokine activatrice des macrophages (l'IFy.). L'activation des NK déclenche la libération de protéines contenues dans leur granule cytoplasmique vers les cellules infectées. Les protéines des granules des NK comprennent des molécules créant des pores dans la membrane plasmiques des cellules infectées et d'autres molécules qui pénètrent dans les cellules infectées et activent les enzymes qui induisent la mort par apoptose. Les mécanisme cytolytiques des cellules NK sont les même que ceux que les CTL utilisent pour tuer les cellules infectées. Trois types de cytokines sont activatrices des NK : l'IL-15 est importante pour le développement et la maturation des cellules NK, alors que les IFN et IL-12 amplifient les fonctions destructrices des cellules NK (figure 7) (Abul.K.A *et al.*, 2013).



**Figure 7 :** Mode d'action d'un lymphocyte Natural Killer (Grosdemange, 2014).

### I.2.3. les molécules effectrices de l'immunité

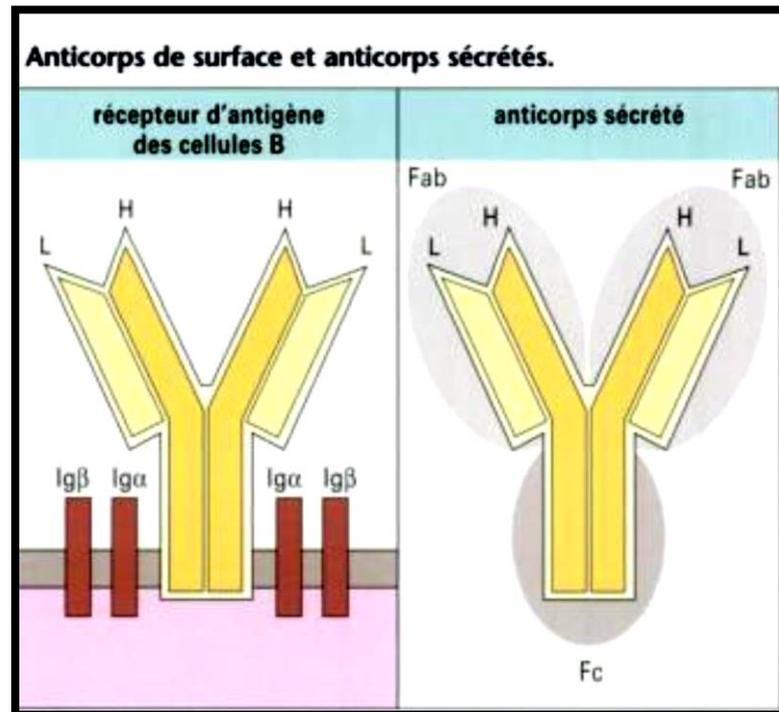
Outre les cellules décrites précédemment, l'immunité repose sur l'action de nombreuses molécules, relevant de l'immunité adaptative ou naturelle et agissant pour l'identification du non-soi, son élimination et la communication cellulaire (Jean-Luc *et al.*, 2009).

#### I.2.3.1. Les immunoglobulines

Sont des glycoprotéines solubles qui reconnaissent et lient l'antigène présent dans le sérum et les liquides tissulaires ou sur les membranes cellulaires, leur mission est de contribuer à l'élimination de leur antigène spécifique ou des micro-organismes porteurs de ces antigènes. Les Ig servent également de récepteurs d'Ag liés à la membrane des cellules B, et jouent un rôle clé dans la différenciation des cellules B (Male.Det *et al.*, 2006).

Les anticorps sont composés d'une unité moléculaire comprenant quatre chaînes polypeptidiques : deux chaînes légères identiques et deux chaînes lourdes identiques. Les séquences des domaines N terminaux de chaque chaîne légère et lourde sont hautement variables, elles constituent les régions variables (respectivement VL et VH) et forment, dans l'AC, les sites de liaison à l'Ag. L'ensemble des domaines C terminaux des chaînes légères et

lourdes constitue les régions constante (respectivement CL et CH), qui assurent les fonctions effectrices de l'immunoglobuline (figure 8) (Male.D *et al.*, 2006).

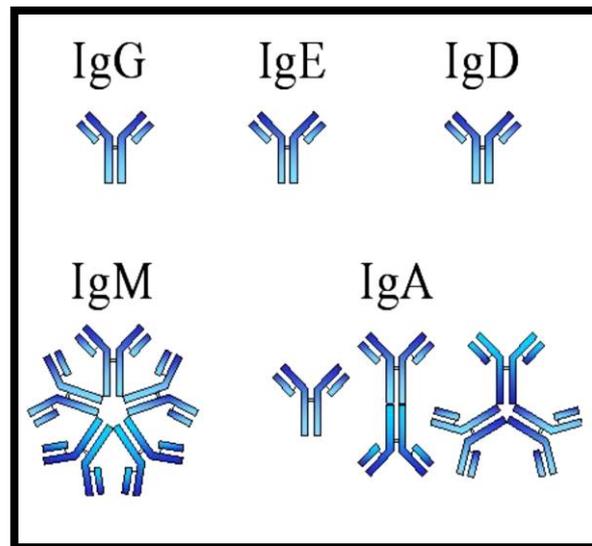


**Figure 8 :** Anticorps de surface et anticorps sécrétés (Male.D *et al.*, 2006).

Il existe cinq classes d'anticorps :

- L'IgG : est l'Ig prédominante dans le sérum humain normal, compte pour 70-75% de la quantité totale des Ig sériques.
- L'IgM : compte pour environ 10% de la quantité totale des Ig sériques.
- L'IgA : compte pour environ 15-20% des Ig sériques il est l'Ig prédominante dans les sécrétions séro muqueuses comme la salive, le colostrum, le lait et les sécrétions trachéobronchiques et génito-urinaires
- L'IgD : est le récepteur d'Ag spécifiques des cellules mature, il compte pour moins d'1% des Ig sériques.

Les taux sériques d'IgE sont très bas ( $\leq 0,05 \mu\text{g/ml}$ ) en comparaison des autres isotypes d'Ig .cependant, les basophiles et les mastocytes expriment un récepteur spécifiques de l'IgE de très haute affinité, ce qui explique ces cellules sont continuellement saturées d'IgE (figure9).



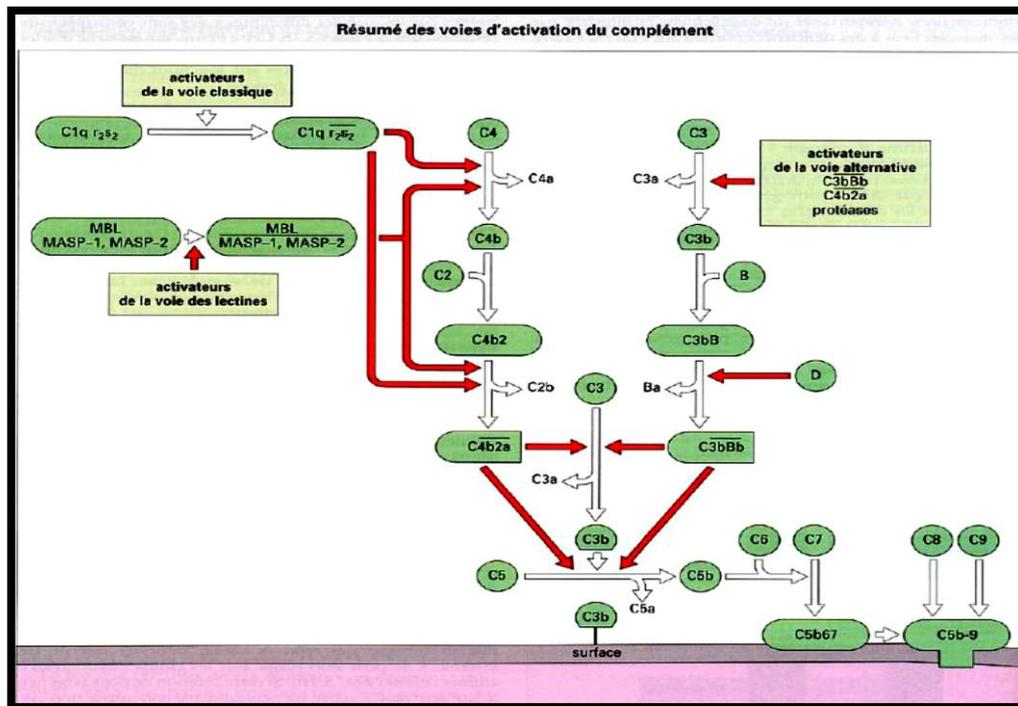
**Figure 9** : Les différents types d'immunoglobulines (Grosdemange, 2014).

### I.2.3.2. Le système du complément

Est un ensemble de protéines enzymatiques solubles présentes dans le sérum sous forme inactive. Le sérum est le liquide sanguin débarrassé de ses cellules ainsi que des protéines de la coagulation. Le système du complément est le principal effecteur de l'immunité puis qu'il permet aux anticorps d'exercer leur action de défense. Il comporte trois voies d'activation :

- La voie classique qui est activée par des complexes Ag-AC, par des Ig agrégées par la membrane des bactéries gram négatif ( $G^-$ ), par enveloppe des rétrovirus, par la protéine CRP importante dans l'inflammation et par d'autres molécules aussi telles que l'ADN et certains liquides. Cette voie fait partie de l'immunité spécifique ou adaptative.
- La voie des lectines : la MBL (lectine liant le mannose) est une protéine de la phase aiguë de l'inflammation (Grosdemange, 2014).

La voie alterne qui est activée par la surface des bactéries  $G^+$  par les LPS (lipopolysaccharides), par les levures. Elle fait partie de l'immunité innée ou (non spécifique) et constitue une voie d'amplification de la réponse immunitaire. L'activation se fait par clivage protéolytique qui entraîne une cascade enzymatique aboutissant à la formation d'un complexe lytique à la surface de la cellule cible à détruire (Grosdemange, 2014) (figure 10).



**Figure 10 :** Le système de complément (Grosdemange, 2014).

### I.2.3.3.les cytokines

Sont des molécules protéiques servant de messagers chimiques, elles permettent les communications intercellulaires impliquant le SI, inflammatoire mais également le système hématopoïétiques. Elles activent ou inhibent l'activation, la différenciation ou encore la prolifération de cellule. Les cytokines sont produites et sécrétées par une large variété de cellule dont les lymphocytes, les cellules (CPA) mais aussi les fibroblastes. Elles agissent de façon conjointe en formant des réseaux de communication et des cascades de réactions. C'est la liaison de la cytokine à son récepteur spécifique qui permet la transduction d'un signal. Ce signal active l'expression d'un gène ou de plusieurs gènes particuliers permettant d'obtenir l'effet biologique voulu (Grosdemange, 2014). Il existe plusieurs types de cytokines :

- Les hématopoïétines comprenant les interleukines (IL-1, IL-2, IL-3...)
- Les chimiokines
- Les interférons : IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$

### ❖ *Caractéristiques des cytokines*

Les cytokines caractérisé par :

- *La pléiotropie* : capacité pour une cytokine à induire différents effets biologiques suivant sa cible et à activer plusieurs cibles.
- *La redondance* : plusieurs cytokines ont les mêmes effets biologiques.
- *La synergie* : deux cytokines réunies peuvent permettre d'obtenir un effet biologiques plus intense que séparément.
- *L'antagonisme* : une cytokine peut inhiber l'effet biologique d'une autre.
- *L'induction* : de réactions de cascade entre plusieurs cellules (Grosdemange, 2014).

### ❖ *Fonctions des cytokines*

Les cytokines permettent le développement des réponses immunitaires à médiation cellulaire qui utilise les LT cytotoxique, et à médiation humorale qui utilise les LB et les macrophages. En tout cas il s'agit bien ici de mettre en œuvre une réponse immunitaire spécifique, c'est-à-dire acquise. Les cytokines ont la capacité d'induire une réaction inflammatoire et de contrôler la prolifération ainsi que la différenciation cellulaire. Les cytokines régulent également l'hématopoïèse et participent au remodelage tissulaire (Grosdemange, 2014).

Pour ce qui est de leur rôle dans le phénomène inflammatoire, il faut préciser qu'il existe des cytokines pro-inflammatoire (dont TNF- $\alpha$  et INF- $\beta$ , IL-1 et IL-6), et anti-inflammatoires (TGF- $\beta$ , IL-10) de par les effets biologiques qu'elles engendrent. Le schéma suivant a pour vocation simplement d'illustrer la complexité avec laquelle les cytokines interviennent dans le phénomène de l'inflammation (Grosdemange, 2014) (figure 11).

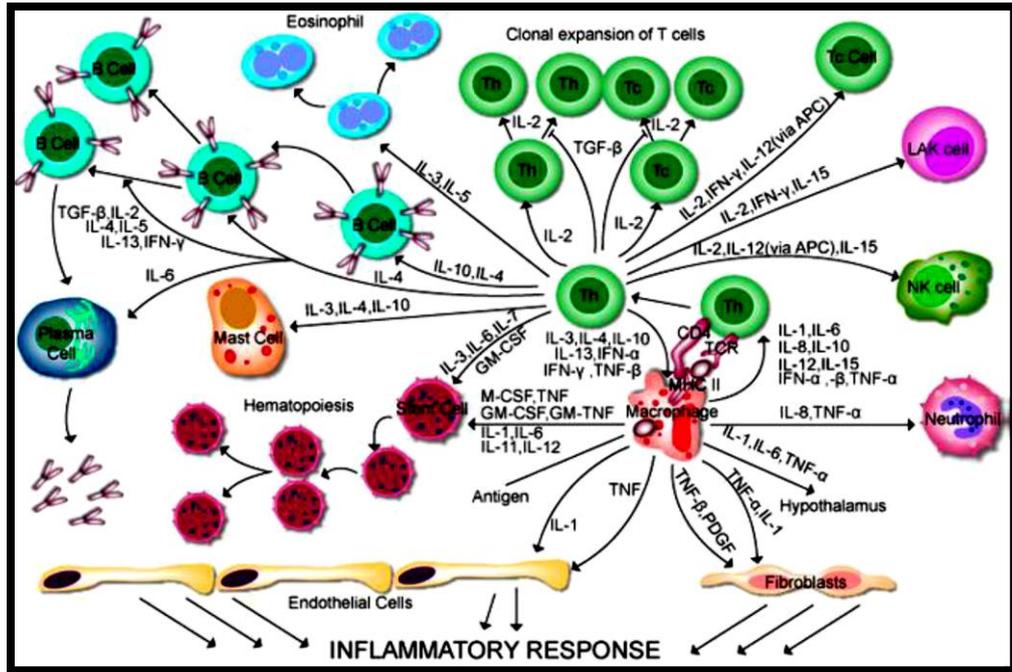


Figure 11 : La cytokine et la communication cellulaire (Grosdemange, 2014).

### I.3. Les tissus et les organes du système immunitaire

Bien que la plupart des cellules immunitaires colonisent l'ensemble des tissus de l'organisme, certains organes sont dévolus à la fonction immunitaire. Ceux qui assurent la maturation des LT et B sont qualifiés d'organes lymphoïdes primaires (ou centraux) ; les autres, qui permettent la première interaction de ces avec leur Ag sont dénommés organes lymphoïdes secondaires (périphériques) (figure12) (Jean-Luc *et al.*, 2009).

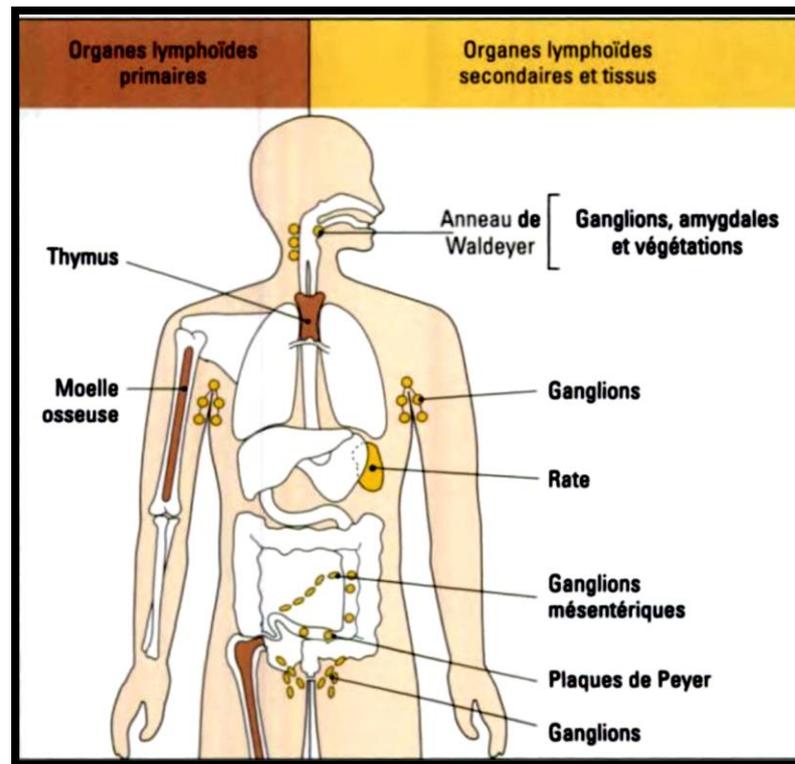


Figure 12 : les organes du système immunitaire

### I.3.1. les organes lymphoïdes primaire

#### I.3.1. 1. La moelle osseuse

Est un tissu hématopoïétique présent dans les Os long et le squelette axial, un réseau de sinus veineux est en cours de développement. Toutes les cellules sanguines sont dérivées des cellules souches de la moelle et 10 % des cellules médullaires sont des lymphocytes regroupés en amas autour des artères radiales. Chez le mammifère adulte, les cellules B se développent et se différencient ici. Les cellules stromales sécrètent les cytokines nécessaires au développement des leucocytes, en particulier le SCF (facteur des cellules souches) et l'IL-7, indispensable pour le développement précoce des cellules pré-T et pré-B. des lymphocytes murs en petit nombre résident aussi dans la moelle (Male.D, 2004).

