

UNIVERSITE KASDI MERBAH OUARGLA

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

Département des Sciences Biologiques

Année : 2016/2017



N° d'enregistrement :

/.../.../.../.../

THESE

Pour l'obtention du Diplôme de Doctorat ès sciences

en Biologie

Thème

**Evaluation de risques mutagènes et cancérigènes de
quelques pesticides utilisés par les agriculteurs dans la
région du sud algérien**

Présentée et soutenue publiquement

Par : Mme GHENABZIA Imane

Le 26/02/2017

Devant le jury composé de :

OULD EL HADJ-KHELIL Aminata	Professeur	Univ. Ouargla	Présidente
LANEZ Touhami	Professeur	Univ. Ouargla	Promoteur
OULD EL HADJ Mohamed Didi	Professeur	Univ. Ouargla	Co-Promoteur
SIBOUKEUR Oum El Kheir	Professeur	Univ. Ouargla	Examinatrice
OUAHRANI M. Reda	Professeur	Univ. EL-Oued	Examinateur
DEHIMAT Laid	Professeur	Univ. Constantine	Examinateur

Remerciements

Mes remerciements les plus profonds et inexprimables, s'adressent avant tout au Tout Puissant ALLAH pour m'avoir guidée tout au long de ce travail.

Ce travail de thèse a été réalisé au sein du Laboratoire de Valorisation et Technologie des Ressources Sahariennes de l'Université d'El-Oued dans le cadre d'une thèse de Doctorat, sous la direction de Monsieur LANEZ Touhami, Professeur à l'Université d'El-Oued et directeur du laboratoire.

Je remercie très chaleureusement Professeur LANEZ Touhami, mon Directeur de thèse durant ses six années. Merci pour votre encadrement, votre disponibilité et votre encadrement efficace. Merci pour votre compréhension, votre grande gentillesse et pour la confiance que vous m'avez témoigné tout au long de cette étude. Malgré vos importantes obligations, vous avez toujours été présent pour recadrer mes recherches dans la bonne direction et ceci été fondamental dans la bonne réalisation de cette thèse. Soyez assurés de ma profonde gratitude.

Une profonde gratitude est ensuite adressée à mon Co-promoteur de la thèse Professeur OULD ELHADJ Mohamed Didi au Département des Sciences Biologiques, Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie de l'Université de Ouargla pour avoir co-dirigé cette thèse. Je le remercie pour ses conseils, ses orientations et sa patience tout au long du déroulement de mes investigations. Je garde toujours beaucoup de plaisir à discuter avec vous et à bénéficier de vos conseils.

C'est avec un immense plaisir, que j'adresse mes remerciements à Madame OULD EL HADJ-KHELIL Aminata Professeur au Département des Sciences Biologiques, Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie de l'Université de Ouargla, d'avoir accepté de présider le jury de cette thèse, et pour ses encouragements incessants.

Je tiens particulièrement à remercier les membres du jury d'avoir accepté d'examiner ce travail et en être les examinateurs de cette thèse : Madame SIBOUKEUR Oumelkheir, Professeur à l'Université de Ouargla, Monsieur OUAHRANI Med Redha, Professeur à Université d'El-Oued d'avoir accepté de juger ce travail et de participer au jury de cette thèse, soyez assurés de ma profonde gratitude. J'adresse également mes plus vifs remerciements à Monsieur DEHIMAT Laid, Professeur au Département des Sciences biologiques, Université de Constantine pour avoir accepté d'examiner ce travail et de faire

partie de ce jury. Nous sommes très honorés d'avoir bénéficié de vos remarques et corrections.

Je ne saurais oublier Monsieur CHENNA Ahmed Professeur à l'Université aux Etats Unis, pour ses conseils, ses orientations.

Mes sincères remerciements s'adressent plus spécialement à Monsieur REBIAI Abdelkarim, HEMMAMI Hadia pour ses aides précieux, ses compétences scientifiques et ces conseils techniques, merci pour tes soutiens, tes disponibilités et tes gentillesse.

Je remercie également Mademoiselles BEKKARI Nadjia, ZOUARI AHMED Fatma, HAMOUDI Rokaia pour leurs précieux conseils et leurs aides.

Je ne saurais oublier tous ceux qui m'ont apporté leurs aides techniques, leur expérience, nécessaires pour la réalisation de ce travail.

Enfin, je tiens à remercier, tous ceux et celles qui ont apporté aide ou soutien, de près ou de loin, à la réalisation de ce modeste travail.

Liste des figures

N°	Titre	Page
01	Modes d'exposition de l'environnement et de l'homme aux pesticides	09
02	Structure de la molécule de l'ADN	19
03	Sites potentiels de la formation d'adduits à l'ADN	21
04	Formation d'adduits à l'ADN stables et d'adduits dépurinants et génération de sites apuriniques	23
05	Réaction de foramation p-benzoquinone (dC)	27
06	Réaction de p-benzoquinone avec désoxyadénosine (dA)	27
07	Réaction d'acroléine avec désoxycytidine (dC)	28
08	Réaction de bromoacroléine avec désoxyuridine (dU)	28
09	Réaction d'acroléine avec désoxyuridine (dU)	29
10	Réaction de bromoacroléine avec désoxycytidine (dC)	29
11	Evolution du potentiel en fonction de temps en voltammétrie cyclique	36
12	Aspect général d'un voltamperogramme	36
13	Allure du voltampérogramme cyclique d'un couple rédox.	39
14	Schéma d'une chaine d'HPLC	41
15	Évolution des voltammogrammes après 72h heures d'incubation à 37°C d'un mélange de la thymidine et du pesticide abaméctine (5mM) et celui d'une thymidine (1mM) avant 72h obtenus avec une électrode de carbone vitreux dans un tampon phosphate de pH= 7.2 à une vitesse de balayage de 100mV/s	47
16	Évolution des voltammogrammes après 72h heures d'incubation à 37°C d'un mélange de la désoxyadénosine et du pesticide abaméctine (5mM) et celui d'une désoxyadénosine (1mM) avant 72h obtenus avec une électrode de carbone vitreux dans un tampon phosphate de pH= 7.2 à une vitesse de balayage de 100mV/s	48
17	Évolution des voltammogrammes après 72h heures d'incubation à 37°C d'un mélange de la désoxyguanosine et du pesticide abaméctine (5mM) et celui d'une désoxyadénosine (1mM) avant 72h obtenus avec une électrode de carbone vitreux dans un tampon phosphate de pH= 7.2 à une vitesse de balayage de 100mV/s	50
18	Évolution des voltammogrammes après 72h heures d'incubation à 37°C d'un mélange de la désoxycytidine et du pesticide abaméctine (5mM) et celui d'une désoxycytidine (1mM) avant 72h obtenus avec une électrode	52

	de carbone vitreux dans un tampon phosphate de pH= 7.2 à une vitesse de balayage de 100mV/s	
19	Chromatogrammes des différents nucléosides	53
20	Chromatogramme d'HPLC d'un mélange réactionnel de pesticide abaméctine avec la thymidine après 72h d'incubation sous agitation à 37°C	54
21	Superposition des chromatogrammes du mélange réactionnel abaméctine-thymidine après 72h d'incubation (1) et de la thymidine (2)	54
22	Chromatogramme d'HPLC d'un mélange réactionnel de pesticide abaméctine avec la désoxyadénosine après 72h d'incubation sous agitation à 37°C	55
23	Superposition des chromatogrammes du mélange réactionnel abaméctine-désoxyadénosine après 72h d'incubation (1) et de la désoxyadénosine (2)	55
24	Chromatogramme d'HPLC d'un mélange réactionnel de pesticide abaméctine avec la désoxyguanosine après 72h d'incubation sous agitation à 37°C	56
25	Superposition des chromatogrammes du mélange réactionnel abaméctine-désoxyguanosine après 72h d'incubation (1) et de la désoxyguanosine (2)	56
26	Chromatogramme d'HPLC d'un mélange réactionnel de pesticide abaméctine avec la désoxycytidine après 72h d'incubation sous agitation à 37°C	57
27	Superposition des chromatogrammes du mélange réactionnel abaméctine-désoxycytidine après 72h d'incubation (1) et de la désoxycytidine (2)	57
28	Évolution des voltammogrammes après 72h heures d'incubation à 37°C d'un mélange de la thymidine et du pesticide dicofol (5mM) et celui d'une thymidine (1mM) avant 72h obtenus avec une électrode de carbone vitreux dans un tampon phosphate de pH= 7.2 à une vitesse de balayage de 100mV/s	59
29	Évolution des voltammogrammes après 72h heures d'incubation à 37°C d'un mélange de la désoxyadénosine et du pesticide dicofol (5mM) et celui d'une désoxyadénosine (1mM) avant 72h obtenus avec une électrode de carbone vitreux dans un tampon phosphate de pH= 7.2 à une vitesse de balayage de 100mV/s	60
30	Évolution des voltammogrammes après 72h heures d'incubation à 37°C d'un mélange de la désoxyguanosine et du pesticide dicofol (5mM) et celui d'une désoxyguanosine (1mM) avant 72h obtenus avec une électrode de carbone vitreux dans un tampon phosphate de pH= 7.2 à une vitesse de balayage de 100mV/s	61

31	Évolution des voltammogrammes après 72h heures d'incubation à 37°C d'un mélange de la désoxycytidine et du pesticide dicofol (5mM) et celui d'une désoxycytidine (1mM) avant 72h obtenus avec une électrode de carbone vitreux dans un tampon phosphate de pH= 7.2 à une vitesse de balayage de 100mV/s	63
32	Chromatogramme d'HPLC d'un mélange réactionnel de pesticide dicofol avec la thymidine après 72h d'incubation sous agitation à 37°C.	64
33	Superposition des chromatogrammes de la thymidine avant 72h d'incubation (2) du mélange réactionnel entre thymidine et le pesticide dicofol après 72h (1)	64
34	Chromatogramme d'HPLC d'un mélange réactionnel de pesticide dicofol avec la désoxyadénosine après 72h d'incubation sous agitation à 37°C	65
35	Superposition des chromatogrammes du mélange réactionnel dicofol-désoxyadénosine après 72h d'incubation (1) et de la désoxyadénosine (2)	65
36	Chromatogramme d'HPLC d'un mélange réactionnel de pesticide dicofol avec la désoxyguanosine après 72h d'incubation sous agitation à 37°C	66
37	Superposition des chromatogrammes du mélange réactionnel dicofol-désoxyguanosine après 72h d'incubation (1) et de la désoxyguanosine (2)	66
38	Chromatogramme d'HPLC d'un mélange réactionnel de pesticide dicofol avec la désoxycytidine après 72h d'incubation sous agitation à 37°C	67
39	Superposition des chromatogrammes de la désoxycytidine avant 72h (2) du mélange réactionnel entre désoxycytidine et le pesticide dicofol après 72h (1)	67
40	Évolution des voltammogrammes après 72h heures d'incubation à 37°C d'un mélange de la thymidine et du pesticide cyperméthrine (5mM) et celui d'une thymidine (1mM) avant 72h obtenus avec une électrode de carbone vitreux dans un tampon phosphate de pH= 7.2 à une vitesse de balayage de 100mV/s	69
41	Évolution des voltammogrammes après 72h heures d'incubation à 37°C d'un mélange de la désoxyadénosine et du pesticide cyperméthrine (5mM) et celui d'une désoxyadénosine (1mM) avant 72h obtenus avec une électrode de carbone vitreux dans un tampon phosphate de pH= 7.2 à une vitesse de balayage de 100mV/s	71
42	Évolution des voltammogrammes après 72h heures d'incubation à 37°C d'un mélange de la désoxyguanosine et du pesticide cyperméthrine (5mM) et celui d'une désoxyguanosine (1mM) avant 72h obtenus avec une électrode de carbone vitreux dans un tampon phosphate de pH= 7.2 à une vitesse de balayage de 100mV/s	72

- 43** Évolution des voltammogrammes après 72h heures d'incubation à 37°C d'un mélange de la désoxycytidine dC et du pesticide cyperméthrine (5mM) et celui d'une désoxycytidine(1mM) avant 72h obtenus avec une électrode de carbone vitreux dans un tampon phosphate de pH= 7.2 à une vitesse de balayage de 100mV/s 73
- 44** Chromatogramme d'HPLC d'un mélange réactionnel de pesticide cyperméthrine avec la thymidine après 72h d'incubation sous agitation à 37°C 74
- 45** Superposition des chromatogrammes du mélange réactionnel cyperméthrine- thymidine après 72h d'incubation (1) et de la thymidine (2) 74
- 46** Chromatogramme d'HPLC d'un mélange réactionnel de pesticide cyperméthrine avec la désoxyadénosine après 72h d'incubation sous agitation à 37°C 75
- 47** Superposition des chromatogrammes du mélange réactionnel cyperméthrine- désoxyadénosine après 72h d'incubation (1) et de la désoxyadénosine (2) 75
- 48** Chromatogramme d'HPLC d'un mélange réactionnel de pesticide cyperméthrine avec la désoxyguanosine après 72h d'incubation sous agitation à 37°C 76
- 49** Superposition des chromatogrammes du mélange réactionnel cyperméthrine-désoxyguanosine après 72h d'incubation (1) et de la désoxyguanosine (2) 76
- 50** Chromatogrammes d'HPLC d'un mélange réactionnel de pesticide cyperméthrine avec la désoxycytidine après 72h d'incubation sous agitation à 37°C 77
- 51** Superposition des chromatogrammes du mélange réactionnel cyperméthrine-désoxycytidine après 72h d'incubation (1) et de la désoxycytidine (2) 77
- 52** Évolution des voltammogrammes après 72h heures d'incubation à 37°C d'un mélange de la thymidine et du pesticide filex (5mM) et celui d'une thymidine (1mM) avant 72h obtenus avec une électrode de carbone vitreux dans un tampon phosphate de pH= 7.2 à une vitesse de balayage de 100mV/s 79
- 53** Évolution des voltammogrammes après 72h heures d'incubation à 37°C d'un mélange de la désoxyadénosine et du pesticide filex (5mM) et celui d'une désoxyadénosine (1mM) avant 72h obtenus avec une électrode de carbone vitreux dans un tampon phosphate de pH= 7.2 à une vitesse de balayage de 100mV/s 80

54	Évolution des voltammogrammes après 72h heures d'incubation à 37°C d'un mélange de la désoxyguanosine et du pesticide filex (5mM) et celui d'une désoxyguanosine (1mM) avant 72h obtenus avec une électrode de carbone vitreux dans un tampon phosphate de pH= 7.2 à une vitesse de balayage de 100mV/s	80
55	Évolution des voltammogrammes après 72h heures d'incubation à 37°C d'un mélange de la cytidine et du pesticide filex (5mM) et celui d'une désoxycytidine (1mM) avant 72h obtenus avec une électrode de carbone vitreux dans un tampon phosphate de pH= 7.2 à une vitesse de balayage de 100mV/s	81
56	Chromatogramme d'HPLC d'un mélange réactionnel de pesticide filex avec la thymidine après 72h d'incubation sous agitation à 37°C	82
57	Superposition des chromatogrammes du mélange réactionnel filex-thymidine après 72h d'incubation (1) et de la thymidine (2)	83
58	Chromatogramme d'HPLC d'un mélange réactionnel de pesticide filex avec la désoxyadénosine après 72h d'incubation sous agitation à 37°C	83
59	Superposition des chromatogrammes du mélange réactionnel filex-désoxyadénosine après 72h d'incubation (1) et de la désoxyadénosine (2)	84
60	Chromatogramme d'HPLC d'un mélange réactionnel de pesticide filex avec la désoxyguanosine après 72h d'incubation sous agitation à 37°C	84
61	Superposition des chromatogrammes du mélange réactionnel filex-désoxyguanosine après 72h d'incubation (1) et de la désoxyguanosine (2)	85
62	Chromatogramme d'HPLC d'un mélange réactionnel de pesticide filex avec la désoxycytidine après 72h d'incubation sous agitation à 37°C	85
63	Superposition des chromatogrammes du mélange réactionnel filex-désoxycytidine après 72h d'incubation (1) et de la désoxycytidine (2)	86
64	Évolution des voltammogrammes après 72h heures d'incubation à 37°C d'un mélange de la thymidine et du pesticide foliette (5mM) et celui d'une thymidine (1mM) avant 72h obtenus avec une électrode de carbone vitreux dans un tampon phosphate de pH= 7.2 à une vitesse de balayage de 100mV/s	87
65	Évolution des voltammogrammes après 72h heures d'incubation à 37°C d'un mélange de la désoxyadénosine et du pesticide foliette (5mM) et celui d'une désoxyadénosine (1mM) avant 72h obtenus avec une électrode de carbone vitreux dans un tampon phosphate de pH= 7.2 à une vitesse de balayage de 100mV/s	152
66	Évolution des voltammogrammes après 72h heures d'incubation à 37°C d'un mélange de la désoxguanosine et du pesticide foliette (5mM) et celui d'une désoxyguanosine (1mM) avant 72h obtenus avec une électrode de	152

	carbone vitreux dans un tampon phosphate de pH= 7.2 à une vitesse de balayage de 100mV/s	
67	Évolution des voltammogrammes après 72h heures d'incubation à 37°C d'un mélange réactionnel de la désoxycytidine et du pesticide foliette (5mM) et celui d'une désoxycytidine (1mM) avant 72h obtenus avec une électrode de carbone vitreux dans un tampon phosphate de pH= 7.2 à une vitesse de balayage de 100mV/s	153
68	Chromatogramme d'HPLC d'un mélange réactionnel de pesticide foliette avec la thymidine après 72h d'incubation sous agitation à 37°C	89
69	Superposition des chromatogrammes du mélange réactionnel entre thymidine et le pesticide foliette après 72h d'incubation (1) et de la thymidine (2)	70
70	Chromatogramme d'HPLC d'un mélange réactionnel de pesticide foliette avec la désoxyadénosine après 72h d'incubation sous agitation à 37°C	153
71	Superposition des chromatogrammes du mélange réactionnel foliette-désoxyadénosine après 72h d'incubation (1) et de la désoxyadénosine (2)	153
72	Chromatogramme d'HPLC d'un mélange réactionnel de pesticide foliette avec la désoxyguanosine après 72h d'incubation sous agitation à 37°C	154
73	Superposition des chromatogrammes du mélange réactionnel foliette-désoxyguanosine après 72h d'incubation (1) et de la désoxyguanosine (2)	154
74	Chromatogramme d'HPLC d'un mélange réactionnel de pesticide foliette avec la désoxycytidine après 72h d'incubation sous agitation à 37°C	154
75	Superposition des chromatogrammes du mélange réactionnel foliette-désoxycytidine après 72h d'incubation (1) et de la désoxycytidine (2)	155
76	Évolution des voltammogrammes après 72h heures d'incubation à 37°C d'un mélange de la thymidine et du pesticide himexate (5mM) et celui d'une thymidine (1mM) avant 72h obtenus avec une électrode de carbone vitreux dans un tampon phosphate de pH= 7.2 à une vitesse de balayage de 100mV/s	92
77	Évolution des voltammogrammes après 72h heures d'incubation à 37°C d'un mélange de la désoxyadénosine et du pesticide himexate (5mM) et celui d'une désoxyadénosine (1mM) avant 72h obtenus avec une électrode de carbone vitreux dans un tampon phosphate de pH= 7.2 à une vitesse de balayage de 100mV/s	93
78	Évolution des voltammogrammes après 72h heures d'incubation à 37°C d'un mélange de la désoxyguanosine et du pesticide himexate (5mM) et celui d'une désoxyguanosine (1mM) avant 72h obtenus avec une électrode de carbone vitreux dans un tampon phosphate de pH= 7.2 à une vitesse de balayage de 100mV/s	93

79	Évolution des voltammogrammes après 72h heures d'incubation à 37°C d'un mélange de la désoxycytidine et du pesticide himexate (5mM) et celui d'une désoxycytidine (1mM) avant 72h obtenus avec une électrode de carbone vitreux dans un tampon phosphate de pH= 7.2 à une vitesse de balayage de 100mV/s	94
80	Chromatogramme d'HPLC d'un mélange réactionnel de pesticide himexate avec la thymidine après 72h d'incubation sous agitation à 37°C	95
81	Superposition des chromatogrammes du mélange réactionnel entre thymidine et le pesticide himexate après 72h (1) et de la thymidine (2)	95
82	Chromatogramme d'HPLC d'un mélange réactionnel de pesticide himexate avec la désoxyadénosine après 72h d'incubation sous agitation à 37°C	96
83	Superposition des chromatogrammes du mélange réactionnel entre désoxyadénosine et le pesticide himexate après 72h (1) et de la désoxyadénosine (2)	96
84	Chromatogramme d'HPLC d'un mélange réactionnel de pesticide himexate avec la désoxyguanosine après 72h d'incubation sous agitation à 37°C	97
85	Superposition des chromatogrammes du mélange réactionnel entre désoxyguanosine et le pesticide himexate après 72h (1) et de la désoxyguanosine (2)	97
86	Chromatogramme d'HPLC d'un mélange réactionnel de pesticide himexate avec la désoxycytidine après 72h d'incubation sous agitation à 37°C	98
87	Superposition des chromatogrammes du mélange réactionnel entre désoxycytidine et le pesticide himexate après 72h (1) et de la désoxycytidine (2)	98
88	Évolution des voltammogrammes après 72h heures d'incubation à 37°C d'un mélange de la thymidine et du pesticide kalach (5mM) et celui d'une thymidine (1mM) avant 72h obtenus avec une électrode de carbone vitreux dans un tampon phosphate de pH= 7.2 à une vitesse de balayage de 100mV/s	100
89	Évolution des voltammogrammes après 72h heures d'incubation à 37°C d'un mélange de la désoxyadénosine et du pesticide kalach (5mM) et celui d'une désoxyadénosine (1mM) avant 72h obtenus avec une électrode de carbone vitreux dans un tampon phosphate de pH= 7.2 à une vitesse de balayage de 100mV/s	156
90	Évolution des voltammogrammes après 72h heures d'incubation à 37°C d'un mélange de la désoxyguanosine et du pesticide kalach (5mM) et celui	156

	d'une désoxyguanosine (1mM) avant 72h obtenus avec une électrode de carbone vitreux dans un tampon phosphate de pH= 7.2 à une vitesse de balayage de 100mV/s	
91	Évolution des voltammogrammes après 72h heures d'incubation à 37°C d'un mélange de la désoxycytidine et du pesticide kalach (5mM) et celui d'une désoxycytidine (1mM) avant 72h obtenus avec une électrode de carbone vitreux dans un tampon phosphate de pH= 7.2 à une vitesse de balayage de 100mV/s	157
92	Chromatogramme d'HPLC d'un mélange réactionnel de pesticide kalach avec la thymidine après 72h d'incubation sous agitation à 37°C	102
93	Superposition des chromatogrammes du mélange réactionnel entre thymidine et le pesticide kalach après 72h (1) et de la thymidine (2)	102
94	Chromatogramme d'HPLC d'un mélange réactionnel de pesticide kalach avec la désoxyadénosine après 72h d'incubation sous agitation à 37°C	157
95	Superposition des chromatogrammes du mélange réactionnel kalach-désoxyadénosine après 72h d'incubation (1) et de la désoxyadénosine (2)	157
96	Chromatogramme d'HPLC d'un mélange réactionnel de pesticide kalach avec la désoxyguanosine après 72h d'incubation sous agitation à 37°C	158
97	Superposition des chromatogrammes du mélange réactionnel kalach-désoxyguanosine après 72h d'incubation (1) et de la désoxyguanosine (2)	158
98	Chromatogramme d'HPLC d'un mélange réactionnel de pesticide kalach avec la desoxyacytidine après 72h d'incubation sous agitation à 37°C	158
99	Superposition des chromatogrammes du mélange réactionnel kalach-désoxycytidine après 72h d'incubation (1) et de la désoxycytidine (2)	159
100	Évolution des voltammogrammes après 72h heures d'incubation à 37°C d'un mélange de la thymidine et du pesticide méthomyl (5mM) et celui d'une thymidine (1mM) avant 72h obtenus avec une électrode de carbone vitreux dans un tampon phosphate de pH= 7.2 à une vitesse de balayage de 100mV/s	104
101	Évolution des voltammogrammes après 72h heures d'incubation à 37°C d'un mélange de la désoxyadénosine et du pesticide méthomyl (5mM) et celui d'une désoxyadénosine (1mM) avant 72h obtenus avec une électrode de carbone vitreux dans un tampon phosphate de pH= 7.2 à une vitesse de balayage de 100mV/s	160
102	Évolution des voltammogrammes après 72h heures d'incubation à 37°C d'un mélange de la désoxyguanosine et du pesticide méthomyl (5mM) et celui d'une désoxyguanosine (1mM) avant 72h obtenus avec une électrode de carbone vitreux dans un tampon phosphate de pH= 7.2 à une vitesse de balayage de 100mV/s	160

103	Évolution des voltammogrammes après 72h heures d'incubation à 37°C d'un mélange de la désoxycytidine et du pesticide méthomyl (5mM) et celui d'une désoxycytidine (1mM) avant 72h obtenus avec une électrode de carbone vitreux dans un tampon phosphate de pH= 7.2 à une vitesse de balayage de 100mV/s	161
104	Chromatogramme d'HPLC d'un mélange réactionnel de pesticide méthomyl avec la thymidine après 72h d'incubation sous agitation à 37°C	107
105	Superposition des chromatogrammes du mélange réactionnel entre thymidine et le pesticide méthomyl après 72h (1) et de la thymidine (2)	107
106	Chromatogramme d'HPLC d'un mélange réactionnel de pesticide méthomyl avec la désoxyadénosine après 72h d'incubation sous agitation à 37°C	161
107	Superposition des chromatogrammes du mélange réactionnel méthomyl-désoxyadénosine après 72h d'incubation (1) et de la thymidine (2)	161
108	Chromatogramme d'HPLC d'un mélange réactionnel de pesticide méthomyl avec la désoxyguanosine après 72h d'incubation sous agitation à 37°C	162
109	Superposition des chromatogrammes du mélange réactionnel méthomyl-désoxyguanosine après 72h d'incubation (1) et de la désoxyguanosine (2)	162
110	Chromatogramme d'HPLC d'un mélange réactionnel de pesticide méthomyl avec la désoxycytidine après 72h d'incubation sous agitation à 37°C	160
111	Superposition des chromatogrammes du mélange réactionnel méthomyl-désoxycytidine après 72h d'incubation (1) et de la désoxycytidine (2)	163
112	Évolution des voltammogrammes après 72h heures d'incubation à 37°C d'un mélange de la thymidine et du pesticide somed (5mM) et celui d'une thymidine (1mM) avant 72h obtenus avec une électrode de carbone vitreux dans un tampon phosphate de pH= 7.2 à une vitesse de balayage de 100mV/s	108
113	Évolution des voltammogrammes après 72h heures d'incubation à 37°C d'un mélange de la désoxyadénosine et du pesticide somed (5mM) et celui d'une désoxyadénosine (1mM) avant 72h obtenus avec une électrode de carbone vitreux dans un tampon phosphate de pH= 7.2 à une vitesse de balayage de 100mV/s	164
114	Évolution des voltammogrammes après 72h heures d'incubation à 37°C d'un mélange de la désoxyguanosine et du pesticide somed (5mM) et celui d'une désoxyguanosine (1mM) avant 72h obtenus avec une électrode de carbone vitreux dans un tampon phosphate de pH= 7.2 à une vitesse de balayage de 100mV/s	164

115	Évolution des voltammogrammes après 72h heures d'incubation à 37°C d'un mélange de la désoxycytidine et du pesticide somed (5mM) et celui d'une désoxycytidine (1mM) avant 72h obtenus avec une électrode de carbone vitreux dans un tampon phosphate de pH= 7.2 à une vitesse de balayage de 100mV/s	165
116	Chromatogramme d'HPLC d'un mélange réactionnel de pesticide somed avec la thymidine après 72h d'incubation sous agitation à 37°C	112
117	Superposition des chromatogrammes du mélange réactionnel entre thymidine et le pesticide somed après 72h (1) et de la thymidine (2)	112
118	Chromatogramme d'HPLC d'un mélange réactionnel de pesticide somed avec la désoxyadénosine après 72h d'incubation sous agitation à 37°C	165
119	Superposition des chromatogrammes du mélange réactionnel somed-désoxyadénosine après 72h d'incubation (1) et de la désoxyadénosine (2)	165
120	Chromatogramme d'HPLC d'un mélange réactionnel de pesticide somed avec la désoxyguanosine après 72h d'incubation sous agitation à 37°C	166
121	Superposition des chromatogrammes du mélange réactionnel somed-désoxyguanosine après 72h d'incubation (1) et de la désoxyguanosine (2)	166
122	Chromatogramme d'HPLC d'un mélange réactionnel de pesticide somed avec la désoxycytidine après 72h d'incubation sous agitation à 37°C	166
123	Superposition des chromatogrammes du mélange réactionnel somed-désoxycytidine après 72h d'incubation (1) et de la désoxycytidine (2)	167
124	Évolution des voltammogrammes après 72h heures d'incubation à 37°C d'un mélange de la thymidine et du pesticide vapcor (5mM) et celui d'une désoxyadénosine (1mM) avant 72h obtenus avec une électrode de carbone vitreux dans un tampon phosphate de pH= 7.2 à une vitesse de balayage de 100mV/s	115
125	Évolution des voltammogrammes après 72h heures d'incubation à 37°C d'un mélange de la désoxyadénosine et du pesticide vapcor (5mM) et celui d'une désoxyadénosine (1mM) avant 72h obtenus avec une électrode de carbone vitreux dans un tampon phosphate de pH= 7.2 à une vitesse de balayage de 100mV/s	168
126	Évolution des voltammogrammes après 72h heures d'incubation à 37°C d'un mélange de la désoxyguanosine et du pesticide vapcor (5mM) et celui d'une désoxyguanosine (1mM) avant 72h obtenus avec une électrode de carbone vitreux dans un tampon phosphate de pH= 7.2 à une vitesse de balayage de 100mV/s	168
127	Évolution des voltammogrammes après 72h heures d'incubation à 37°C d'un mélange de la désoxycytidine et du pesticide vapcor (5mM) et celui d'une désoxycytidine (1mM) avant 72h obtenus avec une électrode de	169

	carbone vitreux dans un tampon phosphate de pH= 7.2 à une vitesse de balayage de 100mV/s	
128	Chromatogramme d'HPLC d'un mélange réactionnel de pesticide vapcor avec la thymidine après 72h d'incubation sous agitation à 37°C	117
129	Superposition des chromatogrammes du mélange réactionnel entre thymidine et le pesticide vapcor après 72h (1) et de la thymidine (2)	117
130	Chromatogramme d'HPLC d'un mélange réactionnel de pesticide vapcor avec la désoxyadénosine après 72h d'incubation sous agitation à 37°C	169
131	Superposition des chromatogrammes du mélange réactionnel vapcor-désoxyadénosine après 72h d'incubation (1) et de la désoxyadénosine (2)	169
132	Chromatogramme d'HPLC d'un mélange réactionnel de pesticide vapcor avec la désoxyguanosine après 72h d'incubation sous agitation à 37°C	170
133	Superposition des chromatogrammes du mélange réactionnel vapcor-désoxyguanosine après 72h d'incubation (1) et de la désoxyguanosine (2)	170
134	Chromatogramme d'HPLC d'un mélange réactionnel de pesticide vapcor avec la désoxycytidine après 72h d'incubation sous agitation à 37°C	170
135	Superposition des chromatogrammes du mélange réactionnel vapcor-désoxycytidine après 72h d'incubation (1) et de la désoxycytidine (2)	171
136	Évolution des voltammogrammes après 72h heures d'incubation à 37°C d'un mélange de la thymidine et du pesticide tiodanate (5mM) et celui d'une thymidine (1mM) avant 72h d'incubation obtenus avec une électrode de carbone vitreux dans un tampon phosphate de pH= 7.2 à une vitesse de balayage de 100mV/s	119
137	Évolution des voltammogrammes après 72h heures d'incubation à 37°C d'un mélange de la désoxyadénosine et du pesticide tiodanate (5mM) et celui d'une désoxyadénosine (1mM) avant 72h obtenus avec une électrode de carbone vitreux dans un tampon phosphate de pH= 7.2 à une vitesse de balayage de 100mV/s	172
138	Évolution des voltammogrammes après 72h heures d'incubation à 37°C d'un mélange de la désoxyguanosine et du pesticide tiodanate(5mM) et celui d'une désoxyguanosine (1mM) avant 72h obtenus avec une électrode de carbone vitreux dans un tampon phosphate de pH= 7.2 à une vitesse de balayage de 100mV/s	172
139	Évolution des voltammogrammes après 72h heures d'incubation à 37°C d'un mélange de la désoxycytidine et du pesticide tiodanate (5mM) et celui d'une désoxycytidine (1mM) avant 72h obtenus avec une électrode de carbone vitreux dans un tampon phosphate de pH= 7.2 à une vitesse de balayage de 100mV/s	173

140	Chromatogramme d'HPLC d'un mélange réactionnel de pesticide tiodanate avec la thymidine après 72h d'incubation sous agitation à 37°C	121
141	Superposition des chromatogrammes du mélange réactionnel entre la thymidine et le pesticide tiodanate après 72h (1) et de la thymidine (2)	173
142	Chromatogramme d'HPLC d'un mélange réactionnel de pesticide tiodanate avec la désoxyadénosine après 72h d'incubation sous agitation à 37°C	173
143	Superposition des chromatogrammes du mélange réactionnel tiodanate-désoxyadénosine après 72h d'incubation (1) et de la désoxyadénosine (2)	173
144	Chromatogramme d'HPLC d'un mélange réactionnel de pesticide tiodanate avec la desoxyguanosine après 72h d'incubation sous agitation à 37°C	174
145	Superposition des chromatogrammes du mélange réactionnel tiodanate-désoxyguanosine après 72h d'incubation (1) et de la désoxyguanosine (2)	174
146	Chromatogramme d'HPLC d'un mélange réactionnel de pesticide tiodanate avec la désoxycytidine après 72h d'incubation sous agitation à 37°C	174
147	Superposition des chromatogrammes du mélange réactionnel tiodanate-desoxycytidine après 72h d'incubation (1) et de la désoxycytidine (2)	175

Liste des tableaux

N°	Titre	Page
I	Principales familles d'insecticides, de fongicides et d'herbicides	08
II	Principales associations mises en évidence entre santé et expositions chronique à des pesticides selon la revue de la littérature d'ALVANAJA	13
III	Caractéristiques et résultats des principales méta-analyses menées sur les liens éventuels entre exposition aux pesticides et santé humaine	14
IV	Catégories de menace présentée par un produit selon l'OMS	16
V	Groupes de classification des cancérigènes par le CIRC	17
VI	Classes de toxicité établies par le PAN	17
VII	Différentes lésions de l'ADN	20
VIII	Pesticides couramment utilisés par les agriculteurs dans la région d'EL-Oued	33
IX	Description des pesticides les plus utilisés dans la région d'El-Oued	145
X	Densités de courant des pics anodiques pour la thymidine au début de la réaction et après 72 heures d'incubation à 37°C dans un tampon phosphate à pH = 7.2 avec le pesticide abaméctine	47
XI	Densités de courant des pics anodiques pour la désoxyadénosine au début de la réaction et après 72 heures d'incubation à 37°C dans un tampon phosphate à pH = 7.2 avec le pesticide abaméctine	49
XII	Densités de courant des pics anodiques pour la désoxyguanosine au début de la réaction et a après 72 heures d'incubation à 37°C dans un tampon phosphate à pH = 7.2 avec le pesticide abaméctine.	50
XIII	Densités de courant des pics anodiques pour la désoxycytidine au début de la réaction et a après 72 heures d'incubation à 37°C dans un tampon phosphate à pH = 7.2 avec le pesticide abaméctine.	52
XIV	Temps de rétention de chaque nucléoside	53
XV	Composés (adduit formé et la thymidine) et leurs temps de rétention	54
XVI	Composés (adduit formé et la désoxyadénosine) et leurs temps de rétention	56
XVII	Composés (adduit formé et la désoxyguanosine) et leur temps de rétention	57
VIII	Composés (adduit formé et la désoxycytidine) et leur temps de rétention	58

XIX	Densités de courant des pics anodiques pour la thymidine au début de la réaction et a après 72 heures d'incubation à 37°C dans un tampon phosphate à pH = 7.2 avec le pesticide dicofol	60
XX	Densités de courant des pics anodiques pour la désoxyadénosine au début de la réaction et a après 72 heures d'incubation à 37°C dans un tampon phosphate à pH = 7.2 avec le pesticide dicofol.	61
XXI	Densités de courant des pics anodiques pour la désoxyguanosine au début de la réaction et a après 72 heures d'incubation à 37°C dans un tampon phosphate à pH = 7.2 avec le pesticide dicofol.	62
XXII	Densités de courant des pics anodiques pour la désoxycytidine au début de la réaction et a après 72 heures d'incubation à 37°C dans un tampon phosphate à pH = 7.2 avec le pesticide dicofol.	63
XXIII	Composés (adduit formé et la thymidine) et leurs temps de rétention	65
XXIV	Composés (adduit formé et la désoxyadénosine) et leurs temps de rétention	66
XXV	Composés (adduit formé et la désoxyguanosine) et leurs temps de rétention	67
XXVI	Composés (adduit formé et la désoxycytidine) et leurs temps de rétention	68
XXVII	Densités de courant des pics anodiques pour la thymidine au début de la réaction et a après 72 heures d'incubation à 37°C dans un tampon phosphate à pH = 7.2 avec le pesticide cyperméthrine.	70
XXVIII	Densités de courant des pics anodiques pour la désoxyadénosine au début de la réaction et a après 72 heures d'incubation à 37°C dans un tampon phosphate à pH = 7.2 avec le pesticide cyperméthrine	71
XXIX	Densités de courant des pics anodiques pour la dG au début de la réaction et a après 72 heures d'incubation à 37°C dans un tampon phosphate à pH = 7.2 avec le pesticide cyperméthrine	72
XXX	Densités de courant des pics anodiques pour la désoxycytidine au début de la réaction et a après 72 heures d'incubation à 37°C dans un tampon phosphate à pH = 7.2 avec le pesticide cyperméthrine	73
XXXI	Composés (adduit formé et la thymidine) et leurs temps de rétention	74
XXXII	Composés (adduit formé et la désoxyadénosine) et leurs temps de rétention	75
XXXIII	Composés (adduit formé et la désoxyguanosine) et leurs temps de rétention	76
XXXIV	Composés (adduit formé et la désoxycytidine) et leurs temps de rétention	77

XXXV	Densités de courant des pics anodiques pour la thymidine au début de la réaction et a après 72 heures d'incubation à 37°C dans un tampon phosphate à pH = 7.2 avec le pesticide filex.	79
XXXVI	Densités de courant des pics anodiques pour la dA au début de la réaction et a après 72 heures d'incubation à 37°C dans un tampon phosphate à pH = 7.2 avec le pesticide filex.	80
XXXVII	Densités de courant des pics anodiques pour la dG au début de la réaction et a après 72 heures d'incubation à 37°C dans un tampon phosphate à pH = 7.2 avec le pesticide filex.	81
XXXVIII	Densités de courant des pics anodiques pour la désoxycytidine au début de la réaction et a après 72 heures d'incubation à 37°C dans un tampon phosphate à pH = 7.2 avec le pesticide filex.	81
XXXVIII	Composés (adduit formé et la thymidine) et leurs temps de rétention	83
XXXIX	Composés (adduit formé et la désoxyadénosine) et leurs temps de rétention	84
XL	Composés (adduit formé et la désoxyguanosine) et leurs temps de rétention	85
XLI	Composés (adduit formé et la désoxycytidine) et leurs temps de rétention	86
XLII	Densités de courant des pics anodiques pour la thymidine au début de la réaction et a après 72 heures d'incubation à 37°C dans un tampon phosphate à pH = 7.2 avec le pesticide foliette.	88
XLIII	Densités de courant des pics anodiques pour la désoxyadénosine au début de la réaction et a après 72 heures d'incubation à 37°C dans un tampon phosphate à pH = 7.2 avec le pesticide foliette.	88
XLIV	Densités de courant des pics anodiques pour la désoxyguanosine au début de la réaction et a après 72 heures d'incubation à 37°C dans un tampon phosphate à pH = 7.2 avec le pesticide foliette.	88
XLV	Densités de courant des pics anodiques pour la désoxycytidine au début de la réaction et a après 72 heures d'incubation à 37°C dans un tampon phosphate à pH = 7.2 avec le pesticide foliette.	89
XLVI	Composés et leurs temps de rétention	90
XLVII	Temps de rétention de chaque composé	90
XLVIII	Densités de courant des pics anodiques pour la thymidine au début de la réaction et a après 72 heures d'incubation à 37°C dans un tampon phosphate à pH = 7.2 avec le pesticide himexate.	92
XLIX	Densités de courant des pics anodiques pour la désoxyadénosine au début de la réaction et a après 72 heures d'incubation à 37°C dans un tampon phosphate à pH = 7.2 avec le pesticide himexate.	93