#### I.3.1.2. Thymus

Est organisé en lobes. Entourés d'une capsule en tissu conjonctif qui se prolonge en fins septa subdivisent les lobes en lobules partiellement séparés. La fonction du thymus est de

fournir la circulation sanguine et les organes lymphoïdes secondaires en LT. Il est le siège de la différenciation de ces L à partir des précurseurs dérivés de cellules souches lymphoïdes de la moelle osseuse (Emilie.P, 2006).

La différenciation intra thymique comprend les réarrangements des gènes codant pour le récepteur à l'Ag (TLR), l'expression de ce récepteur et de marqueurs lymphocytaires CD4 ou CD8. La multiplication des thymocytes et leur sélection par les molécules du CMH et des peptides qui leur sont associés. Tompkin et al ont montré en 1990 que 93% des cellules thymiques expriment un marqueur pan-T(Emilie.P, 2006).

### **I.3.2. Les organes lymphoïdes secondaires**

#### **I.3.2.1. La rate**

Est limitée par une capsule d'où s'enfoncent vers la profondeur s'attaché un réseau de fibres réticulées s'étendant dans tout l'organe. Le parenchyme est divisé histologiquement en deux parties :

- La pulpe blanche ; constitue le tissu lymphoïde de la rate, et au sein de laquelle se déroule la réponse immune.
- La pulpe rouge ; lieu de stockage et de destruction des érythrocytes et de capteur des Ag. La pulpe rouge est formée par les capillaires sinusoides et les cellules libres situées entre eux (cordons de Billroth). Elle est riche en éléments du sang circulant. Elle contient également les plasmocytes de la rate. La rate a deux fonctions :

- Fonctions immunologiques : où elle joue un rôle de filtre, éliminant par ses macrophages les micro-organismes et les Ag de la circulation sanguine. Elle filtre également les érythrocytes vieillissement ou anormaux.

Ce rôle de filtre est permis par le vaste réseau de fibres réticulées constellé des cellules réticulées et de macrophages. La zone marginale est la zone de filtration la plus importante. La rate constituée en outre un site de développement de la réponse AC par voies sanguine et fixés à la surface des cellules dendritiques folliculaires de la zone périphérique.

- Fonction non immunologiques : la rate constitué également un site de stockage des érythrocytes et des plaquettes, qu'elle peut libérer dans la circulation en cas de besoin.

Elle est capable de séquestrer et de réguler jusqu'à 16 % de la circulation sanguine totale afin de soutenir la circulation générale. Ceci est possible par contraction des muscles lisses de la capsule et des trabécules spléniques. La rate est également un siège d'hématopoïèse extra médullaire. Chez le fœtus, l'activité hématopoïétique dominante de la rate est l'érythropoïèse, tandis que c'est la lymphopoïèse chez l'adulte (Emilie.P, 2006).

### **I.3.2.2. Les ganglions lymphatiques**

Sont situés aux ouvertures des ainsi que les organes internes comme la rate. Les ganglions possèdent une capsule de fibres de collagène. Les ganglions normaux ont une taille de 1 à 15 mm et sont de forme ronde ou en forme de haricot. Les voies lymphatiques afférentes pénètrent dans la capsule, passent ensuite sous la capsule sous forme de sinus marginaux et se dirigent finalement en tant que sinus inter-folliculaires vers le centre du ganglion pour y confluer et former le sinus de la moelle. La lymphe quitte le ganglion par un seul vaisseau lymphatique efferent qui longe les vaisseaux sanguins (Rudiger.G *et al*, 2000).

La zone marginale ou cortex superficiel du ganglion contient avant tout des lymphocytes B, tandis que les lymphocytes T se trouvent dans la zone para corticale (ou cortex profond) sous-jacent. Suite à une stimulation antigénique, les amas spongieux de cellule B (follicules primaires) se transforment en follicules secondaires dans lesquels un centre germinatif d'éléments blasoïdes (Centrocytes et Centro-blastes) et un manteau de petits lymphocytes peuvent être distingué (Rudiger.G *et al*, 2000).

### **I.3.2.3. Le tissu lymphoïde associé aux muqueuses**

Un tissu lymphoïde peu dense avec de petits amas de LB et T et de plasmocytes (sécrétant majoritairement des IgA est trouvé dans la couche sous-muqueuse du type digestive (GALT) et des voies respiratoires (BALT), des glandes lacrymales et des voies urinaires. Dans le tractus gastro-intestinale, des structures plus complexes telles que les amygdales et les plaques de Peyer sont également observées. L'architecture des amygdales rappelle celle d'un ganglion.

Les plaques de Peyer de l'iléon terminal sont composées de follicules avec des centres germinatifs et des zones de manteau. Dans la région entre les follicules et l'épithélium intestinal qui leur est associé (région du dôme) on trouve de nombreuses cellules présentatrices de l'Ag. L'épithélium du dôme est caractérisé par les cellules M qui possèdent de nombreux plis microscopiques sur leur face épithéliale et qui sont spécialisées dans l'incorporation et le transport d'Ag sur leur surface apicale, elles sont équipées d'oligosaccharides particuliers. De plus les cellules M peuvent introduire des L et les monocytes qui, eux, peuvent maturationner des Ag au sein du cytoplasme de la cellule M « hôte ». Les LT sont distribués dans le tissu inter-folliculaire et souvent aussi dans l'épithélium (Rudiger.G *et al*, 2000).

#### **I.4. La réponse immunitaire**

##### **I.4.1. Immunité innée**

Immunité innée englobe un grand nombre de population cellulaires différentes telles que les monocytes ; les macrophages ; les cellules Naturel Killer ; les leucocytes polynucléaires et des sous-populations variés de lymphocytes qui relient l'immunité innée à l'immunité acquise.

L'immunité innée constitue un système de défense efficace et immédiate car elle ne nécessite pas l'expansion clonale de lymphocytes spécifiques d'un Ag, et codent pour des récepteurs qui ne nécessitent pas de réarrangement somatiques (Poquet.S, 2007). Ces composants de l'immunité innée vont avoir deux rôles :

Constituer une première ligne de défense contre les infections. La plupart des composants de l'immunité innée est présents avant le début de l'infection et constituent un ensemble de mécanismes de résistance aux maladies. Ces mécanismes ne sont pas spécifiques d'un pathogène particulier. (Thomas.Jet *al*, 2008).

Ces mécanismes ne sont pas spécifiques d'un pathogène particulier, le premier obstacle rencontré par un pathogène est la rupture des barrières anatomiques protectrices de l'hôte (la peau, la surface du muqueuses sont incluses dans cette catégorie car elles constituent des barrières efficaces contre l'entrée de la plupart des micro-organismes) l'activité de

l'estomac, la transpiration empêche également le développement des organismes incapables de se développer dans les conditions acides. Les enzymes, comme le lysosome, qui sont présentées dans les larmes peuvent attaquer la paroi de certaines bactéries. Un autre mécanisme important de défense naturelle est l'ingestion du matériel extracellulaire particulaire par phagocyte qui assumé par des cellules spéciales, comme les monocytes du sang, les neutrophiles et les macrophages des tissus.

Activer la réponse immunitaire acquise, dont les deux systèmes de l'immunité agissent de façon coopérative ; l'activité de la réponse immunitaire innée produit des signaux qui stimulent et dirigent la réponse immunitaire adaptative (Thomas.J *et al* , 2008).

#### **I.4.2. Immunité acquise**

Constitué un mécanisme selon lequel des mutations survenant dans deux population spécialisées (les LT et LB) produisent un grand nombre de modèles moléculaires différents, qui sont exprimés entant qu'AC ou récepteurs sur LT. Si ces molécules se liant à des protéines structurellement similaires, il se produit une prolifération des L spécifiques de l'Ag et une réponse immune spécifique est alors générées. La spécificité de la réponse immune réside ainsi dans la sélection de la prolifération clonale des L.

Deux autres familles de molécule jouent un rôle majeur dans l'immunité acquis : le CMH et les cytokines. Ils constituent un lien essentiel pour la communication intercellulaire et représentent un composant de la réponse immunitaire acquise (ainsi que de l'innée). La protéine de la surface CD40 avec son récepteur, fournit un signal de Co-stimulation pour l'interaction entre les cellules T et les cellules présentatrices d'Ag (CPA) (Adam *et al.*, 2003).

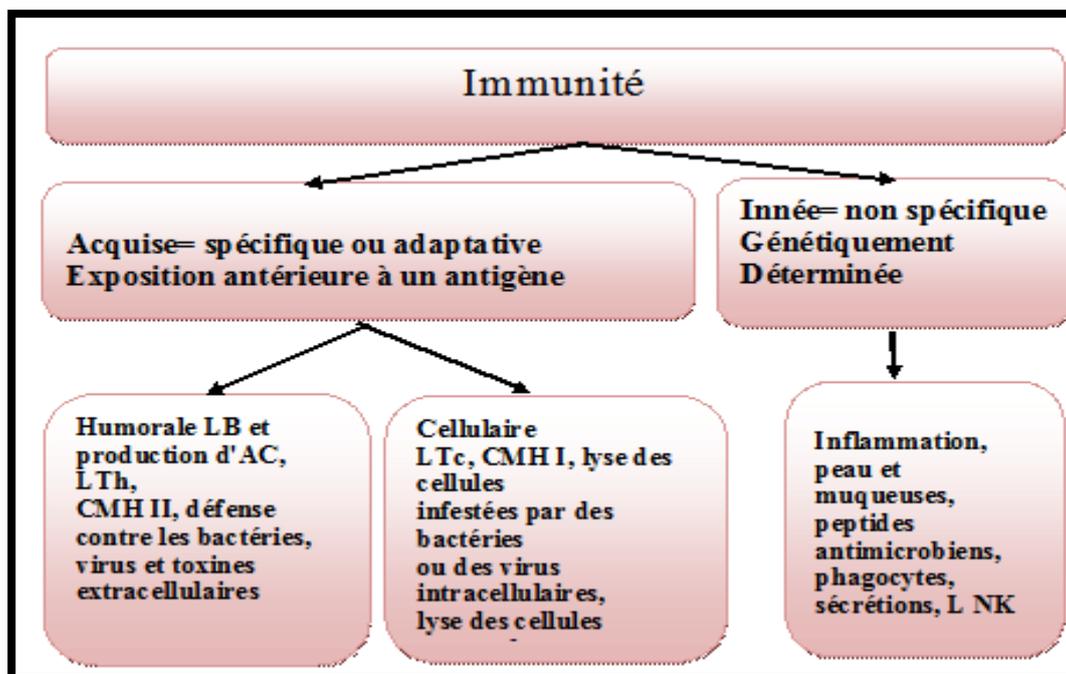
On peut distinguer 2 étapes ; une première étape (phase de reconnaissance, qui va faire intervention les CPA cellule (dendritique ; macrophage) qui ont effectuer la présentation antigénique par l'intermédiaire des molécules du CMH aux LT (CD4) (Costello *et al.*, 1999).

Une deuxième phase dite effectrice qui correspond à la reconnaissance par les LT (CD8) d'Ag associés aux molécules du CMH de classe I. Les cellules dendritiques vont internaliser les peptides issus de la dégradation des Ag. Elles vont ensuite présenter à leur

surface ces Ag, associés aux molécules du CMH, à la fois aux LT helper de type 1 et aux cellules T cytotoxiques (Schenk-Braat et Bangma., 2005). Les cellules T matures vont exprimer à leur surface des récepteurs. Les Th1 présentent le récepteur CD4, et reconnaissent les Ag associés aux CMH de classe II. Les cellules TC présentent le récepteur CD8, et reconnaissent les Ag associés aux CMH I (figure 13) (Broghammer et Ratliff., 2002).

### I.5. Dysfonctionnement immunitaire

Comme tous les systèmes immunitaires biologiques, le système immunitaire est sensible au déséquilibre de ses fonctions par des changements physiologiques, pathologiques, ou suite à une exposition à des xénobiotique. L'immunotoxicologie est l'étude des effets dommageable causés au SI, suite aux expositions à différents produit chimiques, comme des médicaments ou des contaminants environnementaux (National Research Council., 1992). Plusieurs polluants, comme les pesticides, sont immunotoxiques car ils peuvent endommager l'organisme en induisant une suppression ou une surexcitation du SI. (Cornacoff *et al.*, 1998).



**Figure 13** : Schéma récapitulatif du système immunitaire (Grosdemange, 2014).

# *Chapitre II.*

## II. Généralité sur les pesticides

Le monde a connu une révolution qui l'a progressivement fait passer à une activité industrielle. L'augmentation des rendements s'est faite en parallèle à une utilisation intensive de produits phytosanitaires (Karami-Mohajeri et Abdollahi, 2011).

Aujourd'hui, on assiste à une explosion de l'utilisation de ces produits souvent désignés avec une nuance péjorative par le public sous le terme de pesticide (Benzine, 2006).

### II.1. Historique

La synthèse des pesticides a vraiment débuté dans les années 1930, profitant du développement de la chimie organiques de synthèse et de la recherche sur les armes chimiques durant la première mondiale. En 1840, Zeidler synthétisait le DDT (Dichloro Diphényle Trichloroéthane), dont Muller en 1939 établit les propriétés insecticides. Le DDT est commercialisé dès 1943 et ouvre la voie à la famille des organochlorés .le DDT a dominé le marché des insecticides jusqu'un début des années 1970. En 1944, l'herbicide 2,4-D (l'acide 2,4 dichlorophénoxyacétique), copié sur une hormone de croissance des plantes, est synthétisé. Cet herbicide était utilisé comme constituant de l'argent orange, un mélange d'herbicides utilisé durant la guerre du Vietnam et responsable de nombreuses maladies (cancers, malformations à la naissance,...) (Mairif, 2015).

Les organophosphorés représentent une autre classe extrêmement importante à travers les recherches engagées pour la mise au point de gaz de combat, tel que le Schradan (insecticides systémique) et le Parathion (insecticide de contact).Malheureusement, ces composés sont très toxiques et un grand nombre de recherche a été conduit pour développer des insecticides sélectifs et moins toxiques. En 1950, le Malathion est le premier organochloré insecticide qui a été développé en même temps que l'herbicide l'acide phénoxyacétiques, les deux pesticides présentent une très faible toxicité pour les mammifères (Mosbah, 2008).

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 Benzimidazoles 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 1970-1980, apparaît une nouvelle classe d'insecticides, les pyréthroïdes qui dominent pour leur part le marché des insecticides.

Auparavant, la recherche de matières actives se faisait au hasard. Désormais, l'accent est mis sur la compréhension des modes d'action et la recherche de cibles nouvelles (relations structure-activité). Actuellement, de nouvelles propriétés et de nouvelles cibles physiologiques sont explorées dans le but de développer des produits à modes d'action originaux, des produits issus de la biotechnologie ou des médiateurs chimiques. Donc, les quantités de produits phytosanitaires utilisés ainsi que leur diversité ont fortement augmenté depuis la seconde moitié du 20<sup>ème</sup> siècle. Le nombre de matière active est passé d'une trentaine en 1950 à 500 substances (peut-être même 1000). Ces substances déferlent dans notre environnement et même si elles contribuent à augmenter les rendements des cultures et à lutter contre les vecteurs de maladies et les ravageurs et à protéger certaines espèces, leur impact environnemental est l'un des plus dramatiques et l'un des plus insidieux qu'ait connu l'humanité jusqu'à nos jours (Mairif.S, 2015).

## **II.2. Définition**

Le terme de pesticide dérive de « Pest » mot anglais désignant tout organisme vivant (virus, bactéries, champignons, herbes, vers, mollusques, insectes, ronger, mammifères, oiseaux) susceptible d'être nuisible à l'homme et/ou à son environnement. Les pesticides, dont la traduction étymologique est « tueurs de fléaux » sont des molécules dont la propriété toxique permettant de lutter contre les organismes nuisibles. Selon la définition de la FAO, un pesticide est une substance utilisée pour neutraliser ou détruire un ravageur, un vecteur de maladie humaine ou animale, une espèce végétale ou animale nocive ou gênante au cours de la production ou de l'entreposage de produits agricoles (Fatima, 2010).