L	Densités de courant des pics anodiques pour la désoxyguanosine au début de la réaction et a après 72 heures d'incubation à 37°C dans un tampon phosphate à pH = 7.2 avec le pesticide himexate.	93
LI	Densités de courant des pics anodiques pour la désoxycytidine au début de la réaction et a après 72 heures d'incubation à 37°C dans un tampon phosphate à pH = 7.2 avec le pesticide himexate.	94
LII	Composés (adduit formé et la thymidine) et leurs temps de rétention	95
LIII	Composés (adduit formé et la désoxyadénosine) et leurs temps de rétention	97
LIV	Composés (adduit formé et la désoxyguanosine) et leurs temps de rétention	98
L V	Composés (adduit formé et la désoxycytidine) et leurs temps de rétention	99
LVI	Densités de courant des pics anodiques pour la thymidine au début de la réaction et a après 72 heures d'incubation à 37°C dans un tampon phosphate à pH = 7.2 avec le pesticide kalach.	100
LVII	Densités de courant des pics anodiques pour la désoxyadénosine au début de la réaction et a après 72 heures d'incubation à 37°C dans un tampon phosphate à pH = 7.2 avec le pesticide kalach.	101
LVIII	Densités de courant des pics anodiques pour la désoxyguanosine au début de la réaction et a après 72 heures d'incubation à 37°C dans un tampon phosphate à pH = 7.2 avec le pesticide kalach.	101
LIX	Densités de courant des pics anodiques pour la désoxycytidine au début de la réaction et a après 72 heures d'incubation à 37°C dans un tampon phosphate à pH = 7.2 avec le pesticide kalach.	101
LX	Composés (adduit formé et dT) et leurs temps de rétention	103
LXI	Temps de rétention de chaque composé	103
LXII	Densités de courant des pics anodiques pour la thymidine au début de la réaction et a après 72 heures d'incubation à 37°C dans un tampon phosphate à pH = 7.2 avec le pesticide méthomyl.	105
LXIII	Densités de courant des pics anodiques pour la désoxyadénosine au début de la réaction et a après 72 heures d'incubation à 37°C dans un tampon phosphate à pH = 7.2 avec le pesticide méthomyl.	105
LXIV	Densités de courant des pics anodiques pour la désoxyguanosine au début de la réaction et a après 72 heures d'incubation à 37°C dans un tampon phosphate à pH = 7.2 avec le pesticide méthomyl.	106
LXV	Densités de courant des pics anodiques pour la désoxycytidine au début de la réaction et a après 72 heures d'incubation à 37°C dans un tampon phosphate à pH = 7.2 avec le pesticide méthomyl.	106

LXVI	Composés (adduit et dT) et leurs temps de rétention	108
XVII	Temps de rétention de chaque composé	108
LXVIII	Densités de courant des pics anodiques pour la thymidine au début de la réaction et a après 72 heures d'incubation à 37°C dans un tampon phosphate à pH = 7.2 avec le pesticide somed.	110
LXIX	Densités de courant des pics anodiques pour la désoxyadénosine au début de la réaction et a après 72 heures d'incubation à 37°C dans un tampon phosphate à pH = 7.2 avec le pesticide somed.	101
LXX	Densités de courant des pics anodiques pour la désoxyguanosine au début de la réaction et a après 72 heures d'incubation à 37°C dans un tampon phosphate à pH = 7.2 avec le pesticide somed.	111
LXXI	Densités de courant des pics anodiques pour la désoxycytidine au début de la réaction et a après 72 heures d'incubation à 37°C dans un tampon phosphate à pH = 7.2 avec le pesticide somed.	112
LXXII	Composés (adduit et dT) et leurs temps de rétention	113
LXXIII	Temps de rétention de chaque composé	113
LXXIV	Densités de courant des pics anodiques pour la thymidine au début de la réaction et a après 72 heures d'incubation à 37°C dans un tampon phosphate à pH = 7.2 avec le pesticide vapcor.	115
LXXV	Densités de courant des pics anodiques pour la désoxyadénosine au début de la réaction et a après 72 heures d'incubation à 37°C dans un tampon phosphate à pH = 7.2 avec le pesticide vapcor.	115
LXXVI	Densités de courant des pics anodiques pour la désoxyguanosine au début de la réaction et a après 72 heures d'incubation à 37°C dans un tampon phosphate à pH = 7.2 avec le pesticide vapcor.	116
LXXVII	Densités de courant des pics anodiques pour la désoxycytidine au début de la réaction et a après 72 heures d'incubation à 37°C dans un tampon phosphate à pH = 7.2 avec le pesticide vapcor.	116
LXXVIII	Composés (adduit formé et dT) et leurs temps de rétention	117
LXXIX	Temps de rétention de chaque composé	118
LXXX	Densités de courant des pics anodiques pour la thymidine au début de la réaction et a après 72 heures d'incubation à 37°C dans un tampon phosphate à pH = 7.2 avec le pesticide tiodanate.	119
LXXXI	Densités de courant des pics anodiques pour la désoxyadénosine au début de la réaction et a après 72 heures d'incubation à 37°C dans un tampon phosphate à pH = 7.2 avec le pesticide tiodanate.	120
LXXXII	Densités de courant des pics anodiques pour la désoxyguanosine au début de la réaction et a après 72 heures d'incubation à 37°C dans un tampon phosphate à pH = 7.2 avec le pesticide tiodanate.	120

LXXXIII	Densités de courant des pics anodiques pour la désoxycytidine au début de la réaction et a après 72 heures d'incubation à 37°C dans un tampon phosphate à pH = 7.2 avec le pesticide tiodanate.	121
LXXXIV	Composés et chaque temps de rétention	122
LXXXV	Temps de rétention de chaque composé	122

Liste des annexes

N°	Titre	Page
01	Description des pesticides les plus utilisés dans la région d'El-Oued	145
02	Etude électrochimique et chromatographique du foliette	150
03	Etude électrochimique et chromatographique du kalach	154
04	Etude électrochimique et chromatographique du méthomyl	158
05	Etude électrochimique et chromatographique du somed	162
06	Etude électrochimique et chromatographique du vapcor	166
07	Etude électrochimique et chromatographique du tiodanate	170

Liste des photos

N°	Photo	Page
01	Les électrodes	38
02	Le dispositif expérimental pour les mesures à potentiel contrôlé voltampérogramme	38

Sommaire

Sommaire

Introduction	01
Synthèse bibliographique	
I.1. Aperçu général sur les pesticides	5
I.1.1. Définition	5
I.1.2. Classification	6
I.1.2.1. Classification des pesticides selon la cible biologique	6
I.1.2.2. Classification des pesticides selon la nature chimique	7
I.1.2.3. Classification selon l'usage	8
I.1.3. Pesticides et environnement	9
I.1.4. Influence des pesticides de l'environnement sur les fonctions physiopathologiques	10
I.1.5. Pesticides et cancers	11
I.1.6. Classification des pesticides doué d'un pouvoir cancérrogènes	16
II.1. Adduits à ADN	18
II.1.1. ADN	18
Matériels et méthodes	
II.1. Principe d'étude	31
II.2. Matériels d'étude	32
II.2.1. Réactifs chimiques et appareillage	32
II.3. Méthodes d'étude	34
II.3.1. Méthodes de détection des adduits	34
II.3.1.1. Méthode électrochimique	35
II.3.1.2. Méthode chromatographique	40
II.3.2. Evaluation de risque mutagène et/ou cancérrogène des pesticides	42
II.3.2.1. Évaluation de risque mutagène et/ou cancérrogène des pesticides en utilisant la voltammétrie cyclique	42
II.3.2.2. Évaluation de risque mutagène et/ou cancérrogène des pesticides en utilisant la méthode chromatographique (HPLC)	44
Résultats et discussion	
III.1. Evaluation de risque mutagène et/ou cancérrogène des pesticides	46
III.1.1. Evaluation du risque mutagène et/ou cancérrogène de l'abaméctine	46
III.1.1.1. Etude électrochimique de l'abaméctine	46
III.1.1.2. Etude chromatographique de l'abaméctine	52
III.1.2. Evaluation du risque mutagène et/ou cancérrogène du dicofol	58
III.1.2.1. Etude électrochimique du dicofol	58

III.1.2.2.	Etude chromatographique du dicofol	64
III.1.3.	Evaluation du risque mutagène et/ou cancérogène du cyperméthrine	69
III.1.3.1.	Etude électrochimique du cyperméthrine	69
III.1.3.2.	Etude chromatographique du cyperméthrine	73
III.1.4.	Evaluation du risque mutagène et/ou cancérogène du filex	78
III.1.4.1.	Etude électrochimique du filex	78
III.1.4.2.	Etude chromatographique du filex	82
III.1.5.	Evaluation du risque mutagène et/ou cancérogène du foliette	86
III.1.5.1.	Etude électrochimique du foliette	86
III.1.5.2.	Etude chromatographique du foliette	88
III.1.6.	Evaluation du risque mutagène et/ou cancérogène du himexate	90
III.1.6.1.	Etude électrochimique du himexate	90
III.1.6.2.	Etude chromatographique de l'himexate	94
III.1.7.	Evaluation du risque mutagène et/ou cancérogène du kalach	98
III.1.7.1.	Etude électrochimique du kalach	98
III.1.7.2.	Etude chromatographique du kalach	100
III.1.8.	Évaluation de risque mutagène et/ou cancérogène du méthomyl	102
III.1.8.1.	Etude électrochimique du méthomyl	102
III.1.8.2.	Etude chromatographique du méthomyl	105
III.1.9.	Evaluation du risque mutagène et/ou cancérogène de somed	108
III.1.9.1.	Etude électrochimique du somed	108
III.1.9.2.	Etude chromatographique du somed	110
III.1.10.	Evaluation du risque mutagène et/ou cancérogène du vapcor	112
III.1.10.1.	Etude électrochimique du vapcor	112
III.1.10.2.	Etude chromatographique du vapcor	114
III.1.11.	Evaluation du risque mutagène et/ou cancérogène du tiodanate	116
III.1.11.1.	Etude électrochimique du tiodanate	116
III.1.11.2.	Etude chromatographique du tiodanate	119
	Conclusion	125
	Références bibliographiques	128
	Annexes	145
	Résumés	175

Introduction

Les cancers, leur incidence et les décès qui y sont liés, restent une préoccupation d'actualité. Les premiers rapports d'associations entre le risque de cancer et certaines professions sont apparus au 18^{ème} siècle (cancer du scrotum chez les ramoneurs) (POTT, 1775) et au 19^{ème} siècle (cancer de la vessie chez les ouvriers exposés aux colorants) (RHEN, 1895). Cependant, la majorité des études établissant un lien entre un risque accru de cancer et un environnement de travail particulier n'ont été publiées qu'entre 1950 et 1975, peu de cancérogènes professionnels ont été identifiés ces 25 dernières années (MONSON, 1996).

Les facteurs environnementaux au sens large sont impliqués dans le développement de la majorité des cancers chez l'Homme. Au regard d'une telle quantité de facteurs environnementaux, comme le tabagisme actif, la consommation d'alcool, l'exposition solaire et le régime alimentaire (TOMATIS *et al.*, 1990). Les individus exercent un certain contrôle sur leur niveau d'exposition. Dans le présent contexte, la 'pollution environnementale' concerne un sous-ensemble spécifique de facteurs environnementaux cancérogènes, à savoir les polluants de l'air, de l'eau et du sol. Une caractéristique de ces polluants réside dans l'absence de contrôle des individus sur leur niveau d'exposition. Parmi les polluants cancérogènes pour lesquels on dispose d'un grand nombre d'informations, on trouve les pesticides (DOLL et PETO., 1981).

L'utilisation des pesticides soulève deux grandes questions. Quel est l'intérêt d'utiliser des pesticides ? Quels sont les problèmes liés à leur utilisation ? L'utilisation répandue des pesticides laisse penser qu'il existe quelques intérêts à leur usage. En effet, les pesticides sont utilisés dans une grande variété d'applications (GAUTIER, 2008). Ces produits sont essentiellement utilisés pour protéger les cultures et assurer une certaine qualité de la production végétale. Lorsqu'ils se retrouvent dans des compartiments environnementaux, ils sont dits « contaminants » et posent de graves problèmes écotoxicologiques. Ils ont été détectés dans la nourriture, l'eau, les maisons, les écoles, les lieux de travail, les pelouses et les jardins (WEISS *et al.*, 2004).

Principalement destinés à l'agriculture, ces xénobiotiques restent indispensables pour l'agriculture moderne, De nos jours, les pesticides sont utilisés à travers le monde, y compris l'Algérie, dans le domaine agricole pour lutter principalement les insectes (insecticides), les rongeurs (raticides), les champignons (fongicides), et les plantes adventices (herbicides) (DON et PEMBERTON, 1981 ; MARLIERE, 2000 ; TADEO *et al.*, 2008).

La surface agricole utile (SAU) en Algérie est d'environ 8,2 millions hectares dont presque la moitié est habituellement mise en jachère. Les cultures herbacées couvrent 3,8

millions d'hectares (ABDELGUERFI et ZEGHIDA, 2005). La politique agricole algérienne favorise l'intensification de la production agricole, ce qui consiste à améliorer des systèmes de cultures en fonction des zones agroécologiques du pays et à encourager la réduction de la jachère. L'intensification de la production agricole est très souvent accompagnée par l'augmentation de l'utilisation de certains engrais et pesticides afin d'améliorer la quantité et la qualité de la production végétale (BOUSEBA, 2011). Leur immense succès dans les applications agricoles afin d'optimiser la productivité des denrées, a entraîné une étendue rapide de leur production et utilisation. Mais, vu leurs propriétés toxicologiques, ubiquité, persistance, présence et concentration dans la chaîne alimentaire, ils constituent un véritable danger, et sont actuellement considérés parmi les principaux polluants environnementaux. À l'origine de résidus toxiques dans l'air, le sol et l'eau, leur utilisation massive dans les secteurs agricole, industriel et médical constitue donc une réelle menace mondiale (URBAN et COOK, 1986 ; RAKITSKY *et al.*, 2000 ; MCCARROLL *et al.*, 2002 ; PEREG *et al.*, 2002 ; SANDERSON *et al.*, 2002 ; PERERA *et al.*, 2005 ; WATANABE- AKANUMA *et al.*, 2005).

Des études (principalement américaines) se sont plus intéressées à la proximité entre habitations et cultures et la survenue de certains cancers. Une étude dans le Sud-Ouest de la France s'est également intéressée aux liens entre pesticides et tumeur du cerveau (PROVOST, 2007). Mais aucune étude épidémiologique concernant le risque de cancer causé par les pesticides utilisés en agriculture n'a été mené au niveau national.

L'analyse du lien entre une exposition à des pesticides et la survenue d'une pathologie est complexe et difficile à mettre en œuvre. Les nombreuses molécules pesticides sont très différentes, très utilisées, de caractéristiques physico-chimiques très variées et de toxicités très diverses. L'exposition aux pesticides peut être de nature très variée : professionnelle ou non ; conduisant à une contamination par diverses voies (digestive, respiratoire, cutanée, muqueuse) ; associant ou non des pesticides, susceptibles de présenter alors des effets synergiques. L'analyse cellulaire du mode d'action des pesticides ne permet pas de prévoir la réponse de l'organisme humain à une contamination. La relation entre un pesticide et son effet chronique sur la santé humaine est donc très difficile à établir mais, compte tenu de leur mode d'action et de leur toxicité, certains pesticides peuvent constituer une menace pour la santé humaine (CHUBILLEAU *et al.*, 2011).

Certains pesticides sont capables d'interagir avec les structures cellulaires directement ou après transformation par les enzymes du métabolisme, et de former une liaison covalente avec les bases de l'ADN donnant des adduits à l'ADN, biomarqueurs de génotoxicité. (PFOHL-LESZKOWICZ, 2008).

Face à ce constat, la présente étude cherche à évaluer *in vitro* le risque mutagène et/ou cancérigène de quelques pesticides les plus utilisées par les agriculteurs dans la région d'EL-Oued à l'aide d'un système expérimental basées sur la formation des adduits. Cette évaluation est basée sur l'utilisation d'une nouvelle méthode qui est la méthode électrochimique appuyé par une méthode chromatographique.

Cette étude est structurée en 3 parties. La première partie de ce travail, porte sur quelques connaissances bibliographiques concernant les pesticides ainsi que les adduits de l'ADN. La seconde partie, la méthodologie de travail, elle cite les différentes méthodes d'évaluation des pesticides grâce à une méthode classique, celle de la méthode chromatographique et une nouvelle méthode qui est la méthode électrochimique en utilisant la technique de la voltampérométrie cyclique. La troisième partie regroupe les résultats et la discussion. Elle porte sur l'évaluation de risque mutagène et /ou cancérigène des pesticides étudiés. Une conclusion et des perspectives qui sont un ensemble de réflexions, achèvent ce travail.

Chapitre I

Synthèse bibliographique

I.1. Aperçu général sur les pesticides

La deuxième moitié du XX^{ème} siècle a été marquée par une intensification et une modernisation de l'agriculture qui ont abouti à une utilisation massive des pesticides afin d'obtenir un résultat rapide, avec un maximum d'efficacité. Les conséquences visibles de cette évolution se sont aussi accompagnées d'une contamination par ces molécules toxiques et des effets sur la santé de l'homme et l'environnement (AUBERTOT *et al.*, 2005).

I.1.1. Définition

Le terme « pesticide » est une appellation générique pour toutes les substances "molécules" ou produits "formulations" éliminant les organismes nuisibles, qu'ils soient utilisés dans le secteur agricole ou pour d'autres applications (INRA, 2006 ; ACTA, 2005).

Les pesticides à usage agricole peuvent être désignés de différentes façons :

- produits phytosanitaires pour les firmes qui les fabriquent et les vendent,
- produits phytopharmaceutiques pour la réglementation européenne
- et produits agropharmaceutiques pour les scientifiques agronomes.

Il est important de rappeler deux définitions. Tout d'abord le terme de « produits phytopharmaceutiques » (directive 91/414/CEE) désigne « les substances actives contenant une ou plusieurs substances actives qui sont présentées sous la forme dans laquelle elles sont livrées à l'utilisateur et qui sont destinées à :

- protéger les végétaux ou produits végétaux contre tous les organismes nuisibles où à prévenir leur action.
- exercer une action sur les processus vitaux des végétaux, pour autant qu'il ne s'agisse pas de substances nutritives,
- assurer la conservation des végétaux, pour autant que ces substances ou ces produits ne fassent pas l'objet de dispositions particulières du Conseil de la Commission concernant les agents conservateurs,
- détruire les végétaux indésirables
- détruire les parties des végétaux, freiner ou prévenir une croissance indésirable des végétaux.