## **II.3. Formulation**

La plupart des pesticides sont des produits formulés prêts à l'emploi. Les formulations dépendent de facteurs tels que la cible, la persistance souhaitée, la facilité

d'application, et même les effets de réduction de la toxicité d'un produit (UITA, 2004).  
Voici quelques formulations:

- Poussières sèches, ou appâts granulés secs, par ex : boulettes anti-limaces, rongicides.
- Poudres mouillables diluées avec de l'eau, à utiliser avec polariseur.
- Emulsions de liquides prêts à être dilués.
- Concentré émulsifiable (CE)
- Suspension concentré (SC).
- Formulation à très faible volume(ULV), pour la polarisation sous une forme concentrée en petites gouttes, en utilisant des équipements spécialisés.
- Pesticides fumigènes, qui sont brûlés dans un espace confiné (bandes et papiers à libération lente, utilisés dans les étables, les entrepôts pour donner alimentaire et pour la lutte contre les mouches).
- Aérosols.

## **II.4. La composition d'une formulation pesticide**

### **II.4.1. Matière active**

La matière active est la partie la plus importante d'un produit, car c'est le produit chimique toxique qui tue/lutte contre le ravageur visé tous les autres produit chimiques dans la formulation sont là pour l'aider il est très important d'identifier la (ou les)matière(s) active(s), afin d'être en mesure de remonter la filière et d'en savoir plus sur le pesticide.

La matière active d'un pesticide est connue sous un nom chimique il est important d'apprendre à reconnaître le(s) nom(s) chimique(s) sur l'étiquette, ne pas confondre le nom chimique du produit de marque et la marque commerciale qui figure sur l'étiquette. Les marques ou noms commerciaux peuvent être difficiles à retrouver, car il y en a des centaines, voire de milliers. Pour compliquer encore les choses, les entreprises changent souvent les noms des produits pour des raisons commerciales. La MA peut également être reconnue grâce à un numéro de produit chimique, ainsi que grâce à un nom chimique. Une fois le numéro du produit chimique reconnu, il est beaucoup plus facile d'obtenir de plus

amples information sur les MA, y compris des mesures de prévention et de contrôle. Des numéros chimiques de type différent être présents sur l'étiquette (UITA, 2004).

#### **II.4.2. Solvant**

Un produit chimiques utilisé pour dissoudre la ou les (MA) (s) pour les rendre liquides. Peut être lui-même toxique et a sa propre classification de risque le toluène et le xylène (UITA, 2004).

#### **II.4.3. Surfactant**

Abréviation d'agent actif de surface appelée aussi humecteur, épandeur et collant. Réduit la tension de la surface, augmente l'émulsion, la diffusion et les propriétés humectantes des formulations liquides pour permettre au pesticide de coller aux parasites ou de s'étendre de manière plus uniforme sur les feuilles et les surface de la plante (UITA, 2004).

#### **II.4.4. Adjuvant**

Un produit chimique qui réduit le potentiel de nuisance à une récolte par un pesticide. Un produit chimique ajouté à un pesticide pour en accroître l'efficacité. Il n'est actif qu'en présence des MA des pesticides, par exemple, le piperonyl butoxide, qui est ajouté à des insecticides pyrethrinoides de synthèse pour stimuler leur activité (UITA, 2004).

#### **II.4.5. Vecteur**

Un solide inerte utiliser pour diluer la MA du pesticide pour en faciliter l'application (UITA, 2004).

### II.4.6. Colories et marqueurs olfactifs

Ils donnent au pesticide une odeur ou un goût désagréable pour réduire les risques d'ingestion du produit par accident. Des colorants sont également utilisés pour enrober les semences, afin de faire distinction entre les semences traités et non traités (UITA, 2004).

Les granules sont parfois colorées afin de les rendre visibles sur le sol pour pouvoir mieux contrôler corriger les taux d'application et de propagation (UITA, 2004).

#### Exemple 1

Matière active pesticide : carbosulfan (En utilisant le nom chimique)  
N ° CAS - 55285-14-8  
Marque /nom commercial : Marshall  
Formulation : granulaire, prête à l'emploi  
Classement : insecticide

#### Exemple 2

Matière active pesticides : glyphosate (En utilisant le nom chimique)  
N ° CAS - 38641-94-0  
Marque / nom commercial : Roundup  
Formulation : liquide  
Classement : herbicide

### II.5. Classification des pesticides

Les pesticides disponibles aujourd'hui sur le marché sont caractérisés par une telle variété de structure chimique de groupes fonctionnels et d'activité que leur classification est complexe. D'une manière général, la classification de toutes les matières actives dépends de dérivé critères, mais les deux systèmes de classification les plus utilisé (Choumane.F, 2010).

#### II.5.1.Selon le groupe chimique

Auquel le pesticide appartient ou le parasite sur lequel il s'agit :

##### II.5.1.1.Organochlorés

Composés organiques qui contiennent des atomes de chlore et qui possèdent une haute toxicité pour les insectes et activité résiduelle, ils sont impliqués dans de nombreux épisodes de mort de poisson et de détérioration de l'environnement.

### **II.5.1.2. Organophosphorés**

Esters et amides de l'acide phosphorique dont l'action est basé sur l'inhibition de l'acétyl cholinestérase, avec la paralysie croissante de système nerveux, ceci obligé l'utilisation à une manipulation très prudente.

### **II.5.1.3. Carbamates**

Dérivés de l'acide carbamique, tiocarbamique et ditiocarbamique avec des propriétés herbicides et insecticides possédant une action semblable à celle des organophosphorés pour inhibition de l'acétyl cholinestérase.

### **II.5.1.4. Pyréthroides**

Insecticides de synthèse, les pyréthrines naturels et les pyréthrines synthétiques, attaquant de mode similaire le système nerveux des insecticides en produisent hyper excitation et le paralysé.

### **II.5.1.5. Triazines**

Herbicides dont l'action principale a lieu à travers les racines, bien que quelque uns ait une action de contact par absorption par les feuilles.

### **II.5.1.6. Benzimidazoles**

Dérivés du benzimidazol agissent comme fongicides systémiques.

### **II.5.1.7. Dithiocarbamates**

Fongiques dérivés du ditiocarbamique. C'est à présent les fongiques organiques les plus utilisés.

### II.5.2. Selon le mode d'action

En se basant sur les deuxièmes critères qui sont son action sur le parasite, on peut classer les pesticides de la façon suivante (tableau 1):

**Tableau 1** :Classification des pesticides en fonction des organismes nuisibles cibles.  
(Boland et al, 2007).

Type des pesticides	Organismes cibles
Acaricides	Acariens
Avicides	Oiseaux
Bactéricides	Bactéries
Corvicides	Corbeaux
Fongicides	Champignons
Herbicides	Herbes adventives
Insecticides	Insectes
Molluscicides	Escargots et limaces
Nématocides	Nématodes
Rodenticides	Rongeurs

### II.5.3. Selon la dangerosité

Actuellement, la classification des produits chimiques repose sur les catégories de dangerosité toxique aiguë par voies orale et cutanée par le SGH (tableau 2).

**Tableau 2** : Classification des pesticides selon l'OMS (WHO 2010).

Niveau de classification	Intitulé du niveau	DL50 pour le rat (mg/Kg de poids corporel)	
		Voie orale	Voie cutanée
<b>Ia</b>	Extrêmement dangereux	<5	<50
<b>Ib</b>	Fortement dangereux	5-50	50-200
<b>II</b>	Modérément dangereux	50-2000	200-2000
<b>III</b>	Légèrement dangereux	< 2000	
<b>U</b>	Non connu comme présentant un danger aigu	5000 ou plus	

## II.6.Utilisation des pesticides

### II.6.1.L'agriculture

Pour détruire ou combattre les ennemis des cultures. En effet, afin de conserver des cultures saines, les agricultures mènent une lutte incessante contre les insectes, champignon et maladies des plantes, ainsi que contre les mauvaises herbe qui les privent d'une partie de l'eau, des matières nutritives et de la lumière dont besoin les végétaux. Ceci permet donc une production agricole de qualité constante et la maitriser des recoures alimentaires.

Des pesticides sont également utilisés pour les traitements des produits stockés tels que : Les semences ou les céréales conservées dans les sillas qui peuvent être altérés par des moisissures, des champignons ou encore détruits par certains.

Les fruits dont la conservation doit garantir la qualité sanitaire, gustatives et organoleptiques (Alain Periquet *et al.*, 2004).

### **II.6.2. Les programmes de santé publique**

Les pesticides sont couramment utilisés dans le cadre de programmes de santé publique, afin de lutter contre certaines maladies humaines, surtout dans les zones rurales.

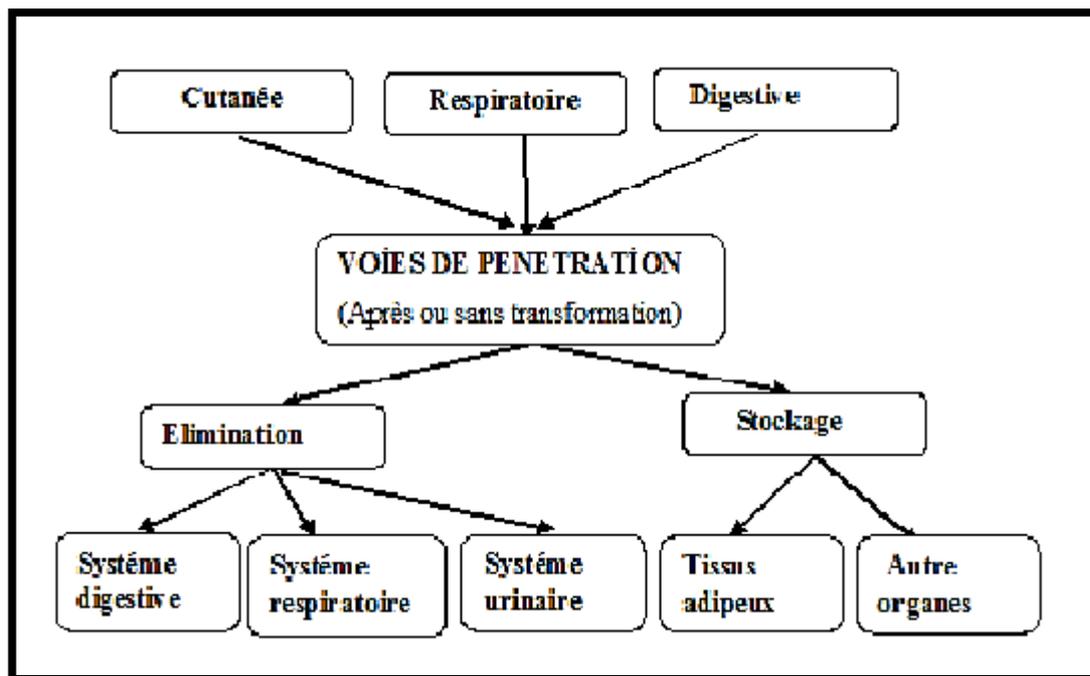
Les maladies transmises d'humain à humain par des vecteurs comprennent le paludisme (moustique), la trypanosomiase ou maladie du sommeil (mouche tsé-tsé), le tétanos des rivières et la bilharziose. Les maladies susceptibles d'être transférées de l'animal à l'homme sont appelées « zoonoses ». On peut citer la leptospirose (ou les maladies de Weil), la salmonellose, la peste, la typhoïde et la fièvre hémorragique (UITA, 2004).

### **II.6.3. Autres utilisations**

Les pesticides sont également utilisés comme moyen de protection ; par exemple du bois contre les termites. La lutte contre les mauvaises herbes dans les jardins d'agrément et à échelle industrielle est aussi un autre grand domaine d'utilisation des pesticides (UITA, 2004).

### **II.7. Les voies de pénétration des pesticides**

Le travail avec des pesticides est dangereux. Aucune substance n'est inoffensive, tous les produits chimiques peuvent être toxiques et provoquer des lésions, voire la mort. Empêcher que les pesticides ne pénètrent dans le corps est essentiel pour éviter les problèmes aigus ou chroniques de santé (figure 14). Les principales voies d'entrée directe sont :



**Figure 14:** Schématisation des modes de pénétration et du devenir des pesticides dans l'organisme (Alain Periquet *et al.*, 2004).

### II.7.1. La voie respiratoire (inhalation)

L'inhalation des pesticides, que ce soit sous la forme de gouttelettes de la pulvérisation, de fines poussières, de fumigations, de fumée ou de gaz est l'une des principales voies de pénétration.

Les gouttelettes ou les particules plus grandes sont filtrées au niveau du nez. En revanche, les particules plus petites, ou celles qui sont inhalées par la bouche, se fixent sur les parois des voies respiratoires supérieures ou de la gorge, et ainsi que ces gouttelettes peuvent être inhalées par les poumons, où elles peuvent causer des dommages locaux ou être absorbées dans le sang et transportées vers d'autres parties du corps (UITA, 2004).

### II.7.2. Voie cutanée (Absorption dermique)

Les pesticides peuvent facilement pénétrer à travers la peau humaine et causer des dommages locaux ou être absorbés dans le flux sanguin. Certaines formulations sont particulièrement dangereuses, car elles sont toxiques et contiennent des solvants pénétrants.

Elles peuvent passer à travers les équipements de protection personnelle, compris les vêtements, sans que le (la travailleur) eux ne s'en aperçoive.

Le travail dans la chaleur, qui ouvre les pores de la peau, la peau endommagée par des coupures, des abrasions ou des maladies de la peau. Constituent autant de risques supplémentaires d'absorption cutanée plus rapide (UITA, 2004).

### **II.7.3. Voie digestive (Orale)**

Les pesticides peuvent également être absorbés par voie orale les molécules sont adsorbées, selon leur propriétés, par des organes différents. Au niveau du tube digestif, l'estomac et l'intestin sont les sites d'absorption, les toxiques gagnent ensuite le foie par la circulation veineuse ou ils s'accumulent.

Mange ou consommé. On peut toutefois considérer l'intoxication par voie alimentaire comme négligeable. Le plus probable reste le contact involontaire « main-bouche », notamment chez les enfants en raison de comportements qui leur sont propres (porter les objets et leur doigts à la bouche). Les adultes peuvent également être à une intoxication par voie orale lorsque la personne mange ou fume sans s'être lavée les mains après avoir manipulé des pesticides ou avoir été en contact avec des surfaces contaminées dans un flacon non prévu à cet usage. Elle est dangereuse parce qu'elle est induite (intoxication à long terme par accumulation) (Alix *et al.*, 2006).

### **II.8. Les modes d'exposition humaine aux pesticides**

L'exposition aux pesticides se caractérise par une multiplication des voies de pénétration, ces substances pouvant pénétrer dans l'organisme par contact cutané, par ingestion et par inhalation. La grande variété de produit rend difficile l'évaluation des expositions des populations, qu'il s'agisse de la population exposée professionnellement (agricultures ou manipulateur) ou de la population générale (CCP, 2002).

### **II.8.1. Exposition professionnelle**

L'exposition professionnelle concerne essentiellement les personnes manipulant les produits, au moment de la préparation, de l'application et du nettoyage des appareils de traitement (ANESES, 2010).

### **II.8.2. Exposition non professionnelle**

L'ensemble de la population peut des jardins être exposé aux pesticides lors des usages domestiques ou d'entretien des jardins mais sortant à des résidus de ces pesticides au travers de son environnement (eau, air particules en suspension, poussières) et de son alimentation.

En général, l'exposition est essentiellement cutanée, à moindre mesure aérienne et secondairement orale (repas, tabac,... sur le lieu de travail). L'absorption des pesticides par la peau est révélée comme la voie d'exposition la plus significative en milieu agricole (Jakubowski *et al.*, 2005). Le risque d'exposition est important, chez les agriculteurs qui utilisent fréquemment 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 rhino-pharyngiques (Camard et Magda laine, 2010).

### **II.8.3. Exposition des enfants**

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) (EEA and WHO, 2002) ou via le lait maternel et l'alimentation, soit indirectement pour les enfants de parents professionnellement exposés. Il est à noter que l'alimentation a été montré comme une source d'exposition majeure des enfants aux pesticides organophosphorés (Lu *et al.*, 2006 ; Lu *et al.*, 2008). Quant aux pesticides organochlorés, ils seront essentiellement transmis via le lait maternel (compay *et al.*, 2001).

## II.9. L'impact des pesticides sur l'environnement

Malgré un souci croissant de protection de l'environnement, lors l'utilisation des produits phytosanitaire, une certaine quantité de ces substances se trouve dans l'environnement, principalement dans l'air par dérive sous forme de gouttelettes ou sur le sol (Pimental, 1995). Ils peuvent alors être soumis à différents processus :

- La photo-dégradation (Marchetene *et al.*, 1988).
- La dégradation par le phénomène d'hydrolyse aqueuse (Wolf et al ; 1990) ou de biodégradation grâce aux micro-organismes présents dans le sol (Calin, 2000). La rétention dans le sol jusqu'à la formulation de résidus liés. Le transport vers d'autres compartiments environnementaux par des processus physico-chimiques (volatilisation) ou via un vecteur, l'eau par lixiviation ou ruissellement ou les particules de sol (désorption) (Van Der Werfel, 1996).

## II.10. Les pesticides et les problèmes de santé

Les pesticides peuvent avoir des effets aigus et chroniques sur la santé humaine. Actuellement, les effets aigus des pesticides sur l'homme sont les mieux connus.

Des analyses de la DGCCRF, ont montrés la présence régulière de pesticides dans les denrées alimentaires (le plus souvent à des doses inférieures aux limites tolérées). Cette présence pourrait conduire à une toxicité chronique vis-à-vis de l'homme (Mollier *et al.*, 2010).

### II.10.1. Toxicité aigue

En population général, les effets aigue des pesticides, faisant suite à une exposition à de fortes doses, s'observent rarement. Ils surviennent en cas d'empoisonnement accidentels (Jardiniers amateurs, accident chez des enfants) ou volontaires (suicides) (camard et Magdeleine, 2010).

Selon le rapport de l'OMS, le nombre annuel d'intoxications par pesticides est estimé entre 1 et 5 millions, dont plusieurs millions de cas mortels.

Les résultats d'une étude rétrospective réalisée au Maroc montrent qu'ils s'agissaient essentiellement d'intoxication isolés (99,7%) qui se sont produites à domicile

dans 81,9% des cas, en milieu professionnel (3,8%) dans un lieu public (1,4%) et au sein des écoles (1,03%) (Rhalem *et al.*, 2009).

Les pays en développement sont particulièrement touchés par ce fléau en raison d'un manque de réglementation, de système de surveillance et d'une insuffisance d'accès aux systèmes d'information. Selon un rapport commun publié par la FAO (organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture), le PNVE (programme des Nations Unies pour l'environnement et l'OMS), les pays en développement qui n'utilisent que 25% des pesticides produits dans le monde, enregistrent 99% des intoxications mortelles dues à ce type de produit (Idrissi *et al.*, 2010).

### **II.10.2. Toxicité chronique**

L'intoxication chronique survient après des expositions répétées à faibles doses de pesticides. Le délai avant l'apparition des symptômes peut être parfois très long, dans certains cas il s'agit de plusieurs dizaines d'années. C'est pourquoi il est difficile de faire le lien entre une exposition à un toxique et des symptômes observés (Btsch, 2011)

Il est semblé que les effets chroniques des pesticides sur la santé humaine seraient principalement des cancers, des troubles de la reproduction et des troubles neurologiques, et dans une moindre mesure d'autres pathologies comme des troubles de l'immunité, des troubles ophtalmologiques, des pathologies cardiovasculaires, des pathologies respiratoires et troubles cutanés (Baldi, 1998 ; Multignen, 2005 ; INCa, 2009 et Ferragu, 2010).

### **II.10.3. Affection au système endocrinien**

Il semble que certains pesticides organochlorés ont la capacité de perturber le système endocrinien en imitant l'action de l'œstrogène et causer un mélange d'affection aiguës et chroniques. Le système endocrinien et les hormones qu'il produit et contrôle jouent un rôle clé dans la croissance et le développement, et en particulier dans la différenciation sexuelle des êtres humains et des animaux. L'exposition à des pesticides ou produits chimiques qui perturbent le SE peut entraîner :

- Des malformations à la naissance.
- Des transformations sexuelles : masculination ou féminisation.

- Une diminution de l'intelligence.
- Des changements comportementaux.

Les agents qui perturbent le SE sont parfois dénommés polluants hormonaux (UITA, 2004).

#### **II.10.4. Affection au système reproducteur**

L'exposition aux pesticides peut être une cause majeure des troubles de la reproduction chez l'homme et l'animal (casas *et al.*, 2010).

Du côté féminin, les dysfonctions des activités ovariennes et utérines, l'infertilité, sont au nombre des troubles potentiels (Piedele *et al.*, 1997).

Les pesticides, organochlorés pour la plupart, peuvent provoquer un oligospermie, une baisse du nombre de spermatozoïdes et de leur mobilité responsables de l'infertilité masculine (INRE, 2002). C'est ainsi que Meeker *et al.*, (2004) ont mis en évidence une relation entre les métabolites urinaires de certains insecticides et une baisse de la concentration du sperme et la motilité des spermatozoïdes chez des sujets suivis pour infertilité .

#### **II.10.5. Effet neurologiques et neurocomportementaux**

Plusieurs études épidémiologiques trouvent une association entre l'exposition aux pesticides et des déficits relatifs aux fonctions cognitive et neurocomportementale (Kamel et Hoppin, 2004).

Certains pesticides comme les carbamates et les organophosphorés provoquent une inhibition de l'activité de l'acétylcholinestérase au niveau du système nerveux périphérique ou central entraînant une hyperexcitabilité des cellules neuronales et des effets potentiellement neurotoxiques (Moser, 2007).

Les pesticides jouent également un rôle dans la survenue de pathologies neurodégénératives et particulièrement dans la maladie de Parkinson. Cette dernière est un

désordre neurologique caractérisé par une dégénérescence progressive de la voie dopaminergique qui régule les mouvements du corps (Liu *et al.*, 2003).

#### **II.10.6. Effet cancérigène**

L'organisation mondiale pour la santé stipule d'ailleurs que plusieurs pesticides sont cancérigènes pour les animaux et que ces produits sont a priori dangereux pour l'humain (OMS, 1991).

Les rares études portant sur les effets d'une exposition aux pesticides chez les femmes associent le cancer des ovaires à l'exposition aux Triazines et le cancer du sein à certains insecticides (Allavanja *et al.*, 1994). Et aussi chez les hommes associent des cancers des testicules et de la prostate, notamment chez les agriculteurs (Riedel *et al.*, 1997). Selon Panel, le cancer du poumon et la LNH sont parmi les cancers les plus souvent associés à un pesticide arsenical, organochloré, organophosphoré ou acide phénoxyacétique (Panel, 2004).

Le délai entre l'exposition à un agent cancérigène et l'apparition du cancer peut varier de l'ordre de 10 à 40 ans. Ce retard est connu sous le nom de période de latence. En raison de cette période de latence et du fait que les personnes touchées ont été exposés à une grande variété d'autres substances, y compris des virus, au cours de cette période, il est parfois difficile d'établir avec certitude le lien entre l'exposition et le cancer (UITA, 2004).

#### **II.10.7. Hypersensibilité**

D'après la WAO, la prévalence de l'allergie est en dans le monde entier, en particulier chez les enfants. Aussi, l'implication de facteurs environnementaux a été démontrée par de nombreuses études. Notamment, l'utilisation des pesticides n'est pas sans impact sur la santé des professionnels qui y sont exposés, mais également la population vivant en zone contaminée. En effet, une étude sur des nouveau-nés en Slovaquie a mis en évidence un lien entre exposition aux organochlorés et taux élevé d'IgE dans le sérum de cordon. L'étude a été réalisée sur deux sites, l'un en zone industrielle

exposée aux OC, l'autre en zone rurale. Les nouveau-nées présentant des taux importants d'IgE sont plus nombreuses en zone industrielle.

Une équipe japonaise utilise un modèle murin de la dermatite atopique pour étudier les effets de l'exposition au parathion (insecticide OP) et au méthoxychlore (insecticide OC) antérieure ou simultanée à la sensibilisation à l'allergène. L'équipe a constaté une augmentation dose-dépendante des symptômes de la dermatite avec le traitement aux deux pesticides antérieur à la sensibilisation.

Les pesticides sont clairement impliqués dans l'augmentation des cas d'hypersensibilité observée dans le monde, seulement des études supplémentaires sont encore nécessaires pour identifier les mécanismes (Merlet-Billon Maryvonne *et al.*, 2012).

### **II.10.8.Auto-immunité**

Les pesticides ont longtemps été utilisés à grande échelle sans qu'aucune étude sur leur dangerosité ne soit faite. Aujourd'hui, certaines populations exposées aux pesticides ont développé des maladies auto-immunes. L'équipe du Dr Lee a réalisé en 2007 une étude sur le développement de l'arthrite rhumatoïde chez des sujets exposés aux PCB et aux OC. Ils ont montré que les femmes chez lesquelles on trouve des PCB ou des OC développent plus souvent de l'arthrite rhumatoïde. Pour confirmer les observations épidémiologiques, des études ont été menées en laboratoire sur des souris MRL-lpr prédisposées pour le LED, que l'exposition au malathion, un pesticide OP, induisait un développement accéléré de la réponse auto-immune. A partir de 100mg/kg, différents symptômes du LED sont augmentés tels que la quantité de protéines dans les urines, la taille des ganglions, la production d'auto-AC anti-IgG et anti-ADN, et l'état inflammatoire des glomérules.

Aujourd'hui, l'étude des maladies auto-immunes est en plein essor et l'implication de certains pesticides dans le déclenchement de ces maladies ne fait plus de doute (Merlet-Billon Maryvonne *et al.*, 2012).

# *Chapitre III.*

### **III.L'effet des pesticides sur le système immunitaire**

Plusieurs effets immunotoxiques peuvent survenir suite à une exposition aux xénobiotiques. Ces effets peuvent comprendre : des changements histologiques dans les tissus ou organes du SI tels que, la moelle osseuse, le thymus, la rate ou les ganglions lymphatiques ; des changements au niveau des fonctions des cellules immunitaires, tels qu'une maturation altérée des cellules immunocompétentes ou encore un dérèglement dans les sous-populations de lymphocytes B et T, une altération des réponses du SI comme, la réponse cellulaire, humorale ou non spécifiques. Un changement dans une ou plusieurs de ces composantes a le potentiel d'augmenter la sensibilité de l'hôte à certaines infections ou cancers (Adapté de Banerjee *et al.*, 1996).

Les effets causés par les pesticides sur le système immunitaire peuvent être dus à deux mécanismes. Premièrement, il est possible que le SI réagisse à la présence de pesticides en fabriquant des AC spécifiques, en cytokines ou encore en induisant la prolifération de lymphocytes effecteurs. Ces réactions immunologiques peuvent par la suite provoquer des allergies, des inflammations chroniques ou des maladies auto-immunes. Deuxièmes, les pesticides peuvent avoir une action directe ou indirecte sur le SI. Une action directe sur ce système peut survenir à plusieurs niveaux comme, par exemple, en détruisant les membranes des cellules lymphoïdes, en induisant la sécrétion de cytokines ou encore en provoquant des réponses inflammatoires. Une action indirecte survient lorsque les pesticides affectent d'autres systèmes, tels que le système nerveux ou endocrinien, pouvant moduler le SI. En effet, ces trois systèmes sont intimement reliés par des mécanismes de rétroaction (Porter *et al.*, 1999).

#### **III.1. L'effet des pesticides sur les organes du système immunitaire**

La moelle osseuse est connue comme l'un des tissus les plus sensibles aux agents cytotoxiques qui y aboutissent par l'intermédiaire de la circulation (Bloom, 1993).

Des résultats montrent que l'exposition professionnelle aux pesticides est associée à une augmentation de 33% du risque de développement de cancers hématopoïétiques. Plus spécifiquement, l'analyse des études après stratification en fonction de trois groupes de cancers hématopoïétiques (lymphome non hodgkiniens LNH, leucémies et myélomes multiples), à montrer que seul le risque de développer des LNH était significativement

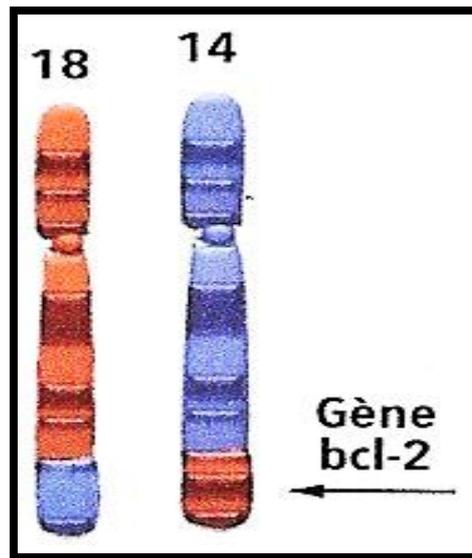
augmenté de 35% dans les populations professionnellement exposées aux pesticides (Merhi *et al.*, 2007).

Ces pesticides peuvent modifier le développement du thymus, la rate et les principaux organes immunitaires (Robert R, 1998). Ainsi plusieurs études montrent que l'exposition aux pesticides entraîne une augmentation du poids des ganglions lymphatiques. Comme indiqué par une étude de (Thomas *et al.*, 1997) pour l'effet de deux pesticides isopropoxyphényle et méthylcarbamate chez des rats après 10 et 30 jours d'exposition, il observé une augmentation du nombres de lymphocytes B et la prolifération des cellules réticulaires dans les ganglion lymphatiques.

### **III.2. L'effet des pesticides sur les cellules du système immunitaire**

#### **III.2.1. L'effet sur les lymphocytes B**

Des études *in vitro* et *in vivo* ont effectivement montré que les pesticides ont la propriété de casser l'ADN et donc de favoriser la translocation. Les chromosomes 14 et 18 des lymphocytes B échangent par erreur de l'ADN. Le gène *bcl-2* se retrouvant associé au chromosome 14 (figure 15), va alors être sur exprimé, aboutissant à la synthèse massive d'une protéine impliquée dans l'inhibition de la mort cellulaire. Ainsi, la cellule B normalement destinées à la mort survient de façon prolongée. Cette longue durée de vie augmente les risquer de plusieurs autres altérations génétique leur conférant la capacité de se multiplier, une des caractéristiques des cellules cancéreuses (Napajon, 2011).



**Figure 15 :** La translocation génétique causée par les pesticides (Marif, 2015).

### III.2.2. L'effet sur les cellules lymphocytaires

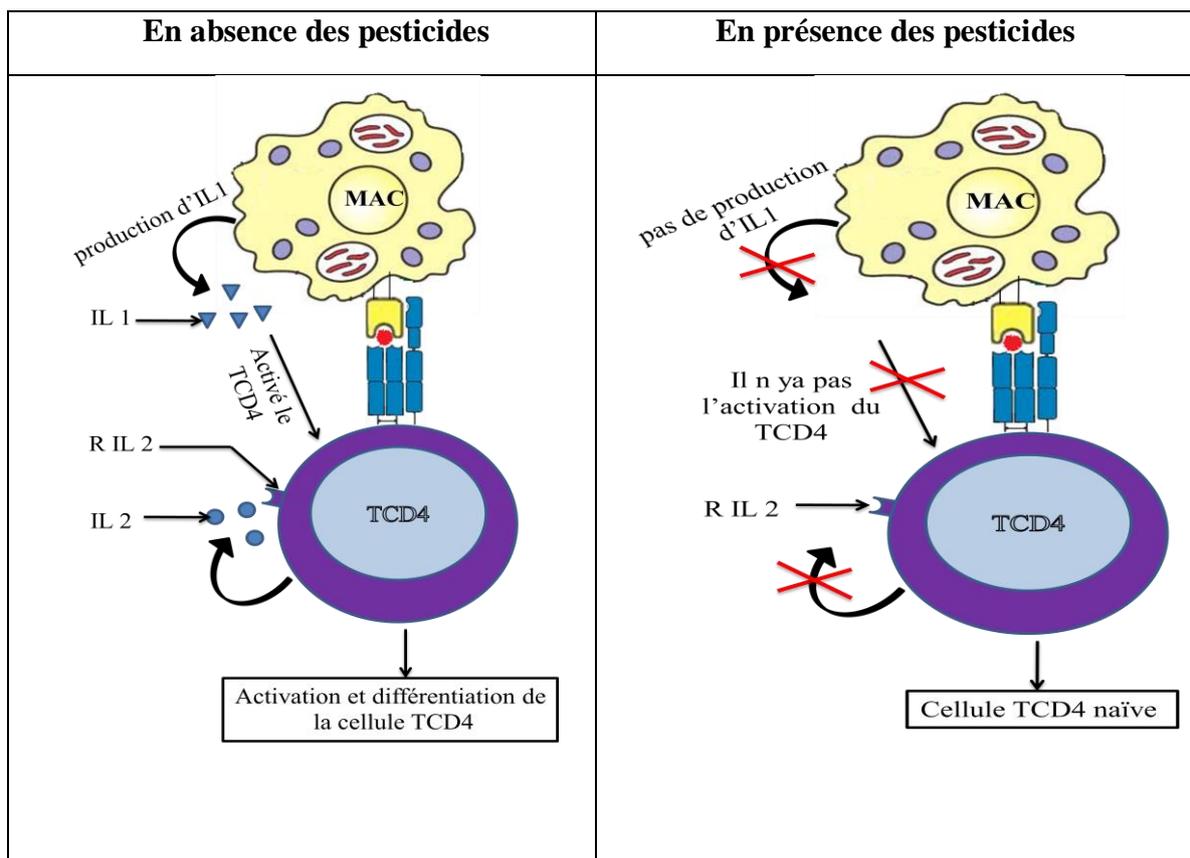
Certains pesticides, en particulier des organophosphorés, ont montré des effets inhibiteurs de l'activité des cellules NK, LAK (Lymphokine Activated Killer) et CTL(cytotoxique T Lymphocytes). Ces cellules sont responsables de la mort des cellules tumorales ou des cellules infectées et peuvent être inhibées par les organophosphorés selon 3 mécanismes :

- L'induction de l'apoptose cellulaire.
- L'inhibition de leur capacité de sécrétion de substances cytotoxiques.
- L'inhibition directe de la voie FaS/FasL essentielle pour leur activité (Lind et Kawada, 2006).