Le terme de « produits biocides » (directive 98/8/CEE) désigne « les substances actives et les préparations contenant une ou plusieurs substances actives qui sont présentées sous la forme dans laquelle elles sont livrées à l'utilisateur et qui sont destinées à détruire, repousser ou rendre inoffensifs les organismes nuisibles, à en prévenir l'action ou à les combattre de toute autre manière, par une action chimique ou biologique ». Ne sont pas concernés par cette

définition, les produits spécifiques pour la protection des plantes ou produits végétaux quelle que soit l'application.

I.1.2. Classification

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 générale, ils peuvent être classés en fonction de la nature de l'espèce à lutter mais aussi en fonction de la nature chimique de la principale substance active qui les compose (MERHI, 2008).

Les produits phytosanitaires sont indispensables à la production agricole. Il en existe une grande variété. Ils regroupent plus de 900 matières actives qui rentrent dans plus de 8800 spécialités commerciales. De plus, les variétés et les quantités utilisées diffèrent en fonction du pays où ils sont utilisés. Néanmoins, les systèmes de classification sont universels (ELMRABET et CHARLET, 2008), mais les deux systèmes de classification les plus utilisés sont le groupe chimique auquel le pesticide appartient ou le parasite sur lequel il agit, il s'ajoute à ces deux, la classification en fonction de leur usage (DJEFFAL, 2013).

I.1.2.1. Classification des pesticides selon la cible biologique

Le premier critère de classification repose sur le type de parasites à contrôler. Il existe principalement trois grandes catégories qui sont : les herbicides, les fongicides et les insecticides.

Les herbicides représentent les pesticides les plus utilisés dans le monde toutes cultures confondues.

Ils sont destinés à éliminer les végétaux rentrant en concurrence avec les plantes à protéger en ralentissant leur croissance. Les herbicides possèdent différents modes d'actions sur les plantes :

Les fongicides permettent quant à eux de combattre la prolifération des maladies des plantes provoquées par des champignons ou encore des bactéries.

Les insecticides sont utilisés pour la protection des plantes contre les insectes. Ils interviennent en les éliminant ou en empêchant leur reproduction.

En plus des trois grandes familles de pesticides mentionnées ci-dessus, différentes familles peuvent être citées comme par exemple :

- les acaricides, contre les acariens.
- les némantocides, contre les vers du groupe des nématodes.
- les rodenticides, contre les rongeurs.
- les taupicides, contre les taupes.
- les molluscicides, contre les limaces et escargots.
- les corvicides et corvifuges, contre les corbeaux et les autres oiseaux ravageurs de culture (BAZZI, 2010).

I.1.2.2. Classification des pesticides selon la nature chimique

Le deuxième système de classification tient compte de la nature chimique de la substance active majoritaire qui compose les produits phytosanitaires. Les principaux groupes chimiques sont : les pesticides inorganiques, les pesticides organo-métalliques, et les pesticides organiques.

I.1.2.2.1. Pesticides inorganiques

Ils sont peu nombreux mais certains sont utilisés en très grande quantité comme le soufre ou le cuivre. Ce sont des pesticides très anciens dont l'emploi est apparu bien avant la chimie organique de synthèse. De cette époque ne subsistent aujourd'hui aucun insecticide, un seul herbicide employé en tant que désherbant total (chlorate de sodium) et quelques fongicides à base de soufre et cuivre comme la bouillie bordelaise ($[\text{Cu}(\text{OH})_2]_x, \text{CaSO}_4$) (FILLATRE, 2011).

I.1.2.2.2. Pesticides organo-métalliques

Ce sont des fongicides dont la molécule est constituée par un complexe fait d'un métal comme le zinc ou le manganèse et d'un anion organique dithiocarbamate (exemple : mancozèbe avec le zinc, manèbe avec le manganèse) (FILLATRE, 2011).

I.1.2.2.3. Pesticides organiques

Ils sont très nombreux et appartiennent à diverses familles chimiques (TOMLIN, 2006). Il existe actuellement plus de 80 familles ou classes chimiques dont les plus connues sont : les organochlorés, les organophosphorés, les carbamates, les pyréthrinoides, les triazines, les enzimidazoles et d'autres groupes (tels que le dérivé dipiridiniques, organe mercuriale, organocincades, fenoxiacétiques, pyréthrines et les dérivés triaziniques) (BAZZI,

2010).

Les principales familles des insecticides, herbicides et des fongicides sont groupées dans le tableau 1.

Tableau I- Principales familles d'insecticides, de fongicides et d'herbicides
(ELBAKOURI, 2006)

Insecticides	Herbicides	Fongicides
Minéraux		
Soufre Composés fluorés Dérivés de mercure Dérivés de Sélénium Composés à base de silice Quartz, magnésie Huiles de pétrole	Sels de NH ₄ , de Ca, de Fe de Mg, K, Na Sous forme de sulfates, de nitrates Chlorures, chlorates....	Sels de cuivre A base de soufre Composés arsenicaux Huiles minérales
Organiques		
Organochlorés Organophosphorés Carbamates	Phytohormones ; Dérivés de l'urée Carbamates ; Triazines et diazines ; Dérivés de pyrimidines ;Dérivés des dicarbosimides ; Dérivés de l'oxyquinoleine ; Dérivés des thiadiazines et thiadiazoles	Carbamates et dithiocarbamates Dérives du benzène Dérivés des quinones Amides Benzonitriles Toluidines Organophosphorés
Divers		
Pyréthrinoïdes de synthèse Produits bactériens Répulsifs	Dicamba Pichlorame Paraquat	Carboxines Chloropicrine Doguanide Formol

I.1.2.3. Classification selon l'usage

Les substances actives peuvent être aussi classées en fonction de leur usage :

- Les pesticides sont utilisés dans plusieurs domaines d'activités pour lutter contre des organismes vivants nuisibles. Il existe six catégories de pesticides selon leur destination de

traitement, à savoir : les cultures, les bâtiments d'élevage, les locaux de stockage des produits végétaux, les zones non agricoles, les bâtiments d'habitation, l'homme et les animaux.

- L'agriculture est de loin l'activité la plus consommatrice de pesticides. L'usage non agricole ne représente en effet que 12% du marché global (FILLATRE, 2011).

I.1.3. Pesticides et environnement

Les pesticides sont utilisés, non seulement dans l'agriculture, mais aussi par divers autres acteurs (industries, collectivités territoriales) ainsi qu'en usage domestique et vétérinaire. Des problèmes de résidus dans les légumes, les fruits, etc., sont aussi mis en évidence (DJEFFAL, 2013).

L'exposition aux pesticides se caractérise donc par une multiplicité des voies d'exposition, ces substances pouvant pénétrer dans l'organisme par contact cutané, par ingestion et par inhalation. La grande variété de produits rend difficile l'évaluation des expositions des populations, qu'il s'agisse de la population exposée professionnellement (agriculteurs ou manipulateurs), ou de la population générale. La figure 1 résume les possibles modes d'exposition de l'environnement et de l'homme aux pesticides (DJEFFAL, 2013).

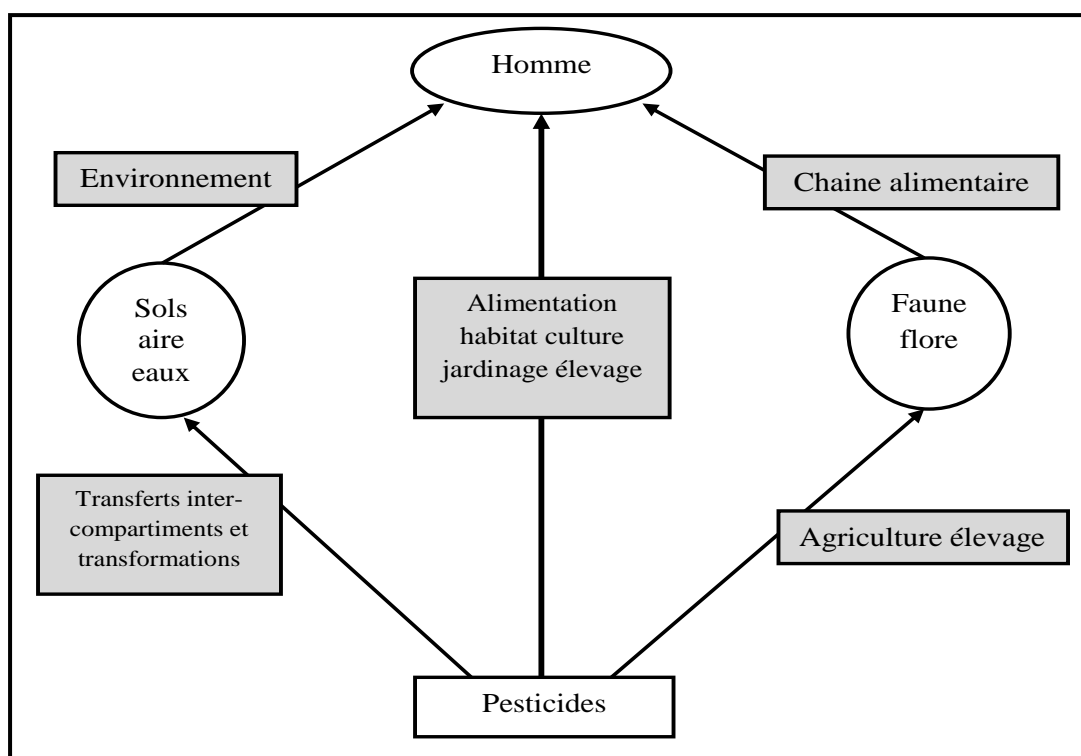


Figure 1 : Modes d'exposition de l'environnement et de l'homme aux pesticides (CPP, 2002)

I.1.3.1. 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. Les agriculteurs constituent une population particulièrement exposée qui forme un groupe sentinelle pour l'observation d'éventuels effets des pesticides. L'exposition professionnelle aux pesticides des agriculteurs est très variable et complexe selon les exploitations agricoles (CPP, 2002).

I.1.3.2. Exposition non professionnelle

L'ensemble de la population peut être exposé aux pesticides lors des usages domestiques ou d'entretien des jardins mais surtout à des résidus de ces pesticides au travers de son environnement (eau, air, particules en suspension, poussières) et de son alimentation (DJEFFAL, 2013).

Les chiffres de l'OMS indiquent que la contamination des aliments par les pesticides est la voie d'exposition de loin la plus importante. Les évaluations de risque attribuent 90% de l'exposition à l'alimentation contre 10% à l'eau (DJEFFAL, 2013).

I.1.4. Influence des pesticides de l'environnement sur les fonctions physiopathologiques

L'utilisation des pesticides fournit des avantages incontestables en augmentant la production agricole. Cependant, des résidus de pesticides peuvent être retrouvés dans les aliments et constituent un risque potentiel pour les consommateurs (LNE, 2008).

Il a été montré que les résidus de pesticides peuvent entraîner des effets néfastes sur la santé comme des troubles de la reproduction, du développement et du système nerveux (REKHA, 2005).

Les risques sanitaires humains varient avec le type de pesticides et également avec l'ampleur de l'exposition. Ces risques modérés d'une mauvaise application de pesticides incluent des maux de tête, des éruptions cutanées ou des troubles de la vision (MEYER *et al.*, 2007). Une étude menée par l'équipe de REPETTO a mis en évidence que l'exposition aux pesticides pouvait entraîner un dérèglement du système immunitaire (MEYER *et al.*, 2007). Par ailleurs, l'équipe de Meyer a montré que chez les agriculteurs, les cancers de la prostate et de l'estomac étaient plus fréquents. Certains pesticides sont d'ailleurs considérés comme étant des perturbateurs endocriniens, c'est à dire qu'ils interfèrent avec les hormones en simulant leur action. Cette simulation peut avoir des effets néfastes pour les êtres vivants (LEVARIO-

CARRILLO *et al.*, 2004).

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a estimé qu'il y a chaque année dans le monde 1 million de graves empoisonnements par les pesticides, avec quelque 220 000 décès (LNE, 2008).

Une exposition à de faibles doses pourrait donc avoir des conséquences sanitaires à long terme pour le consommateur. Une étude conduite aux Etats Unis a d'ailleurs mis en évidence la présence de résidus de pesticides dans différentes matrices : urines, sang, tissus adipeux et lait maternel.

La présence de pesticides dans le lait maternel pourrait expliquer le mauvais développement du fœtus et les malformations congénitales (SANCHEZ-PEÑA *et al.*, 2004). En outre, les pesticides et leurs produits de dégradations ont été identifiés comme agents susceptibles de nuire à la fertilité masculine et en particulier via une toxicité testiculaire (NUÑEZ *et al.*, 2005).

Par ailleurs, certains pesticides sont aujourd'hui reconnus comme étant des polluants organiques persistants. Leurs principales caractéristiques sont :

- persistance dans l'environnement,
- accumulation dans les graisses,
- dispersion dans l'environnement via les courants atmosphériques et marins,
- nocivité pour la santé.

Parmi ces pesticides, nombreux sont des insecticides tels que l'endrine, l'aldrine, la dieldrine, le chlordécone, le lindane, ou encore le chlordane (LNE, 2008).

I.1.5. Pesticides et cancers

La synthèse des études épidémiologiques analysées montre qu'il existe une présomption de lien, parfois forte, entre une exposition a des pesticides et des pathologies chez l'adulte comme certains cancers ou des maladies neurodégénératives. La large proportion d'études dans la littérature internationale menées dans un contexte nord-américain pourrait expliquer que ce sont les insecticides et les herbicides, très employés aux Etats-Unis, qui ont été le plus souvent retrouvés associés à ces pathologies (BALDI *et al.*, 2013).

Les pesticides regroupent un grand nombre de spécialités de toxicité variable pour l'homme. En effet certains produits peuvent présenter une toxicité aiguë importante mais être éliminés facilement par l'organisme, à l'inverse d'autres substances, de toxicité aiguë moindre peuvent

s'accumuler dans l'organisme et induire des effets à plus long terme. Parallèlement ces produits sont transformés en différents métabolites susceptibles d'engendrer d'autres répercussions sur l'organisme humain (ELMRABET et CHARLET, 2008).

D'une manière générale, l'OMS (THRON *et al.*, 2001) retient comme facteurs influant sur la toxicité des pesticides pour l'homme :

- la dose,
- les modalités de l'exposition,
- le degré d'absorption,
- la nature des effets de la matière active et de ses métabolites,
- l'accumulation et la persistance du produit dans l'organisme.

Ces effets toxiques du produit sont eux-mêmes liés à l'état de santé de l'individu exposé. Les mécanismes de la toxicité des pesticides ne sont véritablement connus que pour quelques molécules :

- induction enzymatique par les organochlorés,
- inhibition enzymatique par les dithiocarbamates, les organophosphorés.

Les recherches en cours envisagent d'autres modalités d'action de type immunitaire et hormonal (THRON *et al.*, 2001).

I.1.5.1. Principales associations mises en évidence entre santé et exposition chronique à des pesticides

La revue de littérature de BLAIR souligne les liens entre exposition agricole et cancer : lymphome non hodgkinien (LNH), cancer de la prostate, leucémie, cancer du pancréas, sarcome des tissus mous, cancer du poumon, cancer du sein, cancer de la peau, cancer des ovaires (BLAIR, 1995).

La revue de littérature de DICH souligne que seul un nombre limité d'études concerne le lien entre pesticides et cancer chez l'homme. Cependant, certaines associations positives sont relevées : sarcomes des tissus mous, lymphomes, LNH, leucémies (DICH, 1997).

Le tableau II résume les éléments de la revue de littérature d'ALAVANJA sur les effets sanitaires d'une exposition chronique aux pesticides. Selon cette revue de littérature, les études épidémiologiques mettent en évidence un éventuel lien entre agriculture ou exposition à des pesticides et LNH, leucémies, myélomes multiples, cancers de la prostate, du pancréas, du poumon, de l'ovaire et la maladie de Hodgkin. Les observations ne permettent pas de conclure à l'association avec les cancers suivants : foie, rein, rectum, sein, testicule, sarcomes des tissus mous, cerveau et SNC, estomac, utérus (ALAVANJA, 2004).

Tableau II- Principales associations mise en évidence entre santé et expositions chronique à des pesticides selon la revue de la littérature d'ALVANAJA (ALVANAJA, 2004)

Effets sanitaires	Force de la relation avec activité agricole ou expositions à des pesticides	Pesticides en cause
LNH	Majorité d'étude épidémiologiques montrant le lien avec activité agricole et/ou exposition à des pesticides ; la recherche du lien avec un pesticide en particulier donne des résultats d'absence de lien	Acide phénoxyacétiques Organochlorés ;Organophosphorés Carbamates ;Fumigantes Fongicides
Leucémie	Majorité d'étude épidémiologiques montrant le lien avec activité agricole et/ou exposition des pesticides ; la recherche du lien avec un pesticide en particulier donne des résultats d'absence de lien	Organochlorés Organophosphorés Carbamates
Myélome multiple	Majorité d'étude épidémiologiques montant excès de risque mais faible	Pesticide
Cancer de la prostate	Majorité d'étude épidémiologiques montant une association avec exposition aux pesticides aux activité agricole	Organochlorés ;Organophosphorés Thiocarbantes ;Triazines Fumigantes
Cancer de pancréas	Quelques études associant utilisation ou exposition ou production de pesticides mais pas de toutes	DDT Fongicides
Cancer du poumons	Associé à l'exposition aux composés arsenicaux Autres pesticides non clairement associé	Composés arsenicaux Acide phénoxyacétiques contaminants par des Acide phénoxyacétiques (Furanes, dioxines...)
Cancer de l'ovaire	Deux études CT suggèrent association avec triazines et l'étude de l'HST	Triazines
Maladie de Hodgkin	Plus de 20 d'étude épidémiologiques montrent le faible le lien mais non significatif en population agricole	DDT Acide phénoxyacétiques

I.1.5.2. Méta-analyses

Différentes méta-analyses ont notamment montré le lien entre pesticides et cancer de la prostate (BROWN, 2006) ; leucémies (VAN MAELE-FABRY, 2008) ; cancer de la lèvre (ACQUAVELLA, 1998) ; maladie de Parkinson (KAMEL, 2004 ; PRIYARDASHI, 2001 ; LE COUTEUR, 1999 ; BROWN, 2006).

Le tableau III résume les caractéristiques et les résultats de ces méta-analyses.

Tableau III- Caractéristiques et résultats des principales méta-analyses menées sur les liens éventuels entre exposition aux pesticides et santé humaine (CHUBILLEAU *et al.*, 2011)

Pathologie	Population cible	Exposition	Conclusion	Référence
Cancer	Agriculteurs	Pesticides	Association claire entre cancer de la lèvre et pesticides uniquement	ACQUAVELLA, 1998
Maladie de Parkinson	Population générale et travailleurs agricole	Pesticides	Exposition aux pesticides augmente le risque de maladie de parkinson	BROWN, 2006
Troubles neurologiques	Population générale et travailleurs agricole	Pesticides Organophosphoré	Effets neurologiques Controversés	COLOSIO, 2003
Leucémie	Agriculteurs	Activité agricole	Association suggérée entre leucémie et activité agricole	KELLER-BYRNE, 1995
Cancer de la prostate	Agriculteurs	Activité agricole	Association positive entre cancer de la prostate et activité agricole	KELLER-BYRNE, 1997
Myélome multiple	Agriculteurs	Activité agricole	Association positive entre myélome multiple et activité agricole	KUDER, 1997
LNH	Agriculteurs	Activité agricole	Association positive entre LNH et activité	KUDER, 1999

			agricole	
Maladie de Parkinson	Population Générale	Pesticide	Association évidente entre maladie de parkinson et exposition aux pesticides: hypothèse d'une toxicité mitochondriale	LECOUTEUR, 1999
Cancer de la prostate	Population agricole ou professionnelles	Pesticides	Excès de risque de cancer de la prostate en population agricole par rapport à la population générale:lien avec l'utilisation de pesticides non montré:autres substances cancérigènes ou hormonales suspectées(PCB et CD)	MULTIGNER, 2008
Maladie de parkinson	61 études population en milieu rural	Vie en milieu rural: consommation d'eau de puits travail à la ferme: utilisation des pesticides	Vivre en milieu rural augmente le risque de maladie de Parkinson: résultats non significatifs pour l'exposition isolée à l'eau de puits	PRIYADARSH , 2001
Cancer de la prostate	Travailleurs dont agriculteurs	Exposition professionnelle aux pesticides	Association entre pesticides et cancer de la prostate chez les applicateurs de pesticides : pas chez les agriculteurs	VAN MAELE-FAB, 2004
Leucémie	Ouvriers de production de pesticides	Pesticides	Pas d'augmentation significative du risque de leucémie	VAN MAELE-FABY, 2007
Cancer de la	Ouvriers de	Pesticides	Association entre	VAN MAELE-

prostate	production de pesticides		cancer de la prostate et exposition aux pesticides Lors de leurs production industrielles	FABY, 2006
-----------------	--------------------------	--	--	------------

I.1.6. Classification des pesticides doué d'un pouvoir cancérrogènes

Aucun pesticide n'est spécifique d'un nuisible ou d'une adventice mais tous sont écotoxiques : leurs modes d'action très différents conduisent à des effets très variés sur l'environnement mais également chez les vertébrés dont la population humaine. Les classifications utilisées pour les produits chimiques s'appliquent aux pesticides. Ces classifications reposent sur les propriétés toxicologiques des produits concernés. Les classifications présentées ci-après sont notamment celles de l'OMS et du CIRC et du PAN.