En 2009, Keil *et al* ont étudié l'effet du N, N-giéthyl-(DEET), qui est un répulsif utilisé contre les insectes, testé pour la première fois lors de la guerre du Vietnam et qui permet d'aveugler les insectes (Keil, 2009). Ils exposé des souris à quatre doses de DEET pendant 14 jours. Ils ont observé une altération du ratio CD4/CD8 pour 7,7 et 15mg/jr/kg de DEET, mais qui n'est pas dose dépendante.

### III.2.3. L'effet sur les macrophages

Les pesticides peuvent supprimer certaines fonctions essentielles des cellules, comme la sécrétion de radicaux superoxydes par les macrophages (Bruschi *et al.*, 1995). Une étude des chercheurs biologistes montre une inhibition de l'activité phagocytaire des macrophages du péritoine et ça rend l'intensité des infections plus sévère puisque ces cellules migrent normalement vers les tissus pour participer à la destruction des parasites. Cette diminution des fonctions des macrophages a été associée à une suppression de la production d'IL-1 altérant la prolifération des lymphocytes T (figure 16) (Marie-Soleil C, 2001).



**Figure 16 :** Mécanisme d'action du pesticide sur les macrophages (Mairif, 2015).

### III.2.4. Effet sur le NK

Des études expérimentales *in vivo* et *in vitro* ont permis de déterminer l'effet immunologiques et de comprendre le mécanisme d'action de certains pesticides. Par exemple,

l'Atrazine induit une inhibition de la capacité des cellules NK humaines à sécréter des protéines lytiques sans affecter leur liaison avec les cellules cibles (Rowe *et al.*, 2007) et un effet immun modulateur a été également observé avec des dithio carbamates.

### **III.2.5. L'effet sur d'autres types cellulaires (les monocytes, granulocytes, et leucocytes etc.)**

Certaines études cliniques ont montré, chez des travailleurs industriels, que les pesticides organophosphorés se lient chimiquement aux estérases au niveau de cellules non spécifiques telles que les monocytes et les granulocytes, inactivant ainsi les estérases et du même coup les monocytes (Esa, 1988 ; Wysocki, 1987).

Dans une cohorte de 207 enfants hollandais sains, des chercheurs ont identifié une relation négative entre l'exposition post-natale au pesticide et le nombre de monocytes (Frédérique, 2006). Une autre étude chez Les familles des nouveau-nés a pu mettre en évidence une relation inverse entre l'exposition prénatale aux organochloré (OC) et la production de cytokines *in-vitro* suite à une stimulation mitogénique des leucocytes (Bilrha & *al.* 2003 In « (Dallaire 2006) »). Dans cette étude, une corrélation négative a été observée entre la production du (tumor necrosis factor ou TNF- $\alpha$ ) *in-vitro* et la concentration de OC dans le sang (Dallaire, 2006). Il a été signalé aussi, que l'inhalation du chlordane par des singes à différentes doses allant de 100 à 1.000 ug/m<sup>3</sup> pour une période de 90 jours, a induit une incidence statistiquement significative de la leucopénie (faible nombre de globules blancs), même à la plus faible dose testée (Dallaire, 2006).

## **III. 3. L'effet des pesticides sur les substances solubles**

### **III.3.1. L'effet sur les Immunoglobulines**

Les premières évidences d'un effet immunotoxique des BPC et de leurs produits de dégradation chez l'humain proviennent de l'évaluation de sujets ayant consommé du riz contaminé lors de l'accident Yu-Cheng. Chang *et al.* 1981 In (Dallaire 2006), ont observé une diminution des concentrations d'IgA, d'IgM et une perturbation des populations de lymphocytes T chez 30 sujets exposés, comparativement à 23 sujets sains. Les chercheurs ont

identifié une suppression de l'immunité cellulaire (hypersensibilité retardée) chez les mêmes sujets (Chang & al. 1982 In « (Dallaire 2006) »).

### **III.3.2. L'effet sur les cytokines**

En 2003, Bilrha *et al* ; ont étudié l'impact des organochlorés (notamment DDE et DDT) et des dérivés riel sur une population vivant au niveau de la rive basse de la rivière et fortement exposée aux PCB<sub>S</sub> et mercure. Ils ont pris comme groupe de référence une population se nourrissant beaucoup de poisson (comme la population test) et vivant dans une zone très peu contaminée. Ils ont ainsi montré que chez les nourrissons de la population contaminée (exposition prénatale) il y avait une diminution de la libération du TNF- $\alpha$ , par les cellules mononucléaires du sang de cordon. Cette diminution est corrélée à une augmentation de la concentration en PCB au niveau du sang du cordon, en savoir que le TNF- $\alpha$  est une cytokine pro-inflammatoire qui contribue fortement à l'activation de l'immunité et qui possède des propriétés antivirales, par conséquent, une diminution importante de cette cytokine peut notamment conduire à une augmentation des maladies auto-immunes (Bilrha, H, e, 2003).

# *Matériel et méthode*

## IV. Matériels et Méthodes

### IV.1. Matériel chimique (*Powder Fly Killing Bait*)

*Powder Fly Killing Bai* test un insecticide anti mouches à usage domestique, de fabrication Chinoise. Ce produit représente vraiment, la solution définitive aux problèmes des mouches. Sous forme de poudre. PFKB est composé d'Azamethiphos (0,8%). Ce produit est soluble dans l'eau (figure 17).



**Figure 17:**matériel chimique (l'insecticide *Powder Fly Killing Bait*).

### IV.2. Matériel biologique

Notre travail est réalisé sur des souris blanches provenant de l'animalerie du CHU de Constantine, chacune pèse entre 23-35g (figure 18).

Les souris sont les vertébrés les plus couramment utilisés dans les différentes expérimentations de la recherche scientifique et de l'enseignement en biologie, en raison de leur disponibilité, leur taille, leur adaptation et la facilité de leur manipulation et élevage. En outre ces animaux partagent 99% de leurs gènes avec les humains.



**Figure 18:**matériel biologique (les souris blanches).

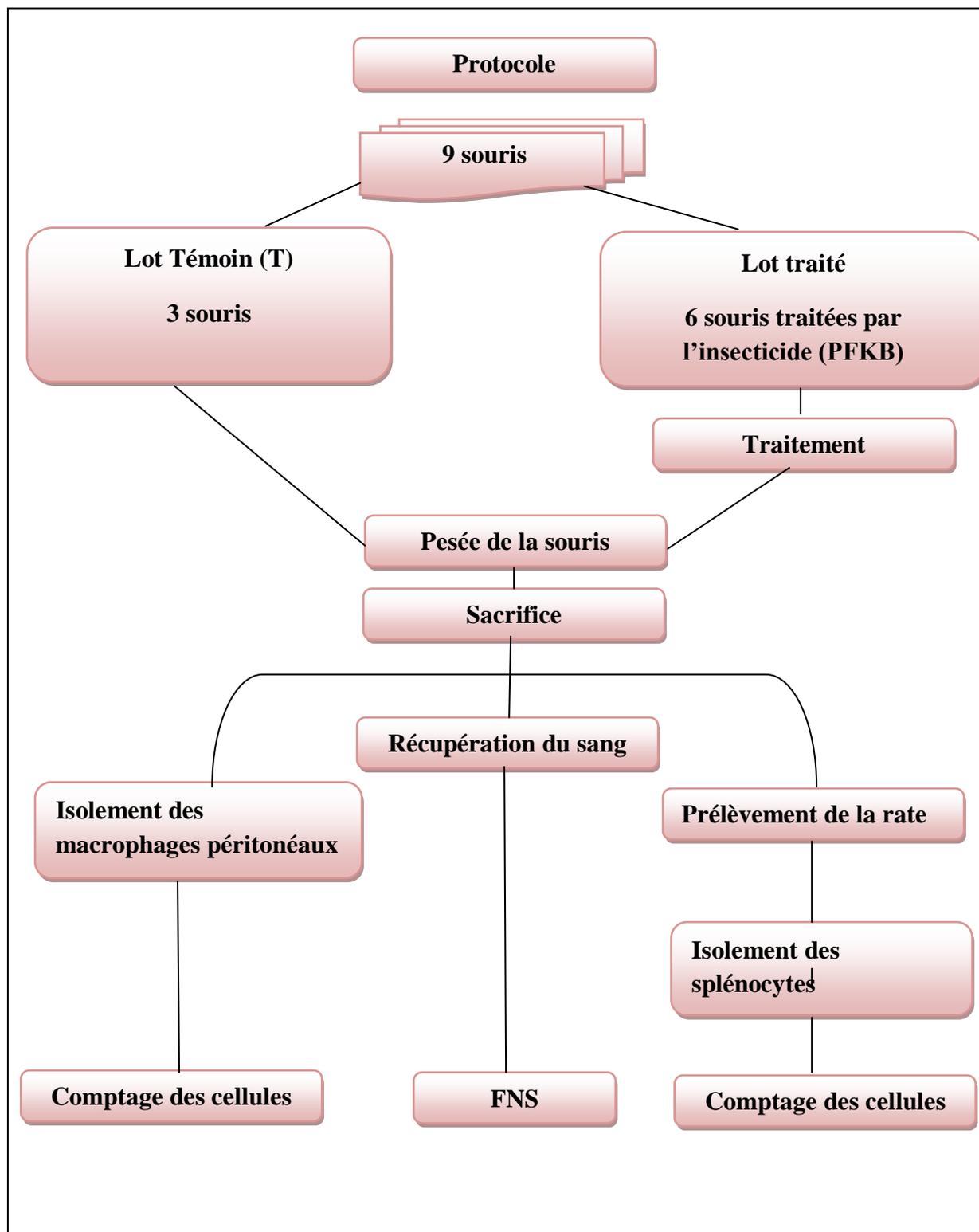
### **IV.3. Conditions d'élevage**

Les souris sont élevées dans des cages en polypropylène qui sont nettoyées régulièrement. Les conditions d'élevage sont caractérisées par une température et une photopériode naturelle. Leur besoin alimentaire journalier est composé d'aliment riche en graine, du pain rassis et de l'eau.

### **IV.2. Méthodes**

#### **IV.2.1. Protocole expérimentale**

Afin de réaliser la partie expérimentale de notre travail, nous avons établi un protocole qu'on peut le résumer dans la figure 19.



**Figure 19** : Schéma explicatif du protocole expérimental.

#### IV.2.2. Traitement

Les souris utilisées dans notre expérimentation, sont réparties en quatre lots, le premier lot contient trois souris comme témoins, sont traitées avec l'eau distillée seulement. Les trois lots derniers contenant chacun deux souris sont traitées avec l'insecticide *Fly Killing Bait* par voie digestive (gavage) (figure 20). L'insecticide est préparé sous forme d'une solution aqueuse. La solution est gavée aux animaux une seule fois selon les doses suivantes :

- Les souris du premier lot (témoins) sont traitées avec l'eau distillée seulement.
- Les souris du deuxième lot sont traitées par une dose de 40 mg/kg.
- Les souris du troisième lot sont traitées par une dose de 80 mg/kg.
- Les souris du quatrième lot sont traitées par une dose de 160mg/kg.



**Figure 20 :** Le gavage.

#### IV.2.3. Prélèvement sanguin

24 heures après le traitement, les souris sont sacrifiées et le sang de chacune d'elles est récupéré dans des tubes à EDTA destinés au laboratoire d'Analyse Médical pour la réalisation de la FNS (formule numérique sanguin) (figure 21).

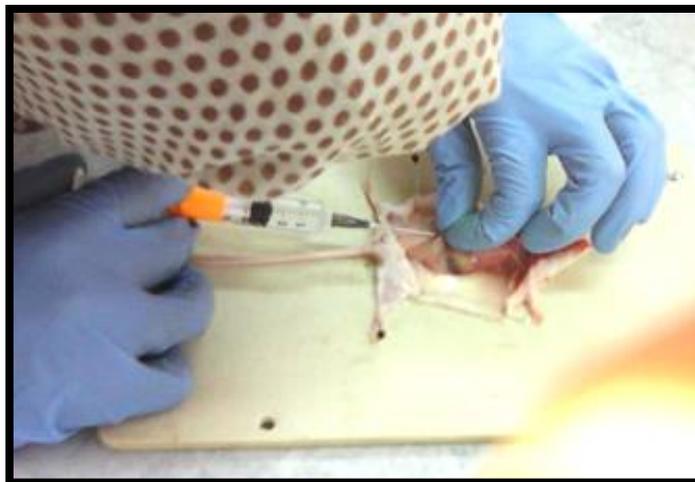


**Figure 21** : prélèvement sanguin.

#### **IV.2.4. Isolement des macrophages péritonéaux**

Après avoir préparé la plaque à dissection et stérilisé la surface avec de l'alcool ainsi instruments de dissection, la souris est fixée sur le dos avec des aiguilles. On ouvre la peau de la face ventrale (attention de ne pas ouvrir le péritoine à cette étape), et on l'écarte proprement pour découvrir les muscles péritonéaux.

En premier et à l'aide d'une seringue stérile, 3ml de la solution PBS (voir annexe) sont introduit dans la cavité péritonéale (figure 22).Après 5 minutes, le liquide de lavage est récupéré dans un tube stérile et centrifugé 5 minutes à 1500 rpm.



**Figure 22** : Injection de PBS dans le péritonéal.

Le culot issu de cette première centrifugation est remis en suspension dans 3ml de PBS et centrifugé 5 minutes à 1500 rpm (deux fois). À la fin du dernier lavage le culot est remis en suspension dans 3ml de PBS, à partir de laquelle 100µl sont dilués dans 900µl de la solution bleu de trypan (voir annexe).

Enfin, on passe au comptage des macrophages péritonéaux des quatre coins de ses coins de la cellule de Malassez et à déduire leur pourcentage de viabilité est évalué par le test (trypan bleu exclusion test).

- Le nombre de macrophages péritonéaux par litre est calculé selon l'équation suivante :

$$N = \left(\frac{n}{v}\right) \times f$$

-  $N$  : le nombre de cellules par litre.

-  $n$  : nombre de cellules comptés.

-  $v$  : volume de comptage en litre.

-  $f$  :facteur de dilution.

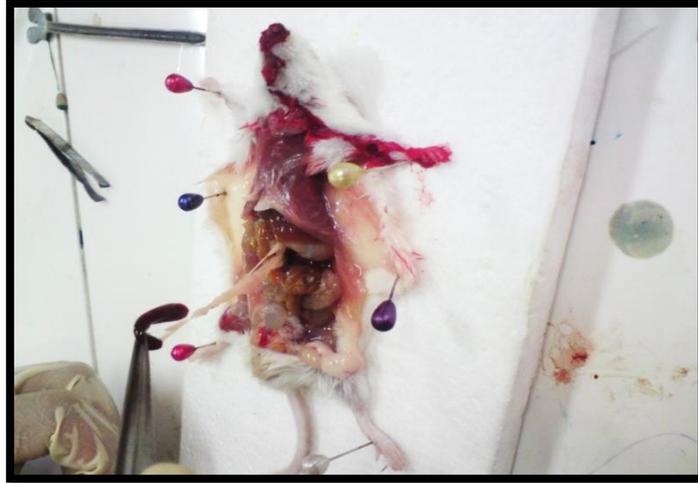
- Le pourcentage de viabilité est calculé selon l'équation suivante :

$$\text{Viabilité (\%)} = \left(\frac{\text{nombre total des cellules} - \text{nombre de cellules mortes}}{\text{Nombre total de cellules}}\right) \times 100$$

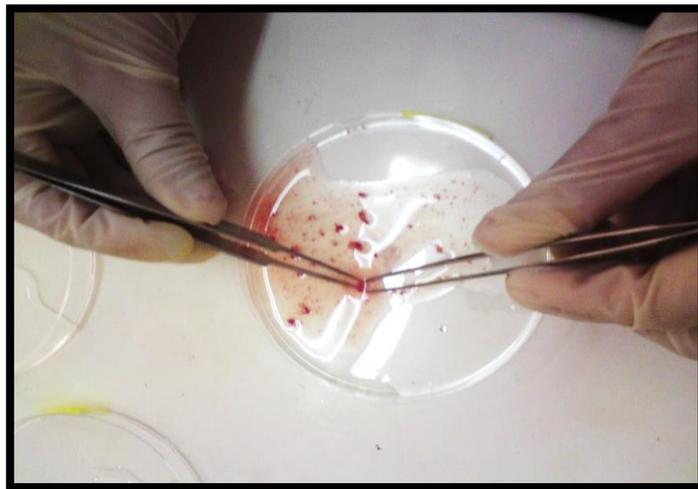
- Notons que les cellules mortes sont colorées en bleu.