La classification des produits chimiques, dont les pesticides, mise en place par l'OMS est présentée ci-dessous (WHO, 2010). Cette classification repose sur les catégories de dangerosité toxique aiguë par voie orale et cutanée. Cette classification présente cinq niveaux de dangerosité sont indiqués dans le tableau IV.

Tableau IV- Catégories de menace présentée par un produit selon l'OMS (WHO, 2010)

Niveau de classification	Intitulé du niveau	DL ₅₀ pour le rat (mg/kg de poids corporel)	
		Voie orale	Voie cutanée
Ia	Extremement dangereux (ED)	<5	<50
Ib	Fortement dangereux (FD)	5-50	50-200
II	Modérément dangereux (MD)	50-2000	200-2000
III	Légèrement dangereux (LD)	>2000	
U	Non connu comme présentant un danger aigu (ND)	5000 ou plus	

Parmi les effets des pesticides sur la santé humaine, les suspects figurent les cancers. À ce titre, le CIRC structure dépendant de l'OMS, a réalisé des monographies à partir des données de la littérature. Les différents niveaux de la classification établie par le CIRC des produits chimiques, dont les pesticides selon leur cancérogénicité sont présentés dans le tableau V.

Tableau V- Groupes de classification des cancérogènes par le CIRC (CIRC, 2010)

Groupe de classification	Intitulé du groupe
1A	Canérogènes
2A	Probablement cancérogènes
2B	Possible cancérogènes
3	Inclassifiables
4	Probablement non cancérogènes

La base de données du PAN fournit différents niveaux de cancérogénicité sont présentés dans le tableau VI

Tableau VI- Classes de toxicité établies par le PAN (PAN, 2010)

Caractère cancérogène
Cancérogène
Cancérogène probable
Cancérogène possible
Surement non cancérogène
Inclassifiable

L'article de SIEMIATYCKI *et al.*, 2004 Synthétise les conclusions des monographies concernant les cancérogènes professionnels. En premier lieu, l'exposition professionnelle lors de l'épandage et de l'application de mélanges d'insecticides non arsenicaux a été classée « cancérogène probable » (catégorie 2A). Ce classement provient des données épidémiologiques suggérant un lien entre ces mélanges et la survenue de tumeurs cérébrales, leucémies, myélomes multiples, lymphomes non-hodgkiniens et cancers pulmonaires. Par ailleurs, quelques substances pour lesquelles des données existaient chez l'homme et/ou chez l'animal ont été évaluées spécifiquement. Ainsi, l'exposition à l'arsenic et à ses dérivés a été classée « cancérogène certain pour l'homme » (catégorie 1) en raison de leur rôle avéré dans la survenue de cancer de la peau et des poumons et suspecté pour l'angiosarcome hépatique. Ces produits ont été utilisés de façon très importante en France, notamment en viticulture, sous forme d'arséniate de plomb jusqu'au milieu des années 70 et d'arsénite de sodium jusqu'au début des années 2000. Le

diméthylarsinate de sodium est toujours utilisé comme anti-fourmis (BALDI et LEBAILLY, 2007).

Deux matières actives (le captafol et le dibromure d'éthylène ou dibromoéthane) ont été classées « cancérogènes probables » (catégorie 2A). Ce classement repose sur des données de cancérogénicité sur l'animal. Le captafol a été retiré du marché français en 1996 et était utilisé comme fongicide principalement en viticulture et pomiculture. Le dibromure d'éthylène a été retiré du marché français en fin des années 1980 et était utilisé comme nématicide. Deux métabolites (éthylène thiourée et sodium orthophénylphénate) et 13 matières actives (aramite, chlordane, chlordecone, chlorothalonil, DDT, 1,2dibromo-3-chloropropane, paradichlorobenzène, dichlorvos, heptachlor, hexachlorobenzène, mirex, nitrofène et toxaphène) ainsi que 2 familles chimiques (phythormones de synthèse, et hexachlorocyclohexanes comme le lindane) ont été classées « cancérogènes possibles » (catégorie 2B) (BALDI et LEBAILLY, 2007).

D'autre part, 40 pesticides « n'ont pas été classés quant à leur cancérogénicité » (catégorie 3) pour la plupart, en l'absence de données épidémiologiques et toxicologiques suffisantes (20 insecticides, 10 fongicides, 8 herbicides et 2 divers).

Au total, seuls 10 % des pesticides commercialisés actuellement ont été évalués par le CIRC.

Cette faible proportion s'explique par le manque de publications épidémiologiques ou expérimentales (génétoxicité ou cancérogénicité) permettant d'évaluer et de classer la substance (BALDI et LEBAILLY, 2007).

II.1. Adduits à ADN

II.1.1. ADN

L'Acide Désoxyribonucléique, ou ADN, est une extraordinaire molécule qui garde en mémoire et transmet les caractéristiques de tous les êtres vivants. Cette molécule doit donc posséder des propriétés physicochimiques qui peuvent sembler contradictoires : être d'une stabilité extraordinaire mais être en même temps capable de modifications qui sont à la base de l'adaptation et de l'évolution des espèces vivantes. La stabilité du message génétique est prodigieuse quand on songe que pour un seul être vivant, à partir d'une cellule, l'œuf fécondé, la même molécule d'ADN va être reproduite à l'identique, dans chacune des milliards de cellules composant l'individu et durant toute sa vie pour les milliards de cellules à renouvellement parfois rapide comme nos lymphocytes (CORNE, 2010).

Paradoxalement cette molécule est chimiquement fragile et la fidélité du message sera assurée par une très efficace vérification. Ce sont les très rares erreurs dans cette réparation qui seront à l'origine des modifications infimes aboutissant aussi bien à des mécanismes bénéfiques permettant à la vie d'évoluer qu'à des conséquences létales ou pathogènes comme les cancers (CORNE, 2010).

II.1.1.1. Structure de l'ADN

Macromolécule polymère formée de deux brins oligonucléotidiques antiparallèles, l'ADN possède une stabilité due en partie aux liaisons hydrogène se formant entre bases Complémentaires. Chacun des nucléotides est composé d'un sucre (le 2-désoxyribose) lui-même relié par une liaison ester à un phosphate et par une liaison *N*-glycosidique à l'une des quatre bases suivantes : Adénine (A) ou Guanine (G) qui constituent les bases puriques, et Thymine (T) ou Cytosine (C) qui constituent les bases pyrimidiques. Les phosphates relient les nucléotides entre eux par une liaison ester entre l'hydroxyle 3' de l'un et l'hydroxyle 5' du suivant (figure 2). De par cette propriété physico-chimique, l'ADN peut être dupliqué par la cellule, chaque brin servant de matrice (LINDAHL et WOOD, 1999).

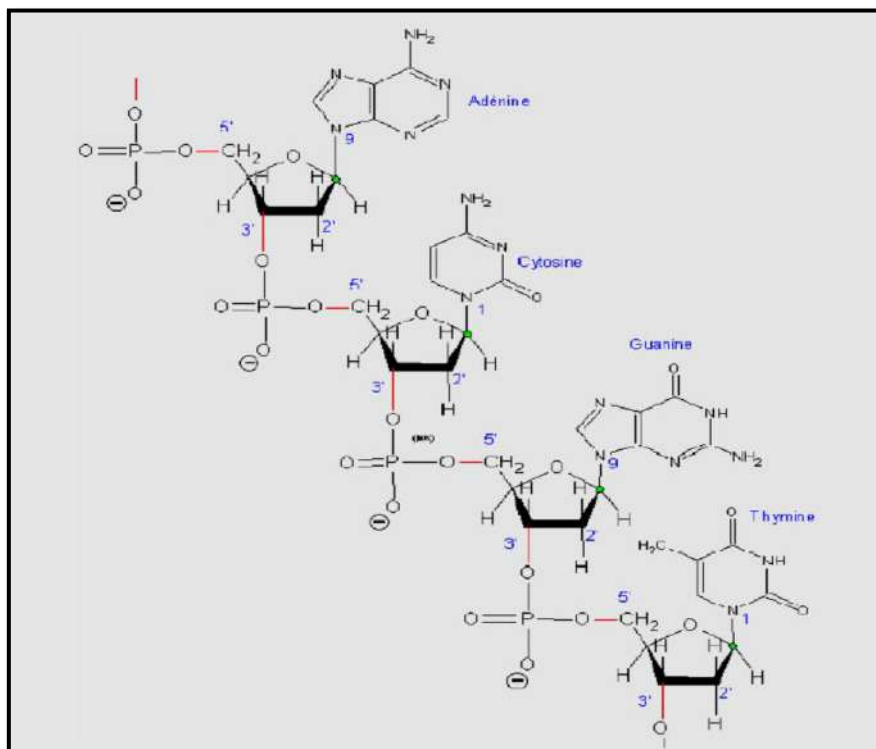


Figure 2 : Structure de la molécule de l'ADN (LINDAHL et WOOD, 1999)

II.1.1.2. Nature et origine des lésions de l'ADN

A l'état physiologique, l'ADN d'une cellule subit en moyenne 40 000 dommages sur ses bases, qui heureusement vont être correctement réparés.

L'ADN cellulaire souffre de l'attaque d'agents exogènes et endogènes, générant une large variété de modifications impliquées dans la mutagenèse et la carcinogénèse. Notre ADN est en effet sous l'agression constante de la lumière solaire, de l'oxygène, d'agents chimiques et même des propres processus cellulaires (LINDAHL et WOOD, 1999).

Les lésions de l'ADN peuvent être de différentes natures sont présenté dans le tableau VII.

Tableau VII- Différentes lésions de l'ADN (CORN, 2010)

Stress	Conséquences sur l'ADN
Rayons ultra-violets	Domage de base
H₂O₂	Cassure simple brin
Cis-Platine	Adduits
Rayons X	Cassures simple et double brin et dommage de base

II.1.2. Adduits de l'ADN

L'exposition à des agents potentiellement toxiques, par l'intermédiaire de l'alimentation et l'environnement, apparaît à l'heure actuelle inévitable, compte tenu de l'accroissement de la démographie mondiale et de son urbanisation. Les êtres vivants se trouvent donc continuellement exposés à une variété de substances chimiques exogènes présentant souvent une forte réactivité et pouvant provoquer des effets biologiques délétères. L'effet d'un toxique sur un organisme dépend essentiellement, en dehors de sa quantité, des substances réactionnelles qu'il engendre. La détermination du mécanisme d'action d'un toxique constitue donc une étape principale dans l'étude de la toxicité ; car seule la connaissance du mécanisme d'action d'un toxique permet de définir de manière rationnelle les concentrations admissibles pour une exposition donnée, et développer les tests biochimiques ou physiologiques capables de détecter précocement l'action toxique (JAWICH, 2006).

II.1.2.1. Notion d'adduit à l'ADN

Lorsqu'un xénobiotique pénètre dans l'organisme, il est soit éliminé sous forme inchangée, soit métabolisé (ou biotransformé) par des réactions d'oxydation, de réduction,

d'hydrolyse suivies de réactions de conjugaisons. Dans la majorité des cas, les composés obtenus sont moins réactifs, moins toxiques et plus hydrosolubles, donc plus facilement éliminables. Néanmoins, l'oxydation de certaines substances donne des composés fortement électrophiles, capables de réagir avec les groupements nucléophiles des macromolécules biologiques que ce soit les protéines, les lipides où les acides nucléiques, Au niveau de l'acide désoxyribonucléique (ADN). Un nucléotide ayant fixé de manière covalente un xénobiotique ou son métabolite, constitue un adduit à l'ADN (PFOHL-LESZKOWICZ, 1994 ; GUENGERICH, 2001 ; WOGAN *et al.*, 2004 ; JEFFREY et WILLIAMS, 2005).

Parmi les sites nucléophiles de l'ADN, les atomes d'azote (N), d'oxygène (O), et de carbone (C) des bases pyrimidiques (thymine, cytosine) et puriques (adénine ou guanine), constituent les sites privilégiés des composés génotoxiques ; il existe donc 18 sites potentiels impliqués dans la formation d'adduits (figure 3) (LA et SWENBERG, 1996 ; FAUCET-MARQUIS ; 2005). Le site d'attaque préférentiel des cancérogènes génotoxiques est la guanine, l'azote en 7 est modifié par les agents alkylants ($C_2H_5 \cdot CH_3$) et les mycotoxines comme l'aflatoxine ; alors que les amines aromatiques et les hydrocarbures aromatiques se fixent plutôt sur le carbone en 8 et/ou l'azote en 2 (figure 3). Les autres bases de l'ADN peuvent être également modifiées, notamment l'azote en 1 et en 3 de l'adénine et l'oxygène en 4 de la thymine. Un nucléotide ayant fixé de manière covalente un xénobiotique (ou une partie de celui-ci) constitue ce qu'on appelle un adduit (PFOHL-LESZKOWICZ, 1994).

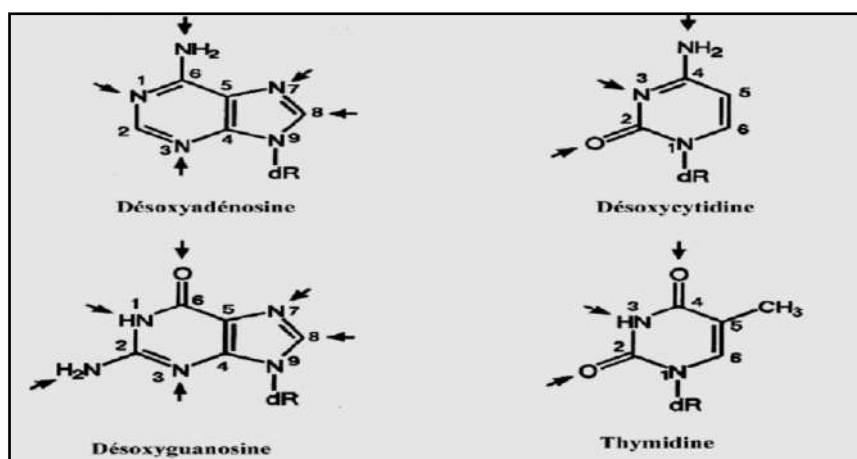


Figure 3 : Sites potentiels de la formation d'adduits à l'ADN (LA et SWENBERG, 1996 ; FAUCET MARQUIS ; 2005)

II.1.2.2. Biomarqueur de génotoxicité

La modification de l'ADN par les substances chimiques est considérée comme un évènement marqueur de leur génotoxicité, et la détection des adduits à l'ADN constitue une

bonne méthode pour déterminer la dose de molécule réactive ayant effectivement atteint une cellule. Cet effet toxique sur une cible critique constitue un biomarqueur d'effet précoce, alors que les biomarqueurs d'exposition représentent la mesure du xénobiotique ou de ses métabolites dans l'organisme vivant ou l'environnement. En effet, les mesures externes ou internes des polluants et toxiques renseignent quant à l'exposition mais ne fournissent pas une preuve des dégâts toxicologiques, il n'y a pas de liaison directe entre ces données et la probabilité de la transformation du toxique en génotoxique ultime. Le développement des techniques de la biologie moléculaire a révolutionné la recherche toxicologique en introduisant les biomarqueurs d'effets, tel que les adduits à l'ADN, qui constituent actuellement une partie principale de l'évaluation du risque à côté des biomarqueurs d'exposition (PFOHL-LESZKOWICZ, 1994 ; HEMMINKI, 1995 ; VAINIO, 1998, 2001 ; SHUKER, 2002 ; MARTIN *et al.*, 2005).

L'utilisation des adduits à l'ADN comme biomarqueur de pollution par des génotoxiques chimiques présente un vaste champ d'application, citons la mise en évidence de la formation d'adduits à l'ADN chez le poisson et la moule lors du suivi de pollution de la marée noire de l'Erika (AMAT-BRONNERT, 2004). La détection des adduits à l'ADN en tant que biomarqueurs d'effets des résidus de pesticides, ceci dans le placenta de femmes résidant à proximité de rivières polluées par des pesticides organochlorés (LAGUEUX *et al.*, 1999), et l'analyse des adduits à l'ADN dans les lymphocytes de personnes travaillant dans des zones à haute densité de circulation automobile, et chez les personnes travaillant dans les cokeries, comme biomarqueur d'intoxication par les HAP (YANG *et al.*, 1996 ; MENSING *et al.*, 2005).

II.1.2.3. Signification et effets biologiques des adduits à l'ADN

Les adduits ont le potentiel de produire des effets biologiques néfastes lors de la réplication de l'ADN et plus tard lors de sa traduction. Si les adduits ne sont pas ou sont mal éliminés par les systèmes de réparation cellulaires, l'information génétique sera modifiée par recombinaisons ou mutations (PFOHL-LESZKOWICZ, 1994).

II.1.2.3.1. Adduits stables et adduits dépurinants

Les cancérogènes chimiques se lient à l'ADN pour former deux types d'adduits, les adduits stables qui restent fixés à l'ADN à moins d'être pris en charge par les systèmes de réparation de l'ADN, et les adduits dépurinants qui sont relâchés par déstabilisation de la liaison glycosyl (figure 4). Les adduits stables sont formés sur les positions N6 de l'adénine ou N2 de la guanine, tandis que les adduits dépurinants sont obtenus par les liaisons avec les positions N3 ou N7 de l'adénine et N7 et parfois C8 de la guanine. La perte de l'adénine ou

de la guanine par dépurination mène à la formation de sites apurinique ou abasiques qui peuvent générer des mutations ; ainsi que les erreurs produites lors de leur réparation (CAVALIERI et ROGAN, 1992, 1998 ; FAUCET-MARQUIS, 2005).