#### IV.2.5. Isolement des splénocytes

Après avoir pesé la rate, cette dernière est déposée dans un boîtier de pétri contenant 3 ml de solution de PBS et est débarrassée de la graisse. À l'aide de deux pinces, la capsule vidée de son contenu cellulaire (figure 23 et 24).



**Fig.23** : prélèvement de la rate.



**Figure 24** : La dilacération de la rate.

La suspension cellulaire est ensuite placée dans un tube et centrifugée pendant 3 minutes à 100 rpm (pour éliminer les débris cellulaires). Le surnageant est récupéré puis centrifugé pendant 10 min. à 1500 rpm. Le culot est remis en suspension dans 0.5ml de PBS, puis 4,5ml de la solution de lyse des globules rouges (voir annexe) est ajoutée.

Après une période d'incubation de 10 min, la suspension est centrifugée 10 min. à 1500 rpm. Cette centrifugation est suivie par l'élimination du surnageant alors que le culot est remis en suspension dans 3ml de PBS, centrifugé 10 min. à 1500rpm. Cette dernière étape est répétée deux fois.

À la fin du dernier lavage, le culot cellulaire est repris dans 3ml de PBS. Après avoir dilué 100µl de la suspension cellulaire dans 900µl de la solution de bleu de trypan, les splénocytes sont comptés et le pourcentage de viabilité est calculé de la même manière de celle des macrophages précédemment présentée.

# *Résultat et discussion*

## V. Résultat et Discussion

### V.1. Effet de l'insecticide *Powder Fly Killing Bait* sur la Formule Numérique Sanguine(FNS)

Les résultats obtenus ont mis en évidence une diminution du taux des granulocytes, des lymphocytes, et une augmentation significative du nombre de globules blancs, des monocytes (Tableau 3).

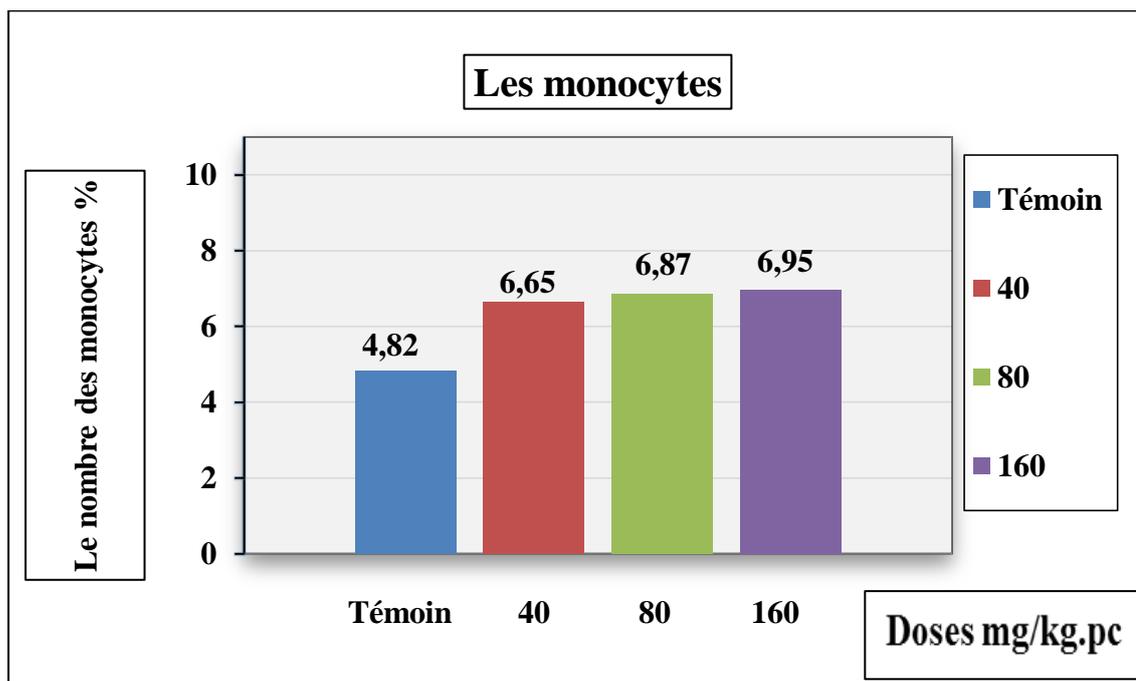
**Tableau 3 :** l'effet de l'insecticide *Powder Fly Killing Bait* sur la Formule Numérique Sanguine (FNS).

paramètres	Groupes expérimentaux			
	Témoin	40 mg/kg	80 mg/kg	160 mg/kg
<b>GB (<math>10^9/L</math>)</b>	5,1	5,8	5,4	6,4
<b>GR (<math>10^{10}/L</math>)</b>	9,85	8,91	8,67	7,20
<b>GRA (<math>10^{10}/L</math>)</b>	0,7	0,6	0,58	0,5
<b>% LYM</b>	84	83	79	77
<b>% MON</b>	4,82	6,65	6,87	6,95

**GB :** globules blancs ; **GR :** globules rouges ; **GRN :** granulocytes ; **LYM :** lymphocytes ; **MON :** monocytes.

### V.2. Effet de l'insecticide *Powder Fly Killing Bait* sur le taux de monocytes et de macrophages

Après 24 heures du traitement des souris aux doses croissantes 40, 80,160 mg/kg de la solution aqueuse de *Powder Fly Killing Bait* et en comparant les résultats avec ceux des souris témoins (figure 25), on a remarqué une augmentation du taux de monocytes circulants (6,65, 6,87et 5,95% des leucocytes sanguines) respectivement, alors que le taux enregistré chez les témoins n'est que 4,82%.



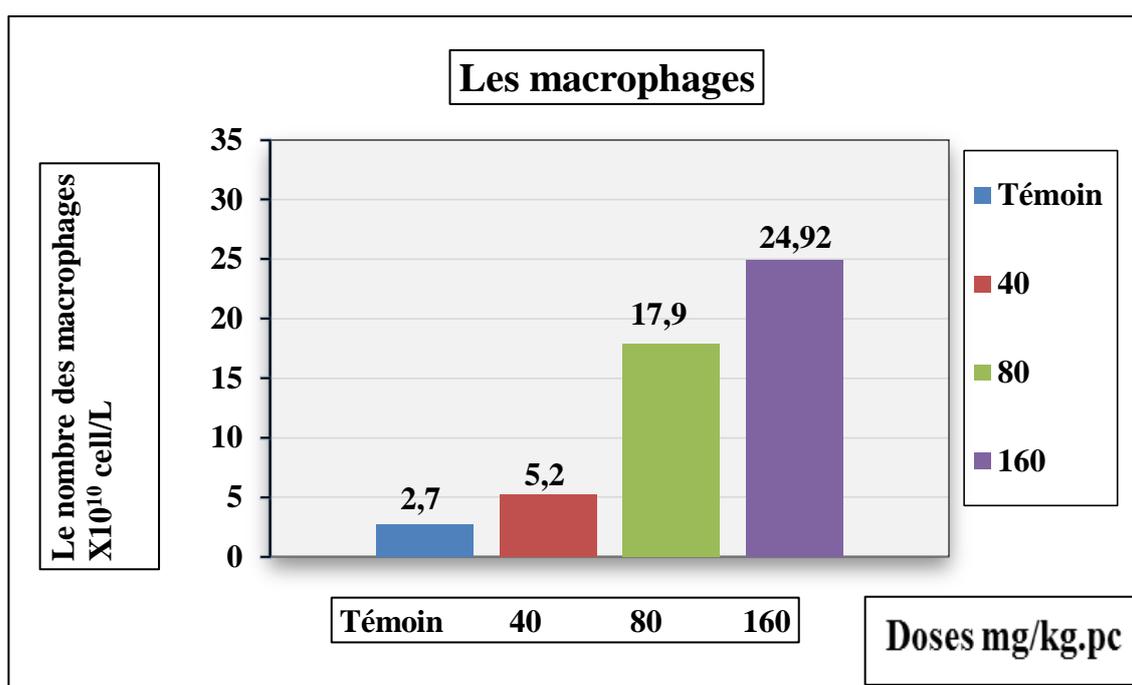
**Figure 25 :** La variation du nombre des monocytes sous l'effet de *Powder Fly Killing Bait*.

Concernant les résultats des macrophages péritonéaux présentés dans la (figure 26), on a souligné une augmentation du nombre de ces cellules chez les traités par rapport aux témoins. Cette hausse est proportionnelle aux doses testées ( $5,2$ ,  $17,9$  et  $24,92 \times 10^{10}$  cell/L) pour les doses 40,80 et 160 mg/kg du poids corporel respectivement, alors que le taux enregistré chez les témoins n'est que  $2,7 \times 10^{10}$  cell/L.

Notant, que la viabilité était toujours supérieure à 96% ce qui prouve la précision de la manipulation.

Le traitement des souris par l'insecticide a conduit à une augmentation du taux des monocytes chez les traités par rapport aux témoins et qui peut être expliquée soit par l'inhibition de la migration des monocytes à partir du sang vers les tissus sous l'effet du pesticide, ou par l'induction de la production de la lignée myéloïde pour augmenter le nombre des phagocytes.

Cela a été confirmé par l'augmentation du nombre des macrophages chez les souris traitées par PFKB, ou l'observation microscopique des lames a révélé une augmentation de la population de ces cellules. De plus, le comptage des cellules a montré une augmentation légère des cellules appartenant à la lignée monocyto-macrophagique, en réponse à l'inflammation observée au niveau de la vessie et causée par le traitement. Ce résultat s'accorde avec les travaux de (Jin *et al*, 2010) (Mairif, 2015) ou ils ont montré que l'administration d'atrazine au cours du développement embryonnaire du poisson zèbre *Danio rerio* a conduit à une perturbation du système immunitaire avec une augmentation de recrutement des phagocytes et un impact sur l'expression de l'interleukine IL-1b.

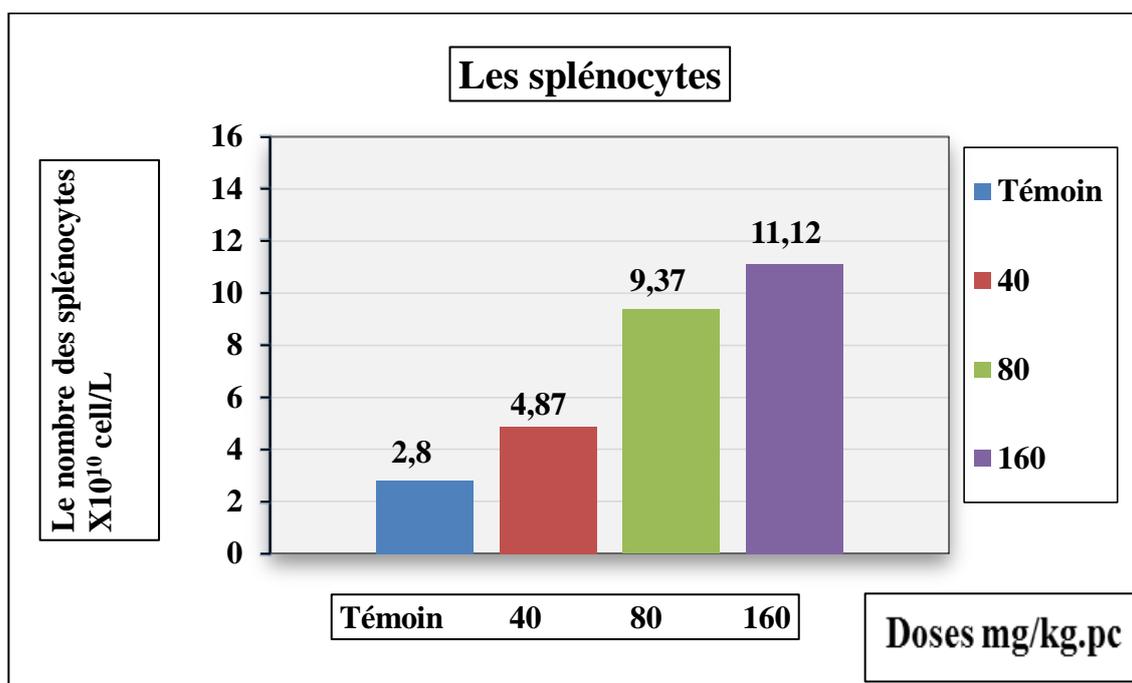


**Figure 26 :** La variation du nombre des macrophages sous l'effet de *Fly Killing Bait*.

### V.3. Effet de l'insecticide *Powder Fly Killing Bait* sur le nombre des splénocytes

Le traitement des souris par l'insecticide *PFK B* aux doses précédemment signalées a conduit à une augmentation remarquable du nombre de splénocytes (4,87 ; 9,37 et 11,12 x10<sup>10</sup> cell/L) chez les souris traitées avec 40, 80,160 mg/kg de poids corporel respectivement par rapport aux témoins ou le nombre de splénocytes enregistré chez ces derniers n'est que 2,8 x 10<sup>10</sup> cell/L (figure 27).

En ce qui concerne l'augmentation des splénocytes chez les souris traitées par PFKB, elle est due à la migration des lymphocytes du sang vers les organes périphériques y compris la rate, cela confirmé par l'augmentation de leur poids. Dans d'autres études il a été noté que l'exposition des souris BALB/c au hexachlorobenzène (HCB) à une dose de 5mg HCB de poids corporel maternel a provoqué chez leurs descendants, une augmentation significative de cellules T spléniques (Mairif, 2015).



**Figure 27** : La variation du nombre des splénocytes sous l'effet de *Fly Killing Bait*.

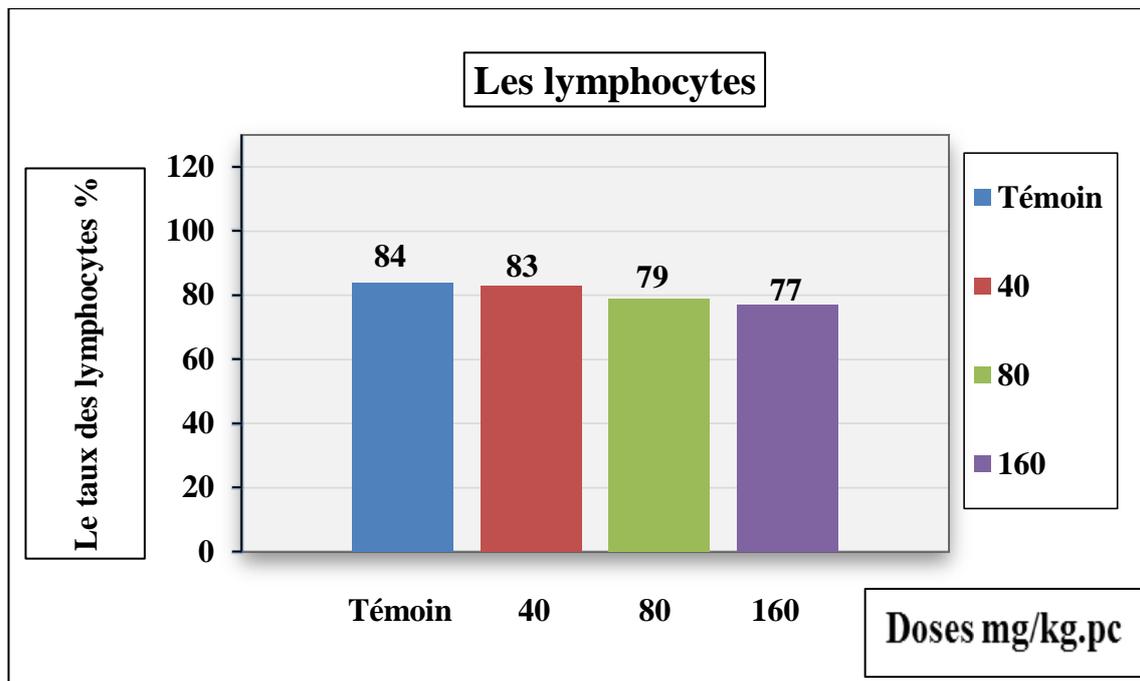
#### V.4. Effet de l'insecticide *Powder Fly Killing Bait* sur le nombre des lymphocytes

Concernant les lymphocytes du sang, nous avons observé une diminution du taux de lymphocytes (83, 79, et 77% des leucocytes circulants) chez les animaux traités aux doses 40, 80, et 160 mg/kg respectivement, par rapport aux témoins dont le taux de lymphocytes enregistré chez ces derniers est 84% (figure 28).

La diminution du taux de ces cellules chez les souris traitées par l'insecticide PFKB cela peut être expliquée d'une part, par la migration de ces cellules vers les organes périphériques

telle que la rate, et d'autre part, par l'inhibition de la production de la lignée lymphoïde sous l'effet du traitement par les pesticides.

Nos résultats sont en accord avec les études réalisées par les épidémiologistes de l'ex-union soviétique qui ont remarqué que le nombre de lymphocytes T et leurs fonctions sont supprimées après l'exposition prolongée aux pesticides, de plus les résidents des districts agricoles du sud de la Russie, où l'utilisation des pesticides a été substantielle avait baissé le taux de cellules T et augmenté le taux de maladies infectieuses chez les individus exposés par rapport à la population témoin) (Lounis *et al.*,2011).



**Figure 28** : La variation du taux des lymphocytes sous l'effet de *Powder Fly Killing Bait*.

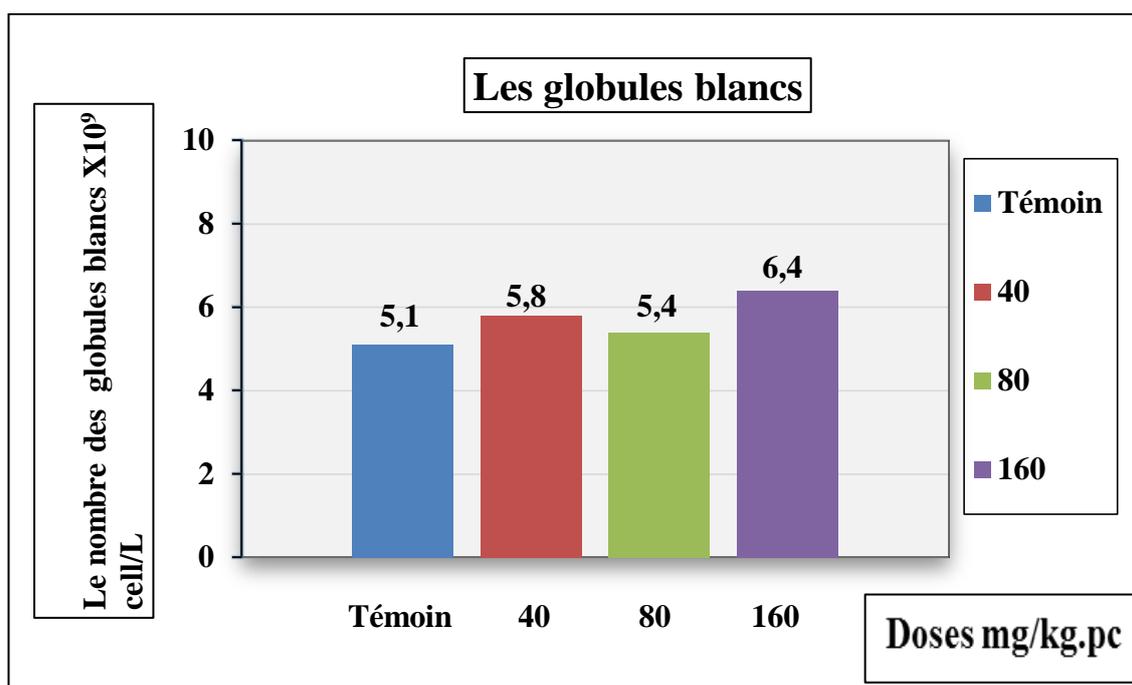
#### V.5. Effet de l'insecticide *Powder Fly Killing Bait* sur le nombre des globules blancs

Le gavage des souris par les différentes doses testées ont montré un effet négatif sur le nombre de globules blancs (figure 29) qui conduit à une augmentation remarquable du nombre de ces cellules de  $5,1 \times 10^9$  cell/L chez les souris témoins à  $5,8$ , et  $6,4 \times 10^9$  cell/L chez les cellules

traitées par 40 et 160 mg/kg respectivement. Le nombre a diminué à la dose de 80 mg/g mais il reste toujours supérieur ( $5,4 \times 10^9$  cell/L) à celui enregistré chez les souris non traitées.

Cette augmentation est considérée comme l'un des mécanismes de la défense du système immunitaire face à la situation défavorable causée par le gavage du pesticide (Mairif, 2015).

Plusieurs études ont montré que le traitement avec les pesticides augmente les mécanismes de défense du système immunitaire de l'animal (Yousef *et al.*, 2003). Une étude récente a montré que le traitement des souris par la deltaméthrine a entraîné une augmentation dans le nombre des globules blancs (Tewari et Gill, 2014).



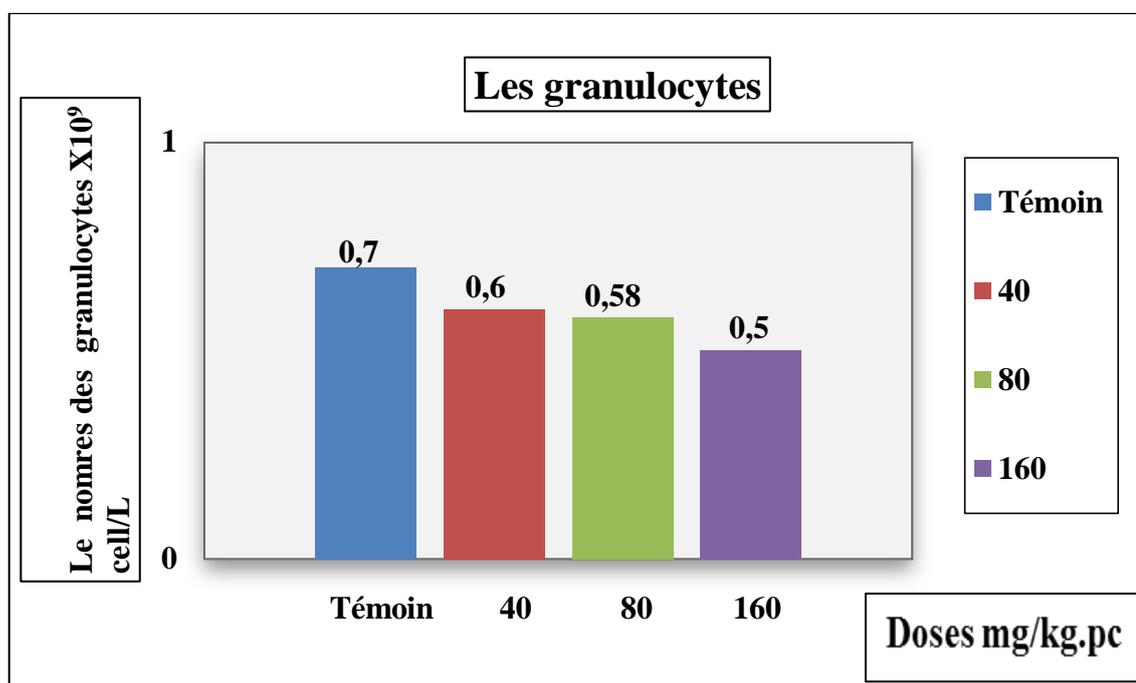
**Figure 29** : La variation du nombre des globules blancs sous l'effet de *Fly Killing Bait*.

#### V.6. Effet de l'insecticide *Powder Fly Killing Bait* sur le nombre des granulocytes

Après avoir évalué l'effet du pesticide *Powder Fly Killing Bait* sur le nombre des splénocytes, de lymphocytes et macrophages, on s'est penché sur l'effet de ce produit sur le taux de globules blancs circulants ainsi que les granulocytes.

L'exposition aux pesticides chez les souris traitées, à entrainer une diminution de la lignée granulocytaires ( $0,6$  ;  $0,58$  et  $0,5 \times 10^{10}$  cell/L) aux doses  $40$ ,  $80$  et  $160$  mg/kg respectivement, où chez les témoins on a noté  $0,7 \times 10^{10}$  cell/L (figure 30).

La diminution du taux de granulocytes chez les souris traités par PFKB peut être expliquée par le fait que le pesticide entraine une cytotoxicité directe vis-à-vis de ces cellules, ce qui se traduit par leur diminution. Ou il provoque une inhibition de la différenciation des progénitures hématopoïétiques de la moelle osseuse (CFU-GM) qui donnent naissance aux cellules polynucléaires. Cette dernière probabilité a été confirmée par les travaux de Merhi et ses collaborateurs en 2008 où ils constaté une augmentation des colonies spécifiques de la lignée (CFU-GM), chez les souris exposées chroniquement à une mélange de 11 pesticides (Merhi, 2008).



**Figure 30** : La variation du nombre des granulocytes sous l'effet de *Fly Killing Bait*.

#### V.7. Effet d el'insecticide *Powder Fly Killing Bait* sur le nombre des globules rouges

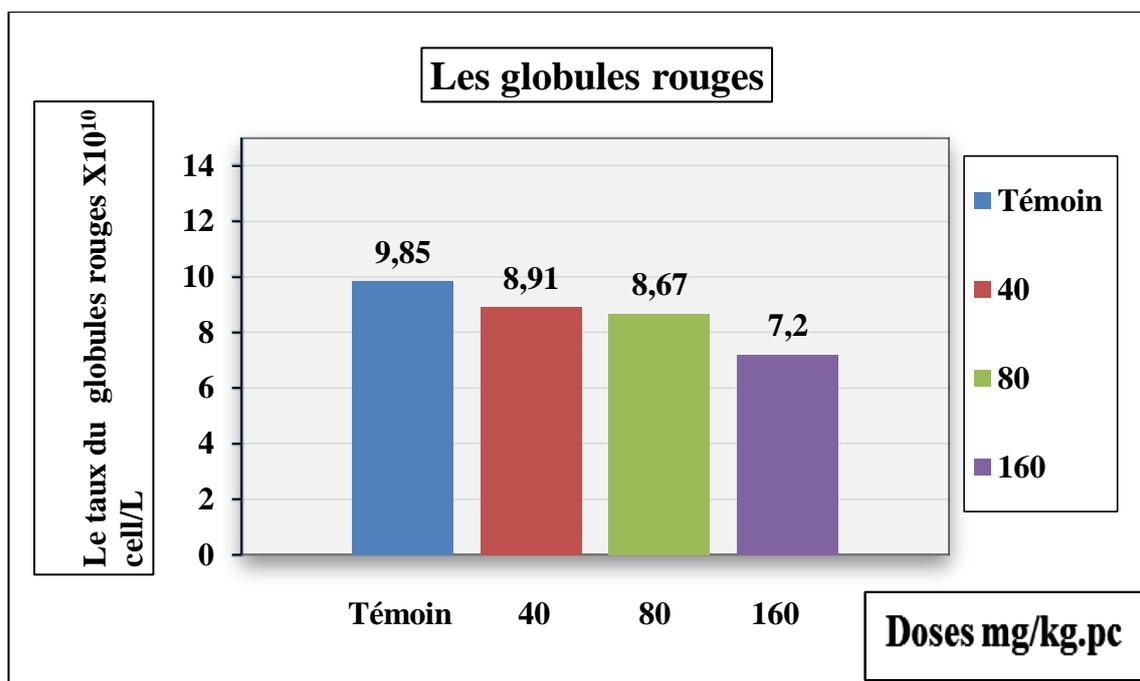
La diminution des globules rouges observées dans la FNS des souris traitées à des doses  $40,80$  et  $160$  mg/kg sont  $8,91$  ;  $8,67$  ;  $7,20 \times 10^{10}$  cell/L respectivement, par rapport aux témoins

dont le nombre des globules rouges enregistré chez ces derniers est  $9,85 \times 10^{10}$  cell/L (figure 31), peut être associée à l'augmentation des BFU-E observé. Deux hypothèses peuvent être émises :

Les pesticides entraînent une cytotoxicité directe au niveau des GR périphériques ce qui se traduit par leur diminution et de compenser cette baisse. Les pesticides provoquent une inhibition de la différenciation des BFU-E conduisant à une accumulation de ceux-ci et une diminution des cellules érythropoïétiques périphériques.

Il y a des résultats montre que seuls les paramètres sanguins des souris males sont modifiés après le traitement avec le mélange par rapport aux souris témoins. Nous observons une diminution significative des GR, d'hémoglobine, de l'hématocrite et des plaquettes.

Une autre étude avec le pesticide Dieldrine, montre que ce pesticide a la propriété de diminution les niveaux de globules rouges dans le sang des amphibiens à des concentrations de 80 ppb (Mairie-Soleil C, 2001).



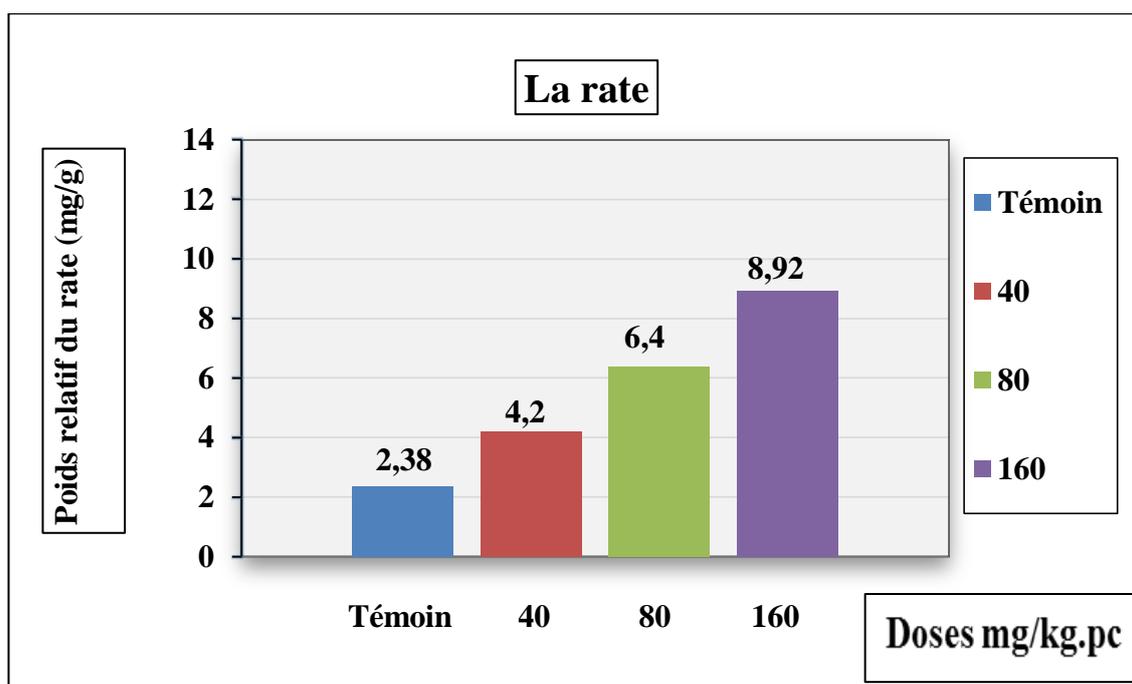
**Figure 31 :** La variation du nombre des globules rouges sous l'effet de *Fly Killing Bait*.

## V.8. Effet de l'insecticide *Powder Fly Killing Bait* sur le poids relatif des organes (la rate et le foie)

### V.8.1. l'Effet de l'insecticide *Powder Fly Killing Bait* sur le poids relatif de la rate

Les résultats qui représentent par la figure 32, montrent une variation du poids relatif de rate sous l'effet de traitement par l'insecticide *Powder Fly Killing Bait*. Ce poids a connu une augmentation significative de 4,2 et 6,4 mg/g chez les animaux traitées par les doses 40 et 80 kg/g respectivement par rapport aux témoins qui est 2,38 mg/g, cependant la dose 160mg/kg a induit une augmentation plus élevée (8,92 mg/kg) que celle enregistrée chez les animaux traitées par les doses 40, 80 et 160 kg/g comparativement aux témoins.

Cette augmentation est due à une hypertrophie de la rate (splénomégalie) cela a été confirmée par la numération des cellules de la rate où nous avons remarqué une augmentation du nombre de splénocytes chez les souris traitées par rapport aux témoins. Des études récentes ont montré que l'administration du propanil et son métabolite par voie orale, induit une splénomégalie (Corsini *et al.*, 2013) (Mairif, 2015). Selon Merhi et ses collaborateurs, le traitement des souris par un mélange de 6 pesticides a entraîné une augmentation significative du poids de la rate (Merhi, 2008).