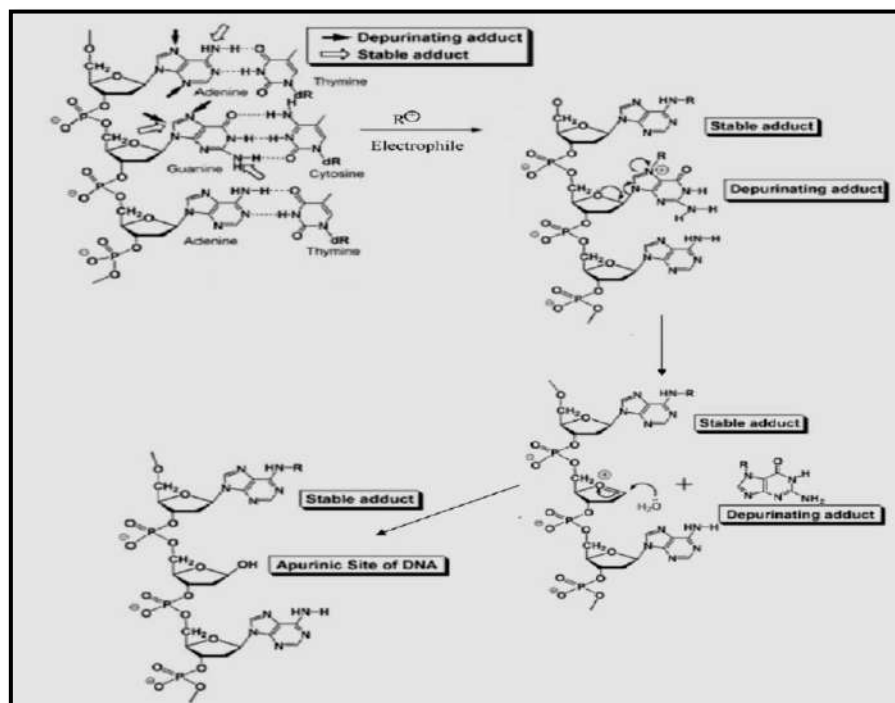


Figure 4 : Formation d'adduits à l'ADN stables et d'adduits dépurinants et génération de sites apuriniques (CAVALIERI et ROGAN, 1992 ; FAUCET-MARQUIS ; 2005)

II.1.2.4. Relation entre adduit et mutation

Malgré l'efficacité des systèmes de réparation, un nombre non négligeable de lésions y échappent, interférant avec la réplication et la transcription. Pour empêcher la mort cellulaire résultant de l'arrêt de la réplication, un processus connu par TLS (translesion bypass synthesis) est mis en œuvre par les cellules. Le TLS permet le déroulement de la réplication malgré la lésion, ceci à l'aide d'une TLS DNA polymérase qui synthétise l'ADN en présence de la lésion, cependant avec une fidélité moindre que celle de la DNA polymérase, introduisant des mutations (BAYNTON *et al.*, 1998 ; GUO *et al.*, 2004 ; BEDARD et MASSEY, 2006).

En effet, différents adduits à l'ADN peuvent induire des mutations, cependant, l'évènement mutationnel est assez complexe étant donné qu'un métabolite peut interagir avec différents sites de l'ADN et générer une variété d'adduits ; ces différents adduits peuvent donner un seul type de mutations, et inversement un seul adduit pourrait induire différents

types de mutations. Il est donc souvent difficile d'établir un lien entre un adduit spécifique et un type de mutation, mais plutôt un « spectre mutationnel » pourrait être associé à un métabolite ou un adduit donné (SEO *et al.*, 2000).

La mutagénicité des adduits à l'ADN est modélisée par différents facteurs, certains sont structuraux tel que la conformation de l'adduit, et la séquence d'ADN qui contient l'adduit, aussi bien que les séquences éloignées, d'autres biologiques comme la nature de la polymérase impliquée (KOZACK *et al.*, 2000 ; SEO *et al.*, 2000). Les mutations peuvent être formées à proximité de la lésion primaire, et pas nécessairement sur le site même de cette lésion (GARNER, 1998).

Les sites apuriniques provenant de certains adduits sont souvent accessibles à un TLS erroné, augmentant la fréquence des mutations ; ces mutations se forment uniquement sur le site même du dommage créé (BEDARD et MASSEY, 2006).

Le benzopyrène diol époxyde (BPDE), métabolite réactif du benzopyrène, se fixe préférentiellement sur les sites GC et induit des transitions GC – TA, et pareillement, l'aflatoxine B1 induit les transitions GC – TA (KOZACK *et al.*, 2000 ; BIGGER *et al.*, 2000 ; KELLER-SEITZ *et al.*, 2004 ; WOGAN *et al.*, 2004).

II.1.2.5. Réparation de l'ADN

Les organismes possèdent nombreuses stratégies complexes qui fonctionnent dans le but commun de maintenir l'intégrité de leur matériel génétique. Tout un réseau de machinerie de réparation de l'ADN est dévoué à l'élimination des dommages causés par des sources endogènes ou exogènes. A part la réparation de mauvais appariement (mismatch repair ou MMR) qui corrige les erreurs introduites spontanément durant la réplication par la DNA polymérase, ces mécanismes peuvent être divisés de point de vue biochimique, en réparation directe et indirecte (SANCAR et TANG, 1993 ; BRAITHWAITE *et al.*, 1998 ; PRAKASH ET PRAKASH, 2000 ; HARTWIG et SCHWERDTLE, 2002 ; BEDARD et MASSEY, 2006).

II.1.2.5.1. Réparation directe

La réparation directe représente en quelque sorte l'inversement du sens de la réaction causant la base modifiée ; l'élimination du groupe méthyle fixé en O6-méthylguanine par des DNA méthyltransférases en est le meilleur exemple (JAWICH, 2006).

II.1.2.5.2. Réparation par excision

Le deuxième type de réparation s'accomplit par élimination et remplacement de la base modifiée. Au cas où il y a excision de la base modifiée seulement, il s'agit de réparation par excision de base (BER) ; autrement, il y a élimination d'un oligonucléotide contenant la base modifiée, c'est alors la réparation par excision de nucléotides (NER). Dans les deux cas, le brin complémentaire servira de matrice pour combler la brèche générée (JAWICH, 2006).

II.1.2.5.2.1. Réparation par excision de base

Ce type de réparation corrige les altérations de bases qui ne modifient pas la structure générale de l'hélice ; les modifications concernées sont les oxydations, les déaminations, les ouvertures de cycle et certaines méthylations endogènes. De plus, la BER est probablement le mécanisme de réparation le plus important quantitativement (KROKAN *et al.*, 1997). Dans les cellules humaines, la BER serait impliquée dans la réparation d'environ 20000 lésions par cellule et par jour (ZHARKOV *et al.*, 2003).

II.1.2.5.2.2. Réparation par excision de nucléotides

Il s'agit de la coupure d'un petit oligonucléotide provoquant une distorsion de l'hélice. La réparation par excision de nucléotides est un système de réparation très versatile car elle permet d'éliminer une grande variété de dommages tels que : les lésions induites par les ultraviolets, les dimères de thymine, les pontages intra-brin, les gros adduits de l'ADN comme par exemple ceux des hydrocarbures aromatiques polycycliques. Elle est particulièrement importante pour la réparation des lésions formées par les aldéhydes (peroxydation lipidique) (BROOKS *et al.*, 2000).

II.1.2.6. Adduits comme marqueurs d'exposition

La formation des adduits à l'ADN est un évènement primordial dans le processus de cancérogenèse. Il a été démontré pour plusieurs cancérogènes une meilleure corrélation du pouvoir cancérogène avec les adduits persistants (c'est à dire ceux qui sont réparés lentement) que ceux rapidement réparés. La détection des adduits l'ADN est fréquemment utilisée comme biomarqueurs d'exposition à des composés électrophiles ou le devenant après métabolisation (CUI *et al.*, 1995 ; DECAPRIO *et al.*, 1997 ; IZZOTTI *et al.*, 1997 ; SINGH *et al.*, 2006). Ceci présente un intérêt évident lorsque la nature de l'exposition et le temps d'exposition sont connus, par contre l'interprétation est beaucoup plus difficile dans les études épidémiologiques (D'ARCE *et al.*, 2000 ; EDER *et al.*, 1999 ; FARMER *et al.*, 1999 ; TALASKA *et al.*, 2002 ; TANINGHER *et al.*, 1997). Dans les études expérimentales il a été

montré que lors d'une intoxication constante un plateau dans la formation d'adduit à l'ADN était rapidement atteint.

Le plateau pour lequel le nombre de nouveau adduit formé par jour est équivalent au nombre d'adduit perdu par réparation. Si bien que si l'exposition dans les études épidémiologiques est constante, il peut raisonnablement être considéré que la quantité d'adduits mesurés correspond au plateau. Inversement si l'exposition est intermittente, inconnue et variable, la seule conclusion qui pourra être tirée est l'évidence qu'une exposition a eu lieu. A l'heure actuelle, de nombreux type d'adduits à l'ADN sont détectables. Le problème dans les études épidémiologiques est l'interprétation qu'on peut en faire (FARMER *et al.*, 1999 ; 2004 ; GODSCHALK *et al.*, 2003 ; HEMMINKI *et al.*, 2000 ; HURDEY *et al.*, 1995 ; SANDER *et al.*, 2005).

La présence d'adduits à l'ADN au niveau de l'ADN humain est une bonne indication d'une exposition passée de l'individu (SWENBERG *et al.*, 2004). Les adduits à l'ADN au niveau de l'organe cible sont des biomarqueurs plus fiables que la mesure de la dose interne (métabolites dans les fluides biologiques) car les adduits sont non seulement le reflet de la variabilité individuelle d'absorption et de distribution, mais aussi la susceptibilité métabolique (toxification vs détoxification) et la capacité de réparation.

La mesure des adduits à l'ADN est un outil intéressant pour élucider le mécanisme de carcinogénicité et pour évaluer les effets des faibles doses. Souvent des plus faibles taux d'adduits sont observés dans les parties tumorales en comparaison du tissu adjacent. Ceci peut être expliqué d'une part par le fait d'une prolifération cellulaire qui va entraîner une dilution des adduits, et d'autre part par la disparition des adduits suite à la réparation. Les adduits à l'ADN n'ont pas tous le même potentiel mutagène. Certains sont très mutagène alors que d'autres ne provoquent pas d'effet sur le patrimoine génétique (HEMMINKI *et al.*, 2004). Dans ce dernier cas, la détection de ce type d'adduits sera juste une mesure de l'exposition. La détection des adduits dans le tissu cible est non seulement un biomarqueur d'exposition, mais aussi un biomarqueur d'effet individuel (OTTENEDER *et al.*, 1999). Dans la majorité des cas, les adduits à l'origine du déclenchement du processus de cancérogenèse ont disparu du tissu plusieurs années avant la découverte de la tumeur (KRYTOPOULOS *et al.*, 2006). Ceci explique le plus faible taux d'adduits dans les tumeurs. Ainsi les adduits observés dans une tumeur n'ont sans doute plus rien à voir avec les adduits qui ont généré la tumeur. Néanmoins, la présence de ces adduits indique clairement une exposition au cancérogène. La persistance d'un adduit *in vivo* dépend de plusieurs facteurs : la stabilité chimique du produit, la présence d'une réparation efficace et le 'turnover' de la macromolécule sur laquelle le produit chimique est fixé.

D'une manière générale la détection des adduits à l'ADN est un outil très sensible pour clarifier une source cancérigène, pour élucider.

II.1.2.6.1. Quelques exemples de réactions de formation des adduits

II.1.2.6.1.1. Produits chimiques formant des adduits avec les nucléosides de l'ADN :

La figure 5 présente la réaction de formation p-benzoquinone (métabolite du benzène).

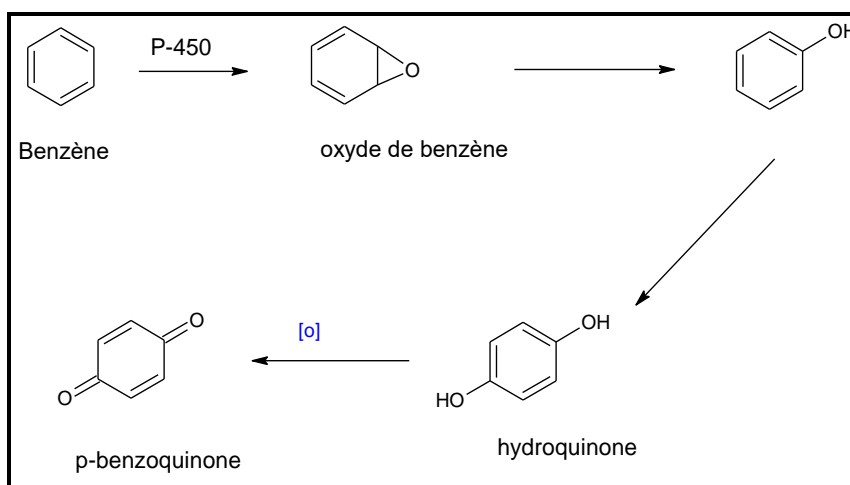


Figure 5 : Réaction de formation p-benzoquinone (CHENNA *et al.*, 1992)

La figure 6 est une réaction de p-benzoquinone (métabolite du benzène) avec désoxyadénosine.

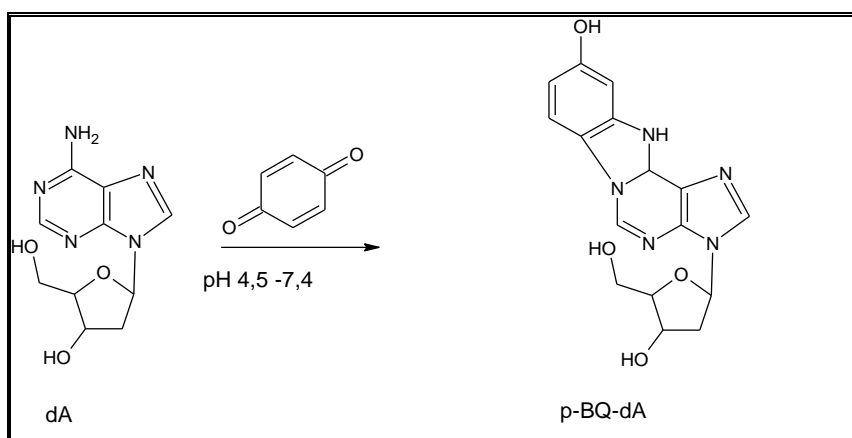


Figure 6 : Réaction de p-benzoquinone avec désoxyadénosine (dA) (CHENNA *et al.*, 1992)

La réaction d'acroléine avec désoxycytidine est donnée sur la figure 7.

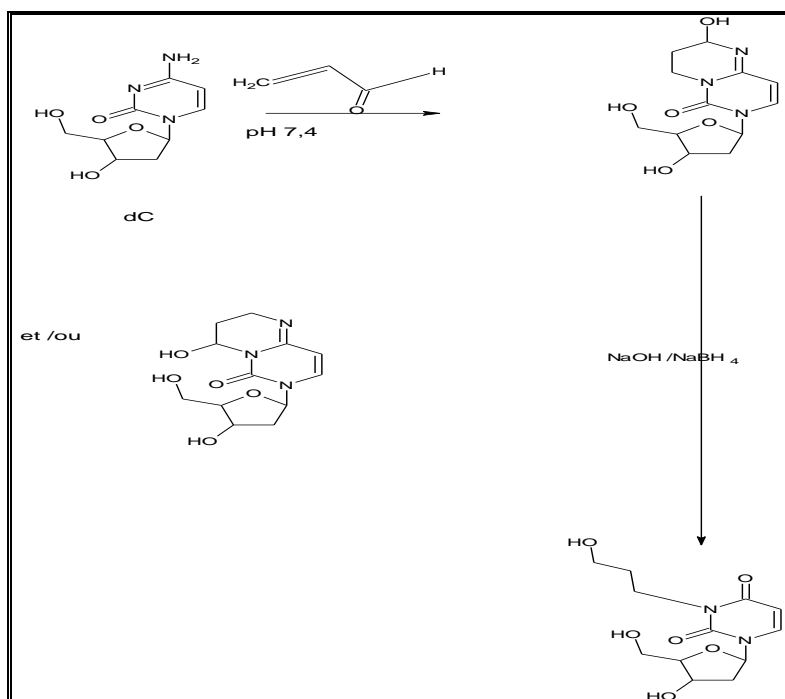


Figure 7 : Réaction d'acroléine avec désoxycytidine (dC) (CHENNA et IDEN, 1993)

La figure 8 présente la réaction de bromoacroléine avec désoxyuridine.

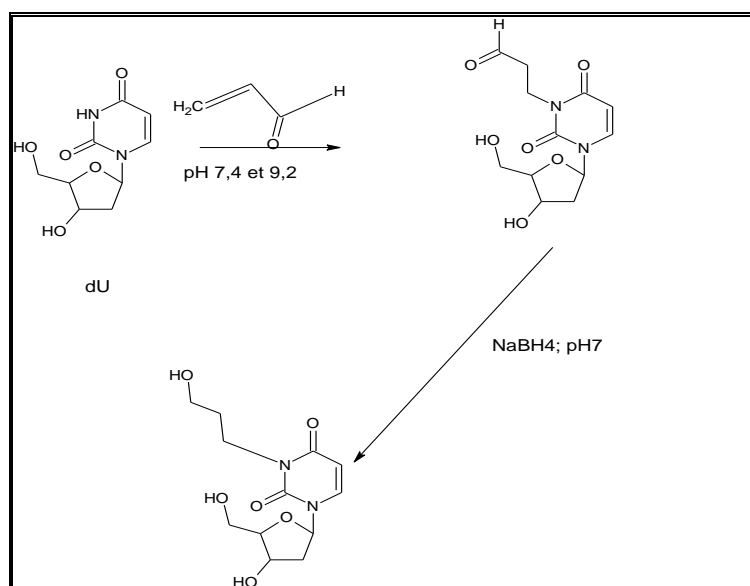


Figure 8 : Réaction de bromoacroléine avec désoxyuridine (dU) (CHENNA et IDEN, 1993)

La figure 9 montre la réaction d'acroléine avec désoxyuridine.

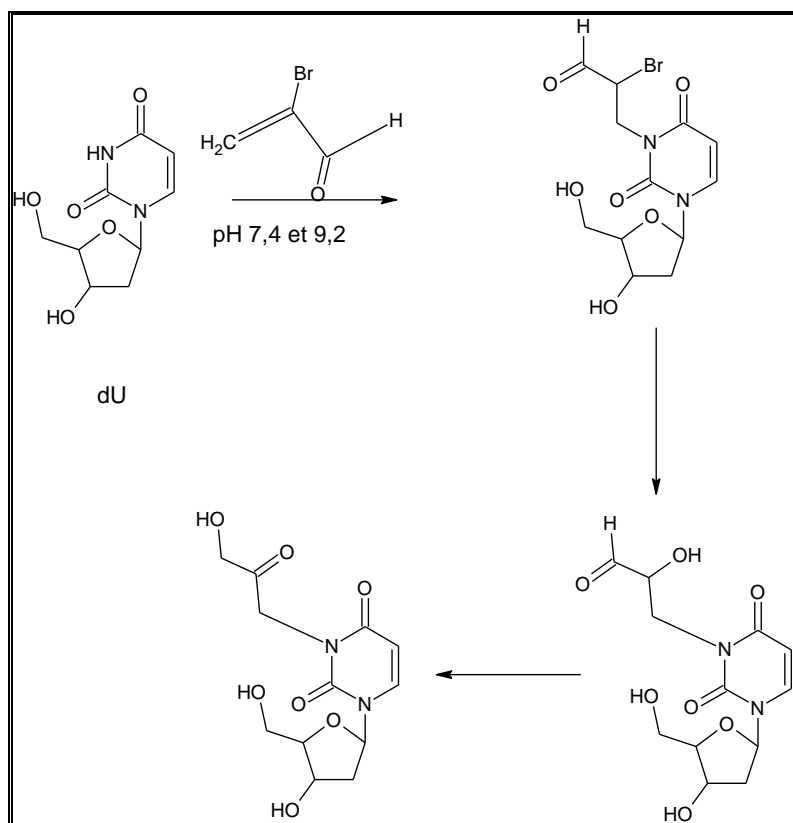


Figure 9 : Réaction d'acroléine avec désoxyuridine (dU) (CHENNA et IDEN, 1993)

La figure 10 présente la réaction de bromoacroléine avec désoxycytidine.

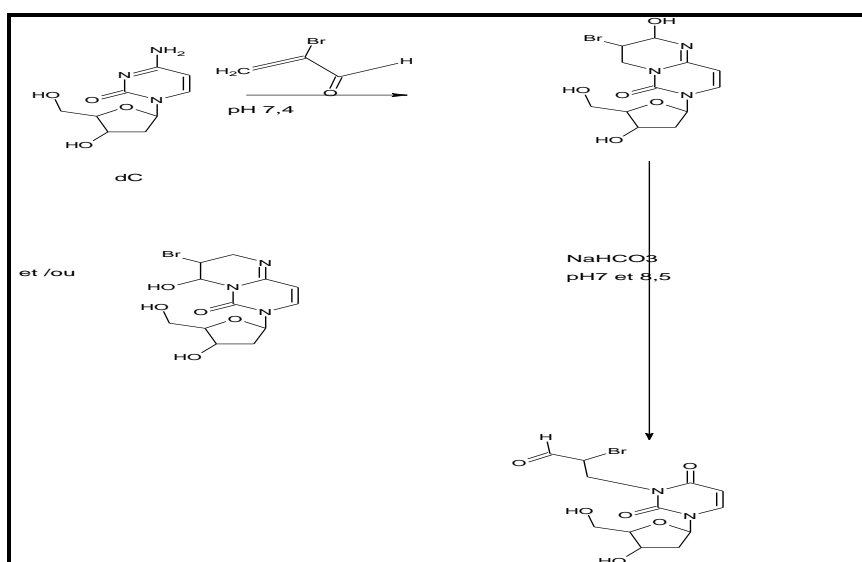


Figure 10 : Réaction de bromoacroléine avec désoxycytidine (dC) (CHENNA et IDEN, 1993)

Chapitre II

Matériels et méthodes

Dans le présent chapitre, il est traité le principe adopté, le matériel d'étude, les méthodes utilisées de chacune des parties.

II.1. Principe d'étude

Les pesticides peuvent être très nocifs, ils peuvent endommager l'environnement et s'accumuler dans les écosystèmes ; comme ils possèdent le potentiel de causer toute une gamme d'effets toxiques envers la santé humaine, indépendamment de la dose appliquée, parmi lesquels le cancer, les dysfonctions des systèmes reproductifs, des systèmes endocriniens et immunitaires, l'atteinte aiguë et chronique du système nerveux et l'endommagement des poumons (CHUBILLEAU *et al.*, 2011).

L'exposition aux pesticides peut être de nature très variée : professionnelle ou non ; conduisant à une contamination par diverses voies (digestive, respiratoire, cutanée, muqueuse) ; associant ou non des pesticides, susceptibles de présenter alors des effets synergiques (CHUBILLEAU *et al.*, 2011).

La diversité des produits et des pratiques et l'évolution des matières actives entraînent des difficultés méthodologiques considérables qui limitent l'estimation de l'exposition aux pesticides (ZELJEZIC *et al.*, 2006).

L'analyse du lien entre une exposition à des pesticides et la survenue d'une pathologie comme le cancer est complexe et difficile à mettre en œuvre. L'analyse cellulaire du mode d'action des pesticides ne permet pas de prévoir la réponse de l'organisme humain à une contamination. La relation entre un pesticide et son effet chronique sur la santé humaine est donc très difficile à établir mais, compte tenu de leur mode d'action et de leur toxicité (CHUBILLEAU *et al.*, 2011).

Au vu de toutes des études disponibles, il apparaît de nos jours que si l'activité agricole est souvent corrélée avec l'apparition de cancers, une étude spécifique avec l'utilisation des pesticides n'est toujours pas disponible.

L'ADN est joue un rôle central dans la vie cellulaire , bien que dotés d'actions hautement spécifiques, certains pesticides sont capables d'interagir avec les structures cellulaires directement ou après transformation par les enzymes du métabolisme, et de former une liaison covalente avec les bases de l'ADN donnant des adduits à l'ADN, biomarqueurs de génotoxicité (PFOHL-LESZKOWICZ, 2008).

La présente étude recherche d'évaluer la toxicité de certains pesticides couramment utilisés pour le traitement phytosanitaire par les agriculteurs de la région d'EL-Oued, à l'aide d'un système expérimental basées sur la formation des adduits *in vitro*. Les adduits au niveau de l'ADN, peuvent s'avérer mutagènes dans un premier temps, puis cancérigènes.

II.2. Matériels d'étude

Le matériel d'étude regroupe les produits, l'appareillage et les pesticides utilisés.

II.2.1. Réactifs chimiques et appareillages

II.2.1.1. Réactifs chimiques

Tous les produits chimiques utilisés dans cette étude sont de qualités analytiques et ils sont les suivants : acetonitrile grade HPLC (Sigma Aldrich), KH_2PO_4 (Biochem Chemopharma), K_2HPO_4 (Biochem Chemopharma), produit par de Fisher Scientific Co, eau distillée ultra pure, les nucléosides de l'ADN ; désoxyadénosine (CHEMGENES corporation), désoxyguanosine (CHEMGENES corporation), thymidine (CHEMGENES corporation), désoxycytidine (CHEMGENES corporation) produit par Aldrich Chemical Co.

II.2.1.1.1. Pesticides investis

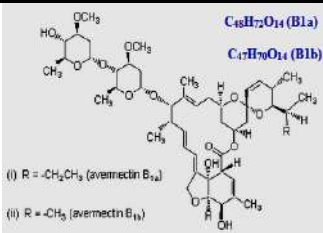
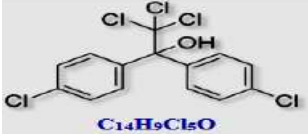
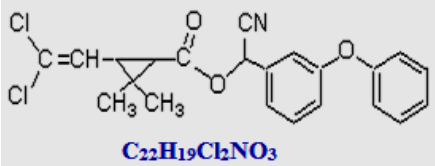
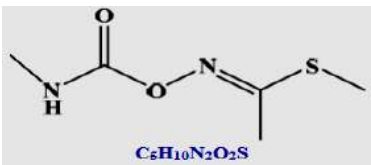
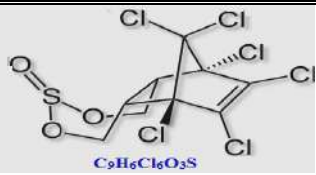
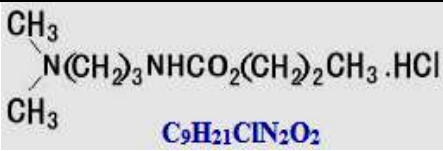
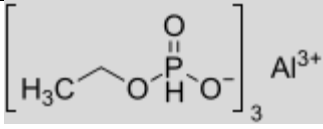
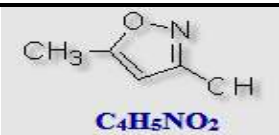
La première étape de notre travail a consisté à définir les pesticides à tester. Plusieurs possibilités pouvaient être envisagées. Les pesticides peuvent être testés en fonction de leur nature chimique, de leurs modes d'action, leurs cibles cellulaires et/ou physiologiques, de la probabilité pour les consommateurs d'être exposés à ceux-ci, des tonnages utilisés, la dose d'emploi.

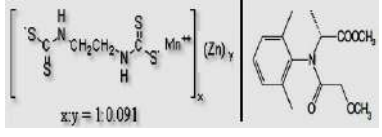
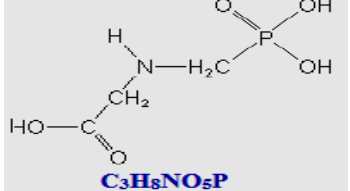

Pour les études, il est choisi dans un premier temps de déterminer les pesticides les plus utilisés par les agriculteurs dans la région d'El-Oued par une enquête.

L'enquête réalisée auprès des agriculteurs et des sociétés de vente a montré que la lutte chimique en agriculture dans la région d'El-Oued est assurée à l'aide de 11 pesticides. Ils ont été ensuite sélectionnés pour être analysés.

Le tableau IIX, regroupe les 11 pesticides étudiés, ainsi que leurs caractéristiques telles que le principe actif, la concentration du principe actif, et la dose d'emploi.

Tableau VIII : Pesticides couramment utilisés par les agriculteurs dans la région d'EL-Oued
(Arysta lifscience, France)

Insecticides				
Formule développée	Nom commercial	Matière active	Concentration	Dose d'emploi
 <p>$C_{48}H_{72}O_{14}$ (B1a) $C_{47}H_{70}O_{14}$ (B1b)</p> <p>(i) R = $-CH_2CH_3$ (avermectin B_{1a}) (ii) R = $-CH_3$ (avermectin B_{1b})</p>	Abactin/ medamec/ abaméctine	Abaméctine	18 g/l	50-75ml/ hl
 <p>$C_{14}H_9Cl_5O$</p>	Dicofol	Dicofol 480EC	480g/l	200- 250ml/hl
 <p>$C_{22}H_{19}Cl_2NO_3$</p>	Cyperméthrine 25/ Cyper As 25	Cyperméthrine	271 g/l	12-20 ml/hl
 <p>$C_8H_{10}N_2O_2S$</p>	Agrinate/ lannate 25/méthomyl	Méthomyl (25%)	25%	120-150 g/hl ou 200-250 ml/hl
 <p>$C_9H_6Cl_6O_3S$</p>	Tiodanate	Endosulfan	22,5+30%	30-40 g/hl
Fongicides				
 <p>$C_9H_{21}ClN_2O_2$</p>	Filex	Propamocarbeh hydrochlorure	722 g/l	250 ml/hl
 <p>$C_6H_{18}AlO_9P_3$</p>	Foliette	Phosethyl aluminium	80%	250 g/hl
 <p>$C_4H_5NO_2$</p>	Himexate	Himexate 30% SL	30%	30-60 g/hl ou 250ml/hl

	Somed	Métalaxyl : 8% ; Mancozèbe: 64%	8+65%	250-300g/hl
Herbicides				
	Kalach 360 (360g/l) /Round up 120	Glyphosate	120 g/l	7-8 l/ha ou 7-8 l/5hl
	Vapcor	Metribuzine (70%)	70%	0,5-1 kg/ha ou 250g/hl

L'annexe 1 représente la description des pesticides les plus utilisés par les agriculteurs dans la région d'EL-Oued (tableau IX).

II.2.1.2. Appareillage

Les différents appareils utilisés pour nos analyses sont :

- Potentiostat/Galvanostat PGZ 301 type voltalab 40 fabriqué par (Radiometer Analytical SAS), relié à une cellule électrochimique en verre de capacité 50 ml doté avec trois électrodes, le tout est piloté par un PC doté d'un logiciel VoltaMaster 4.0.
- Chromatographe liquide à haute performance HPLC (SHIMADZU type HPLC-RP-C₁₈)
- ✓ Four: CTO 20A
- ✓ Pompe : LC 20AL, LC20AL (Shimadzu Scientific Instruments, Kyoto, Japan),
- ✓ UV-Visible spectrophotometer (PRIM Advanced SCHOTT Instruments GmbH),
- ✓ Colonne: Shim-packVP-ODS (250 mm x 4.6mm i.d 5µm).
- Incubateur (Heidolph Instruments, type Heizmodul, Germany).
- Balance analytique électrique (Shanghai Sunrise Instrument précision 0.001g).

II.3. Méthodes d'étude

II.3.1. Méthodes de détection des adduits

Les méthodes analytiques visant à développer et à valider des outils permettant d'identifier et de quantifier les pesticides dans les différents compartiments de l'environnement peuvent être très différentes (ELMRABET et CHARLET, 2008) ; Différentes

méthodes ont été développées pour la détection et le dosage des adduits, des méthodes physico-chimiques telles que les techniques chromatographiques, et des méthodes biologiques telles que les techniques immunologiques, dans cette étude on inclut celles-ci incluant des méthodes physico-chimiques comme les techniques chromatographiques (HPLC), une méthode électrochimique a été effectuée dans notre étude en utilisant la technique de la voltampérométrie cyclique.

II.3.1.1. Méthode électrochimique

Les méthodes électrochimiques sont basées sur des réactions d'oxydoréduction qui sont le siège d'un échange d'électrons entre l'oxydant et le réducteur (MIDOUN, 2010). La mesure de l'activité mutagène et /ou cancérigène des pesticides a été effectuée en utilisant la méthode électrochimique basée sur la technique de la voltampérométrie cyclique.

II.3.1.1.1. Technique de la voltampérométrie cyclique (VC)

La voltammétrie cyclique est la technique la plus largement utilisée pour acquérir des informations qualitatives sur les réactions électrochimiques. L'avantage de la voltammétrie cyclique résulte de sa capacité à obtenir rapidement des informations sur les processus redox, sur la cinétique des réactions de transfert électronique hétérogène, des réactions chimiques couplées, ou encore des processus d'adsorption. De plus, elle est très employée pour la caractérisation de nouveaux systèmes et l'étude de réactions complexes (REGUIG, 2013).

* Principe de la voltampérométrie cyclique

Comme illustré sur la figure 11, elle consiste en l'application d'un balayage linéaire de potentiel jusqu'à une borne supérieure (balayage aller), puis d'une inversion de celui-ci, tout en conservant la même vitesse de balayage, jusqu'à une borne inférieure de potentiel (balayage retour). Le potentiel est fonction de la vitesse de balayage des potentiels (r) et du temps (t) (GROSSER, 1993) :

$$E = E_i \pm rt$$

E_i désigne le potentiel initial, ou potentiel de départ.

r : vitesse de balayage de E

t : temps de balayage de E

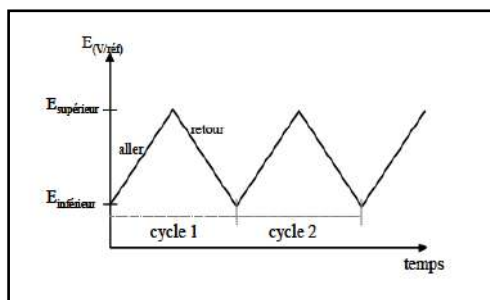


Figure 11 : Evolution du potentiel en fonction du temps en voltammétrie cyclique

Dans la plupart des cas, celui-ci est choisi égal au potentiel à intensité nulle ($E_I=0$) afin de s'assurer qu'aucune réaction électrochimique n'ait lieu au début du tracé de la courbe intensité potentiel.

La détermination expérimentale de la relation entre le courant et le potentiel d'électrode se traduit par l'obtention des figures appelées voltamogrammes (figure 12) (WANG, 2000).

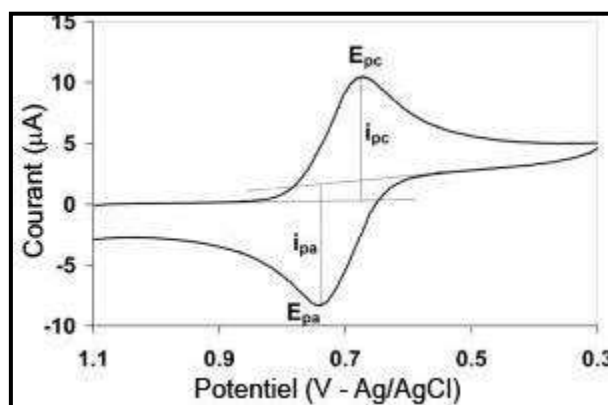


Figure 12 : Aspect général d'un voltamperogramme (WANG, 2000)

Les coordonnées (E_p , i_p) du pic de voltammétrie donnent des indications sur :

- Le mécanisme de la réaction électrochimique.
- La concentration des espèces.

La courbe enregistrée lors d'une expérience de voltamperométrie cyclique présente l'allure d'un pic et non d'une vague. L'observation d'un maximum trouve son origine dans l'établissement d'une couche de diffusion pénétrant ensuite dans le volume de la solution (WANG, 2000).

En effet, arrivée à une valeur de potentiel EP, pour laquelle le transfert de masse est maximal, l'intensité du courant évolue selon $t^{1/2}$ car le transfert de masse ne parvient plus à compenser la consommation de substance électroactive à la surface de l'électrode (WANG, 2000).

II.3.1.1.2. Instruments utilisés pour une manipulation d'électrochimie

- **Potentiostat**

Un Potentiostat est un appareil dont le rôle est d'imposer une différence de potentiel constante entre l'électrode de travail (ET) et l'électrode de référence (ER) tout en fournissant la puissance nécessaire à la cellule. Il mesure le courant traversant l'électrode auxiliaire (EA) et l'électrode de travail (LAMY, 2007).

- **Cellule électrochimique type**

Une cellule électrochimique est composée de plusieurs types d'électrodes selon le type de montage utilisé. On utilise un type de cellule composée d'un système à trois électrodes immergées dans la solution à analyser (LAMY, 2007).

- **Types d'électrodes**

On distingue, plusieurs types d'électrodes en fonction de l'application envisagée ; il est utilisé dans cette étude trois types d'électrodes :

- ✓ Une électrode de travail sur laquelle on examine les différents processus électrochimiques à explorer.
- ✓ Une électrode de référence dont le potentiel est constant et connu, ce qui permet ainsi de contrôler le potentiel à l'électrode de travail.
- ✓ Une électrode auxiliaire appelée aussi contre-électrode qui permet de mesurer le courant circulant dans la cellule électrochimique (Photo 13) (TORBIERO, 2006).

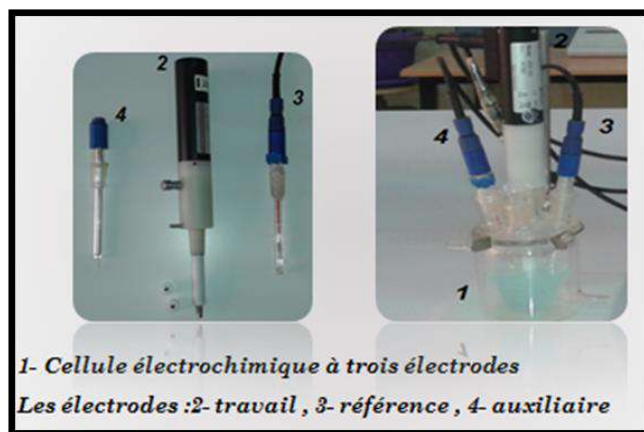


Photo 1 : les électrodes

- **Electrolyte**

En général, on utilise des solutions contenant outre les espèces électroactives, un sel d'électrolyte support totalement dissocié permettant de saturer la solution. Dans ces conditions le tracé d'un voltampérogramme est de quelques millisecondes à quelques minutes. Afin d'éliminer, quand il est nécessaire, l'oxygène dissous, le mode opératoire généralement utilisé est de faire barboter un gaz inerte pendant quelques minutes (TORBIERO, 2006).

La photo 2 montre le montage expérimental couramment utilisé dans toutes expériences électrochimiques.

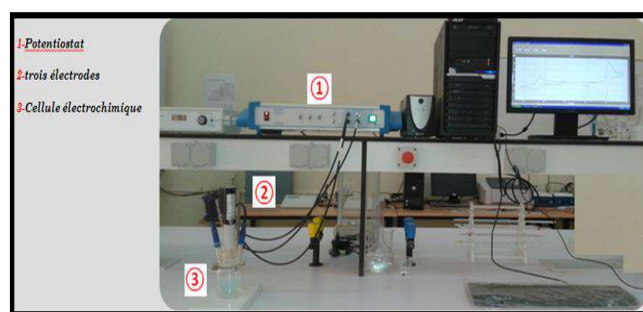


Photo 2 : Dispositif expérimental pour les mesures à potentiel contrôlé voltampérogramme

II.3.1.1.3. Allure d'un voltampérogramme cyclique

Récemment, beaucoup de chercheurs ont adapté cette nouvelle technique pour la mesure et analyse des pesticides et pour d'autres études

La voltampérométrie cyclique (CV) est une des méthodes électrochimiques les plus efficaces pour caractériser les réactions de transfert de charges. Elle consiste à effectuer un balayage aller-retour complet du potentiel appliqué. Dans le cas qui nous intéresse, la caractéristique de $I(E)$ aller est différente de la caractéristique retour car entre l'aller et le retour, la couche de diffusion a été modifiée dans sa composition (TORBIERO, 2006). L'allure du voltampérogramme cyclique est donnée par la figure 13.

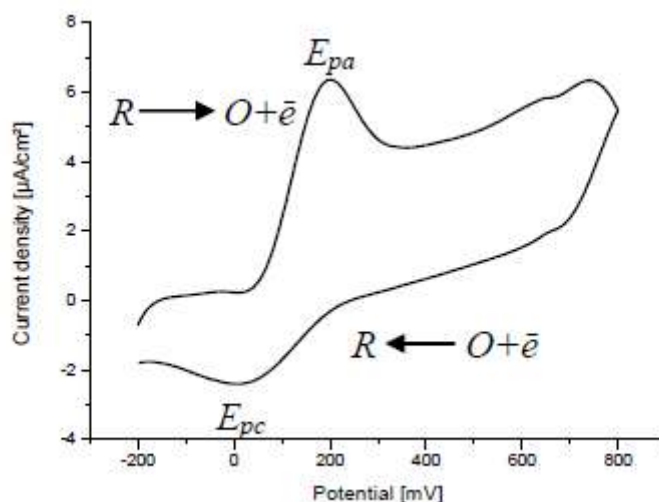


Figure 13 : Allure du voltampérogramme cyclique d'un couple rédox.