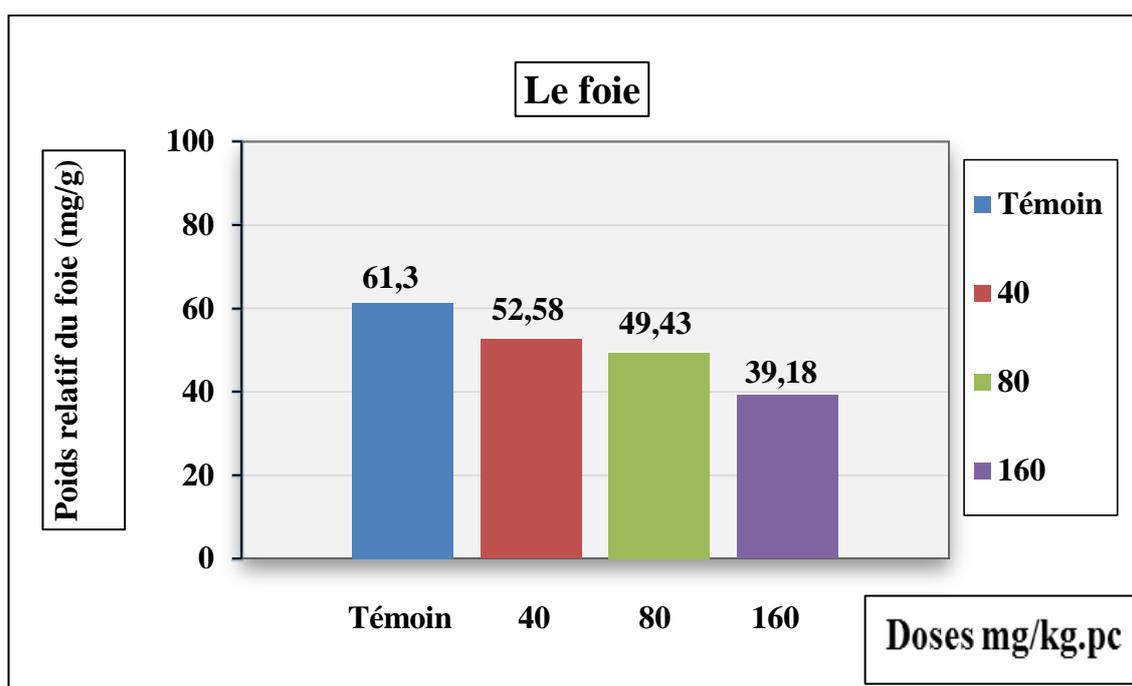


**Figure 32:** l'Effet de l'insecticide *Powder Fly Killing Bait* sur le poids relatif de la rate.

### V.8.2. l'Effet de l'insecticide *Powder Fly Killing Bait* sur le poids relatif du foie

Après 24 heures du traitement des souris des doses croissantes 40, 80,160 mg/kg de la solution aqueuse de *Powder Fly Killing Bait* et en comparant les résultats avec ceux des souris témoins (figure 33), on a remarqué une diminution significative du poids relatif du foie. Cette diminution de 52,58, 49, 43 et 39,18 mg/g chez les animaux traités par les doses 40 et 80 kg/g respectivement, alors que le taux enregistré chez les témoins est 61,3 mg/g.

Ces résultats s'accordent avec les travaux de plusieurs recherches notamment ceux de Merhi et ses collaborateurs en (2008) où ils ont enregistré une diminution significative du poids du foie chez des souris mâles exposés chroniquement à un mélange de 6 pesticides, alors que les souris femelles n'a pas montré d'importants changements dans le poids du foie (Merhi, 2008). Ces résultats peuvent être dus aux modifications histologiques du foie, qui sont résumées comme suit : une congestion cellulaire, congestion de la veine centrolobulaire, dilatation des sinusoides, infiltrat de cellules inflammatoires autour du canal biliaire interlobulaire, une dysplasie hépatocytaire (Mairif, 2015).



**Figure 33 :** l'Effet de l'insecticide *Powder Fly Killing Bait* sur le poids relatif du foie.

## **Conclusion et Perspectives**

Le terme pesticide est une appellation générique qui désigne les substances naturelles ou de synthèse destinées à éliminer les organismes nuisibles. De ce fait, nous constatons que les pesticides sont présents un peu partout autour de nous particulièrement dans divers usages quotidiens et cela à travers l'utilisation des pesticides à usage domestiques.

Le lien entre l'exposition aux pesticides et la santé humaine est difficile à mettre en évidence. Cependant, de nombreuses études épidémiologiques ont soulevé l'existence possible d'un effet de ces polluants sur la fertilité masculine et féminine, des effets cancérogènes, neurotoxique, ainsi l'augmentation de l'incidence de certaine maladie métabolique comme le diabète, l'obésité ou les maladies cardiovasculaires...

En outre, il a été prouvé que l'exposition aux pesticides provoque des altérations au niveau du système immunitaire. Plusieurs pesticides communément utilisés pourraient supprimer la réponse normale du système immunitaire l'invasion de virus, de bactéries, de parasites et de tumeurs.

Ces problèmes liés à l'utilisation de pesticides sont particulièrement courant dans les pays en développement qui ne disposent en général pas des moyens nécessaires pour assurer un contrôle efficace des pesticides produits et importés dans leurs territoires.

Dans ce travail, nous avons mis en évidence les perturbations de la fonction de système immunitaire associées à l'exposition au pesticide qui est très utilisé dans les maisons en l'Algérie, de production chinoise, surent utiliser contre les mouche « *Powder Fly Killing Baint* ».

Et afin d'atteindre notre but, il était nécessaire de mettre ouvre des techniques utilisées en expérimentation animal (élevage et la manipulation des souris) d'immunologie (isolement des macrophages péritonéaux, et des splénocytes) la culture cellulaire (traitement et comptages cellulaires). Nos résultats montrent qu'il y a une :

- Une augmentation du nombre des macrophages péritonéaux, des splénocytes, ainsi qu'une augmentation du poids relatifs de la rate.
- Une augmentation du nombre des globules blancs, du taux des monocytes.
- Une diminution du taux des lymphocytes, des granulocytes.
- Une diminution du poids relatif du foie.

## Résumé

Utilisés en agriculture, dans les espaces verts publics ou à la maison, les pesticides ont un coût de plus en plus élevé pour l'environnement et la santé humaine. Plusieurs recherches ont démontré que les pesticides sont en effet fréquemment mis en cause dans l'apparition de certaines pathologies dans les populations concernées. Des effets cancérigènes, neurotoxiques ou de type perturbation endocrinienne ont été mis en évidence. En outre, il a été prouvé que l'exposition aux pesticides provoque des dommages irréversibles au système immunitaire.

Dans ce contexte, l'objectif de notre étude est de chercher le risque de l'exposition au « *Powder Fly Killing Bait* », un insecticide anti-mouche très utilisé dans les maisons en Algérie.

Pour connaître son effet sur le système immunitaire murin, trois doses 40, 80 et 160mg/Kg du poids corporel de souris ont été testées. Les résultats obtenus ont mis en évidence des altérations immunologiques traduites par une augmentation du nombre des macrophages péritonéaux, des splénocytes, ainsi qu'une augmentation du poids relatif de la rate, une augmentation du nombre des globules blancs, du taux des monocytes, une diminution du taux des lymphocytes, des granulocytes et une diminution du poids relatif du foie.

En outre, une inflammation au niveau du foie a été observée ce qui nous a orienté de faire une étude histologique sur le foie et les résultats obtenus confirment et expliquent la variation de certains paramètres étudiés.

**Les mots clés :** Pesticides à usages domestiques, système immunitaire, cellules immunitaires, *Powder Fly Killing Bait*.

## **Abstract**

Used in agriculture, public green spaces or at home, pesticides have an increasingly high cost to the environment and human health. Several studies have shown that pesticides are frequently implicated in the appearance of certain pathologies in the populations concerned. Carcinogenic, neurotoxic or endocrine disrupting effects have been demonstrated. In addition, exposure to pesticides has been shown to cause irreversible damage to the immune system.

In this context, the objective of our study is to investigate the risk of exposure to "*Powder Fly Killing Bait*", a fly-insecticide widely used in homes in Algeria.

To determine its effect on the immune system murine, three doses 40, 80 and 160mg / Kg of the body weight of mice were tested. The results obtained demonstrated immunological alterations resulting from an increase in the number of peritoneal macrophages, splenocytes, as well as an increase in the relative weight of the spleen, an increase in the number of white blood cells, a rate of monocytes, a decrease in Lymphocyte levels, granulocytes and decreased relative liver weights.

In addition, inflammation of the liver was observed which led us to make a histological study on the liver and the results obtained confirms and explains the variation of certain parameters studied.

**Keywords:** Pesticides for domestic use, immune system, immune cells, *Powder Fly Killing Bait*.

## ملخص

المبيدات هي عبارة عن مواد كيميائية تستخدم لمكافحة الكائنات الضارة للزراعة، مختلف الصناعات، المنازل والحدائق العامة. لقد استخدمت بكميات كبيرة خلال العقود الماضية. إن الانتشار الرهيب لهذه المبيدات الحشرية يهدد البيئة والصحة العمومية ليس فقط بالنسبة للمزارعين الذين هم في مخاطر كبيرة جراء الاستخدام الدائم للمبيدات بل وكذلك بالنسبة لعامة الناس من خلال التعرض للمبيدات ذات الاستعمال المنزلي.

وقد أظهرت العديد من الدراسات أن المبيدات في الواقع كثيرا ما تتسبب في بداية بعض الأمراض لدى السكان مثل الامراض السرطانية، الأعصاب أو تم تسليط الضوء انها تسبب اضطرابات في الغدد الصماء. وبالإضافة إلى ذلك، فقد ثبت أن التعرض للمبيدات الحشرية يسبب ضررا لا يمكن إصلاحه لجهاز المناعة.

إن الهدف من هذه الأطروحة هو البحث عن آثار التعرض لنوع من المبيدات ذات الاستعمال المنزلي الأكثر استخداما في الجزائر على الجهاز المناعي للفئران.

لمعرفة تأثيره تم اختبار ثلاثة جرعات 40، 80 و160ملغ/كيلو غرام من وزن الفار إن النتائج المتحصل عليها سلطت الضوء على بعض التغيرات العضوية مثل انخفاض في وزن الفار وفي نسبة الزيادة في الوزن "خلل مناعي ترجم بانخفاض في نسبة الخلايا الليمفاوية الخلايا متعددة النوى الوزن النسبي للكبد ارتفاع في عدد الكريات البيضاء في عدد البالعات الكبيرة الخلايا الطحالية وفي نسبة وحيدات النوى وكذلك في الوزن النسبي لطحال. كما أوضحت الدراسة حدوث ضررا واضحا في بنية الكبد والطحال.

**الكلمات المفتاح:** المبيدات الحشرية المنزلية، الجهاز المناعي، خلايا المناعة ، *Powder Fly killing Bait*

*Références  
bibliographiques*

**Abul KA, Andrew HL, Shiv P (2013).**les basses de l'immunologie fondamentale et clinique.Elevier Masson SAS.ISSN : 1768-2304.

**Adam JK, Odham B, Bhoula KD(2003).**Immune response in cancer.pharmacol.Ther.99.

**Alain P, Michel B, Fracine C, Michel C, Carole L, Jérôme L, Saida B (2004).** Pesticides, risques et sécurité alimentaire. Aprifel.France,8-29.

**ANESES (2010).**Exposition de la population générale aux résidus de pesticides en France.

Austin, Austin Community College.Immune système. (En ligne)

[http://www.austinc.edu/apreview/Emphasis Items/Inflammatory response.hutm/octobre 2013.](http://www.austinc.edu/apreview/Emphasis%20Items/Inflammatory%20response.htm/octobre%202013)

Austin, Austin immunity college.Immune system, body defenses (En ligne)

[http://www.austinc.edu/apreview/phys Tex/Immune.html](http://www.austinc.edu/apreview/phys%20Tex/Immune.html) différents types. Octobre 2013.

**Baldi I, Filleul L, Mohammed Brahim L, Fabrigoule C, Dartigues JF, Schwall S, Drevet S, Salomon R, Brochard P (2010).**Neuropsychologique effects of longterm exposure to pesticides : results from the french phytoner study, environmental Health perspectives, Vol 109 :839-844.

**Batsch Dorothée, l'impact des pesticides sur la santé humaine (2011).**Université Henni Poincaré Nancy 1 faculté de pharmacie .25 p.

Broghammer EL, Ratliff TL (2002).Immunotherapy of urologic tumors : principales and progress, urol . oncol.7.45-56.

**Camard, Magdeleine C(2010).** Produits phytosanitaires risques pour l'environnement et la santé : connaissances des usages en zone non agricole.Institu d'aménagement et d'urbanisme, observation regional de santé d'Île-de-France (INV/ORS).58 p

**Casas E, Bonilla E, Doucolomb Y, Betancourt M (2010).** Differential effects of herbicides atrazine and fenoxaprop. ethyl, and insecticides diazinon and malathion, on viability and maturation of porcine oocytes in vitro. Toxicol in vitro, Vol 24 :224-30.

**Castello RT, Gastaut JA, Olived (1999).** Mécanismes d'échappement tumoral à la réponse immunitaire.Rev.Méd.Interne.20.579-588.

**CPP (2002).** Risques sanitaires liés à l'utilisation des produits phytosanitaires. Comité de la prévention et de la protection.

**Delder A (1998).** Blood and Bone marrow.In :Text book of reterinay histology.5<sup>ème</sup> édition.62-79.

Ferragu C, Tron I, Bompays S(2010). Pesticides et santé : état des connaissances sur les effets chroniques en(2009). ORS Bretagne. 120 p.

**Idrisi M, Ait Daoud N, Ouammi L, Rhalem N, Soulaymani A, Soulaymani Bencheikh R(2010).** Intoxication aigue par les pesticides : données du centre anti poison du Maroc. Toxicologie Maroc-n°4-1<sup>er</sup> trimestre.5

**INCa.2009.**Risques de cancers et pesticides. Fiche repère.6p

**INRS.2002.**les maladies professionnelle. Guide d'accès aux tableaux du régime général et du régime agricole de la sécurité sociale.350 p.

**Jakubowash M, and Trzcinka-Ochocka M(2005).** Biological monitoring of exposure : trends and Key developments.J occup Heath. 47(1) :22-48.

**Jean-Luc A et Gérard L (2009).**Immunologie Humaine. De Boeck université. Rue des minimes 39.B-10 Bruxelles. P.ISBN 9778-28041-1910-2.1-35

**Kamel F, Hoppin JA (2004).** Association of pesticide exposure with neurologic dysfunction and disease. Environ Health Perspect.12(9) :950-958.

**L'union Internationale Des Travailleurs de l'Alimentation, de l'agriculture (2004).**Manuel de formation sur les pesticides. Sustain Labour. International Labour Foundation For Sustainable Développement, 14-58

**Liu B, Gao HM, Hong JS(2003).** Perkinson's disease and exposure to infections agents and pesticides and the occurrence of brain injuries : role of neuro-inflammation.Environ.Health Perspect. Vol 111 : 10-65-73.

**Mèrlet-Billon M, Mireun A, Morin L(2012).**L'immunotoxicité des pesticides.polytech Nice-Sophia.Université Nice Sophia Anti polies.7-10

**Mochtrar G (2006).**optimation grâce aux systèmes immunitaires artificiels, CERV. Centre Européen de réalité virtuelle, EBV Eco-systémique et Biologie virtuelles.

Mollier P, Chabiat G, (2010). Pour une agriculture compétitive plus économe en pesticides. INRA magazine. INRA, février 2010,12-35p

**Moser VC(2007).**Animals models of chronic pesticide neurotoxicity,Hum Exp Toxicol.26(4) :321-331.

Multigner L (.2005). Effets retardés des pesticides sur la santé humaine, environnement, risques, Sante, Vol 4 :187-194

**Panel N, Vansteene D(2007).** Cancers et pesticides : données actuelles, Bulletin du cancer.94(1) :15-22.

Poirier J, Ri badeau JL, Dumas(1993). Les organes hématopoïétiques et lymphoïdes .Histologie.133-144.

Références bibliographiques

**Revilard (1995).**Immunologie.2<sup>ème</sup> édition.

**Rhalem N, Khattabi A, Achour S, Soulaymani A(2009).** Facteurs prédictifs de gravité de l'intoxication aux pesticides : expérience du centre antipoison du Maroc. Ann. Toxicol. Anal. 79-84

**Schenk-Braat EA, Bangma CH(2005).** Immunotherapy for superficial bladder cancer. Immunol. Immunother. 54.414-423.

**Thomas JK, Richard AG, Barbara AO(2008).** Immunologie 6<sup>ème</sup> édition : C Dunod. Paris. 978-2-10-051242-3. 0-49.

**WHO(2010).** the WHO recommended classification of pesticides by hazard and guidelines to classification. 78 p.

# *Annexe*

**Solution utilisées**

**Les Solutions mères**

**40mg /Kg**

Fly killing Bait	1,4mg
Eau distillée	12ml

**80 mg/kg**

Fly killing Bait	2,72 mg
Eau distillée	1ml

**160 mg/kg**

Fly killing Bait	5,45mg
Eau distillée	1 ml

**Solution de PBS PH=7.2**

NaCl	8g
Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	1.15g
KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	0.2g
KCl	0.2g
Eau distillée	1000 ml

**Solution de lyse**

NH <sub>4</sub> Cl	0.83 g
Eau distillée	100 ml

**H Cl 0.1 Normalité**

H Cl	0.93 ml
Eau distillée	90.7 ml

**Na OH 0.1 Normalité**

Na OH	0.4 g
Eau distillée	100 ml

**Bleu de trypan**

Bleu de trypan	0.2g
Eau distillée	100 ml