D'où E_{pa} et E_{pc} sont les potentiels d'oxydation et de réduction.

II.3.1.1.4. Avantages de la voltampérométrie cyclique

Parmi les principaux avantages de la voltampérométrie cyclique on peut citer :

- La rapidité des mesures.
- Les courbes obtenues peuvent être utilisées à des fins d'analyse pour déterminer la nature et la concentration des espèces oxydables ou réductibles présentes.
- La connaissance de l'évolution des voltampérogrammes lors d'une réaction permet d'en suivre le cours et ainsi de mettre au point, par exemple, des méthodes de détection ampérométriques ou potentiométriques.
- Les courbes voltampérométriques peuvent aussi être utilisées pour mesurer des paramètres de cinétique : soit de cinétique électrochimique soit de cinétique chimique lorsqu'une réaction chimique se trouve couplée à une réaction électrochimique.
- L'étude de la réoxydation des produits formés à l'électrode (MIDOUN, 2010).

II.3.1.2. Méthode chromatographique

La Chromatographie en phase Liquide à Haute Performance (HPLC) est l'instrument de base de tout laboratoire.

La chromatographie est une technique d'analyse qualitative et quantitative de la chimie analytique dans laquelle l'échantillon contenant un ou plusieurs composés est adsorbé sur une phase stationnaire (papier, gélatine, silice, polymère, silice greffée), puis est désorbé par une phase mobile (liquide, gaz ou fluide supercritique). Les différents composés de l'échantillon sont séparés en fonction de leurs vitesses d'adsorption-désorption (STOK et RICE, 1994).

II.3.1.2.1. Principe de la HPLC

La HPLC est un moyen très flexible et simple pour isoler et identifier les différents composés d'un mélange.

La HPLC peut être assez largement décrite par une théorie commune. Dans ce cas, un fluide appelé phase mobile traverse une colonne qui contient une phase solide (silice, silice fondue, silice greffée).

A l'instant initial, le mélange à séparer est injecté à l'entrée de la colonne où il est entraîné par la phase mobile. Si la phase stationnaire a été bien choisie, les constituants du mélange ayant des temps de rétentions différents sont séparés par élution (FRANÇOIS NSEMI MUANDA, 2010).

Un détecteur placé à la sortie de la colonne couplée à un enregistreur permet d'obtenir un tracé appelé chromatogramme (FRANÇOIS NSEMI MUANDA, 2010).

II.3.1.2.2. Description du système d'HPLC

La chaîne HPLC est constituée de divers éléments schématisés sur la figure 14.

La phase mobile alimente le chromatographe en permanence : elle est délivrée dans le système par une pompe dont le débit est modulable. Les composés à séparer, en suspension dans un solvant, sont prélevés grâce à une seringue puis chargés dans le chromatographe par l'injecteur au niveau de la boucle d'injection. Les molécules sont entraînées par la phase mobile vers la colonne chromatographique contenant la phase stationnaire (XIANG, 2006).

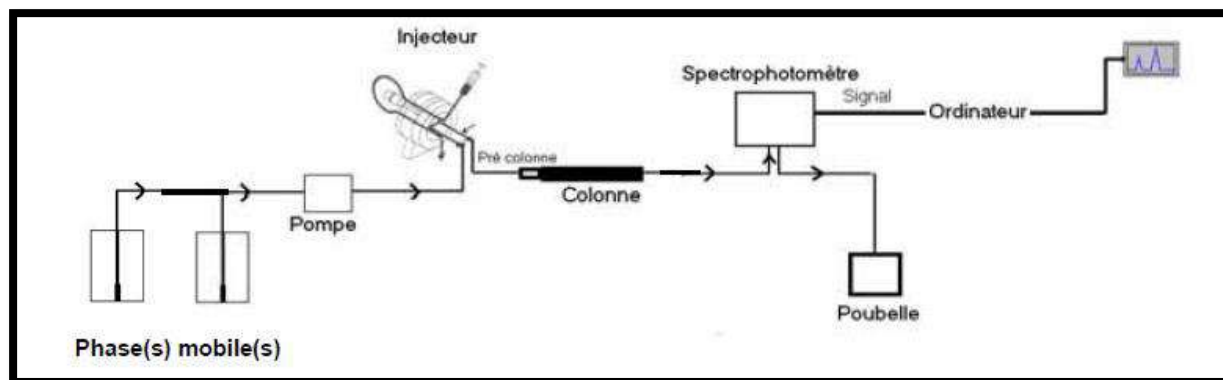


Figure 14 : Schéma d'une chaîne d'HPLC (XIANG, 2006)

L'affinité des composés pour la phase stationnaire déterminera leur rétention. Un détecteur fluorimétrique suit en permanence l'élution du composé et le signal obtenu est enregistré au niveau de l'ordinateur. Une bonne séparation des composés d'intérêt, grâce à l'utilisation de phases mobiles et stationnaires adaptées à ceux-ci, permettra d'observer au niveau de l'intégrateur un pic isolé, fin et symétrique dont la surface est fonction de la concentration de la solution analysée en ce composé (XIANG, 2006).

L'enregistrement et l'analyse des chromatogrammes sont effectués par un logiciel adapté (Normasoft) (XIANG, 2006).

Les analyses ont été réalisées de cette étude à l'aide d'un chromatographe HPLC-RP-C₁₈. Les différentes parties constituant l'appareil sont décrites ci-dessous :

- Pompe : un système de deux pompes LC 20AL pour déplacer la phase mobile à haute pression (plusieurs dizaines de bars) ;
- Injecteur : c'est une vanne d'injection qui porte une boucle d'échantillonnage portant un volume d'injection : 20 µl.
- Colonne : (d'une longueur de 125 mm et d'un diamètre interne de 4,6 mm) contenant la phase stationnaire apolaire (phase inverse), cette dernière est constituée de silice modifiée chimiquement par greffage de résidus (C-18), ces colonnes en phase inverse permettent la séparation des composés polaires, solubles dans l'eau ou dans les mélanges hydro-alcooliques; elle contient la phase stationnaire qui définit le type de chromatographie, soit en phase normale soit en phase inverse, et l'éluant utilisé est constitué de deux compositions constante (H₂O-acide acétique ,acéto-nitrile).
- Détecteur : un détecteur monochrome UV SPD-20A à longueur d'onde variable (190-400 nm) qui permet de détecter les différents composés contenus dans l'échantillon à analyser. Notons qu'il est important que les produits à détecter portent un chromophore qui absorbe dans cette plage de longueur d'onde.

- Four : CTO 20A.

II.3.2. Evaluation de risque mutagène et/ou cancérigène des pesticides

Le travail consistera à suivre, en fonction du temps, la réaction de formation des adduits entre les pesticides et les nucléosides de l'ADN,

Dans le but de développer une autre méthode alternative pour l'évaluation de risque mutagène et/ou cancérigène des pesticides, nous avons employés une méthode chimique en utilisant la méthode électrochimique et une autre méthode confirmatrice (HPLC).

II.3.2.1. Évaluation du risque mutagène et/ou cancérigène des pesticides en utilisant la voltammétrie cyclique

Cette procédure opératoire a pour but d'évaluer le risque mutagène et/ou cancérigène des pesticides par les tests des mélanges réactionnels et le nucléoside avant et après 72h d'incubation

La réaction entre le pesticide étudié et le nucléoside se fait dans une cellule électrochimique à trois électrodes, une électrode de carbone vitreux de diamètre égale à 3 mm² représente l'électrode de travail, une contre électrode de platine de diamètre égale à 1 mm et de longueur de 10 mm et une électrode de référence au calomel saturé. Un excès du pesticide (5mM) est ajouté à une solution 1mM de nucléoside dans un tampon phosphate mono- et bipotassique (KH₂PO₄+K₂HPO₄) à une concentration 0,05 M et de volume 25 ml et de pH égale à 7,2, le mélange réactionnel est incubé sous agitation continue à une température de 37°C.

Avant chaque mesure, les solutions sont désaérées par barbotage d'azote pendant quelques minutes, puis un flux d'azote est maintenu à la surface de la solution et l'électrode de travail est nettoyée après chaque mesure électrochimique en frottant sa surface sur un papier d'oxyde d'aluminium et ensuite rincé avec de l'eau distillée et enfin avec de l'acétone, l'électrode est immergée dans la solution. Le voltamogramme est obtenu sur une électrode de carbone vitreux dans un domaine de potentiel de 0.8 jusqu'a 2.5 volt et la vitesse de balayage de 100 mV/s. toutes les mesures ont été faites dans un chambre (25 ± 1°C), le voltamogramme obtenu a été effectué par le logiciel Voltmaster 4 software version 7.08 (radiometer analytical SAS), puis les voltomogramme est converti par Originlab software version 2 (Integral Software, France).

Les rendements de la formation d'un adduit entre le nucléoside et le pesticide avant et

après 72h d'incubation sont calculés selon l'équation (1)

$$\text{Rendement \%} = 1 - \frac{i\alpha(t=72h)}{i\alpha(t=0)} \times 100 \quad (1)$$

$i\alpha(t=0)$: densité de courant du pic anodique de nucléoside pure

$i\alpha(t=72h)$: densité de courant du pic anodique de mélange réactionnel entre le pesticide et le nucléoside après 72h d'incubation à 37°C (CHENNA *et al.*, 1992)

II.3.2.1.1. Préparation du tampon phosphate

Le calcul est fait pour la préparation de 100 ml d'une solution tampon de concentration 0.05 M et à partir de phosphate mono et bipotassique (K_2HPO_4 et KH_2PO_4) à pH = 7.2.

Le rapport des concentrations de l'acide et de la base est calculé en utilisant l'équation de HENDERSON HASSELBALCH.

$$7.2 = 7.2 + \text{Log} \frac{[K_2HPO_4]}{[KH_2PO_4]}$$

donc

$$\frac{[K_2HPO_4]}{[KH_2PO_4]} = 1$$

La molarité de la solution tampon est la somme de la molarité de l'acide et de la base.

D'où

$$[K_2HPO_4] + [KH_2PO_4] = 0.05 \text{ mol/L}$$

Ce qui donne

$$[K_2HPO_4] = [KH_2PO_4] = 0.025 \text{ mol/L}$$

D'où le nombre de mole de l'acide et de la base est :

$$n_{K_2HPO_4} = n_{KH_2PO_4} = 0.0025 \text{ mol}$$

Et les masses

$$m_{K_2HPO_4} = 0.340g$$

$$m_{KH_2PO_4} = 0.435g$$

On dissout 0.34 g de KH_2PO_4 et de 0.435 g de K_2HPO_4 dans un volume d'eau inférieur à 100 ml, puis on ajuste le pH de la solution obtenue à 7.2 par l'ajout de NaOH, une fois le pH est ajusté on ajoute de l'eau jusqu'à l'obtention d'un volume égale à 100 ml.

II.3.2.2. Évaluation de risque mutagène et/ou cancérigène des pesticides en utilisant la méthode chromatographique (HPLC)

Les mélanges réactionnels ont été aussi analysés par chromatographie liquide à haute performance (HPLC). Le chromatographe (LC 20 AL) utilisé est muni d'une colonne C18 relié à un injecteur universel de type (Hamilton 25 μ l), de diamètre interne 4,6 mm remplie par 5 μ m de phase stationnaire ; et d'un détecteur UV-VIS SPD 20A (Shimadzu). La phase mobile est formée par une solution d'acétonitrile et de l'eau distillée. Après 72h d'incubation de mélange réactionnel entre le pesticide et le nucléoside et sous agitation continue à une température de 37°C. Les analyses ont été réalisées dans les conditions opératoires suivant : le volume injecté est de 20 μ l. le débit en mode isocratique est maintenu à 1 ml.min⁻¹. La longueur d'onde est de 260 nm, le temps d'analyse : 50 minutes. Les échantillons ont été filtrés par des filtres de cellulose (millipore) de porosité 0,45 μ m, ce mélange a servi pour tracer le chromatogramme.

Chapitre III
Résultats et discussion

III.1. Evaluation de risque mutagène et/ou cancérigène des pesticides étudiés

Afin d'évaluer le risque mutagène et/ou cancérigène des pesticides utilisés dans la région d'EL-Oued, des différents nucléosides dG (2'-désoxyguanosine), dA (2'-désoxyadénosine), dC (2'-désoxycytidine) et T (thymidine) sont employés pour une étude chimique par la voltampérométrie cyclique et l'HPLC afin d'évaluer leur interaction avec les pesticides cités auparavant.

III.1.1. Evaluation du risque mutagène et/ou cancérigène de l'abaméctine

III.1.1.1. Etude électrochimique de l'abaméctine

L'évolution de la réaction entre l'abaméctine et les nucléosides est suivie par la mesure des densités de courant des pics anodiques en fonction du temps.

III.1.1.1.1. Abaméctine avec la thymidine

Un excès du pesticide abaméctine (5mM) est ajouté à une solution 1mM de nucléoside thymidine dans un tampon phosphate à pH = 7.2. Le mélange obtenu est incubé sous agitation à 37°C. Le voltammogramme est obtenu sur une électrode de carbone vitreux dans un domaine de potentiel de 0.8 à 2.5 volt à une vitesse de balayage de 100 mV/s.

La figure 15 représente des voltammogrammes d'un mélange de solution de pesticide abaméctine dans un tampon phosphate et celui de la thymidine après 72h d'incubation et celui de la thymidine (1mM) avant 72h d'incubation.

D'après le voltammogramme de la thymidine, il est noté au potentiel 1.9 V une densité de courant anodique est égale à 359.93 $\mu\text{A}/\text{cm}^2$. Alors que le voltammogramme de mélange réactionnel entre le pesticide de l'abaméctine et la thymidine, il est observé une densité de courant anodique égale à 67.93 $\mu\text{A}/\text{cm}^2$ au potentiel 1.9 V.

Il est remarqué une diminution du taux de densité anodiques de courant des pics en fonction de temps ce qui explique qu'il y a une réaction entre le pesticide et la thymidine et cela suggère une formation d'un complexe moléculaire (adduit) entre la thymidine et l'abaméctine.

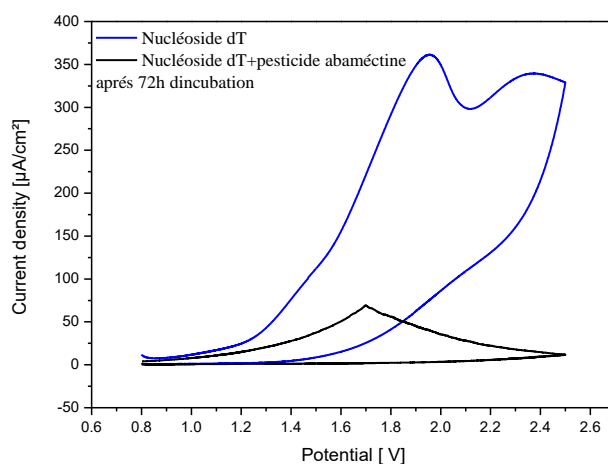


Figure 15 : Évolution des voltammogrammes après 72h heures d'incubation à 37°C d'un mélange de la thymidine dT et du pesticide abaméctine (5mM) et celui de la thymidine (1mM) avant 72h obtenus sur une électrode de carbone vitreux dans un tampon phosphate de pH = 7.2 à une vitesse de balayage de 100mV/s

Le tableau X regroupe les valeurs des densités de courant des pics anodiques pour la thymidine au début de la réaction et après 72 heures d'incubation à 37°C dans un tampon phosphate à pH = 7.2 avec le pesticide abaméctine

Le rendement de cette réaction entre la thymidine et le pesticide abaméctine avant et après 72h d'incubation sont calculés selon l'équation (1).

Tableau X : Densités de courant des pics anodiques pour la thymidine au début de la réaction et après 72 heures d'incubation à 37°C dans un tampon phosphate à pH = 7.2 avec le pesticide abaméctine

Durée de la réaction (heures)	Courant anodique ($\mu\text{A}/\text{cm}^2$)	Rendement
0	359.9	-
72	67.93	81.13%

D'après les valeurs des densités du courant des pics anodiques, le rendement de la réaction entre la thymidine et le pesticide abaméctine après 72 heures d'incubation est de 81.13%.

Au vu des résultats, il est observé la diminution de courant anodique de mélange de pesticide avec thymidine en comparant avec le voltammogramme de thymidine, il apparaît que l'abaméctine peut se fixer avec la thymidine et forme fortement un adduit.

III.1.1.1.2. Abaméctine avec la désoxyadénosine

On procède les mêmes conditions expérimentales décrit précédemment pour tous les nucléosides.

La figure 16 illustre les voltammogrammes d'un mélange de solution de pesticide abaméctine- désoxyadénosine dans un tampon phosphate et celui de la désoxyadénosine (1mM).

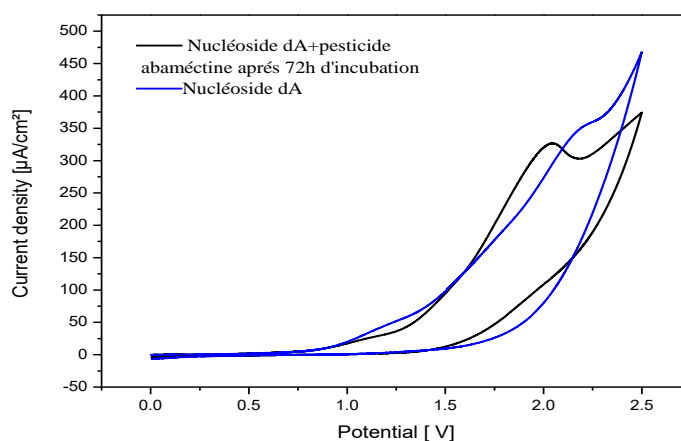


Figure 16 : Évolution des voltammogrammes après 72h heures d'incubation à 37°C d'un mélange de la désoxyadénosine et du pesticide abaméctine (5mM) et celui de la désoxyadénosine (1mM) avant 72h obtenus sur une électrode de carbone vitreux dans un tampon phosphate de pH = 7.2 à une vitesse de balayage de 100mV/s

D'après le voltammogramme de la désoxyadénosine, il est noté au potentiel 1.9 V une densité de courant anodique égale à $353.63\mu\text{A}/\text{cm}^2$, alors que le voltammogramme du mélange entre le pesticide abaméctine et la désoxyadénosine présente une densité de courant anodique $325.52\mu\text{A}/\text{cm}^2$ au potentiel 1.9V.

Il est remarqué une légère diminution dans les densités de courant anodique et il est observé une modification au niveau de surface de pic, ce qui signifie qu'il y a une réaction et la formation d'un adduit entre la dT et l'abaméctine (fig. 16).

Les rendements de cette réaction de formation d'un adduit entre la désoxyadénosine et le pesticide abaméctine avant et après 72h d'incubation sont consignés dans le tableau XI.

Les rendements de cette réaction de formation d'un adduit entre la désoxyadénosine et le pesticide abaméctine sont calculés selon l'équation (1).

Tableau XI : Densités de courant des pics anodiques pour la désoxyadénosine au début de la réaction et après 72 heures d'incubation à 37°C dans un tampon phosphate à pH = 7.2 avec le pesticide abaméctine

Durée de la réaction (heures)	Courant anodique ($\mu\text{A}/\text{cm}^2$)	Rendement
0	353.63	-
72	325.52	7.95%

D'après les valeurs des densités du courant des pics anodiques, le rendement de la réaction entre le désoxyadénosine et le pesticide abaméctine après 72 heures d'incubation est de 7.95%.

Il est noté une diminution, ceci nous donne une idée sur l'existence d'une réaction due à la formation d'adduit qui peut provoquer un risque mutagène et/ou cancérigène, donc on peut dire que le pesticide de l'abaméctine peut former un adduit avec le désoxyadénosine.

La littérature ne rapporte pas des études claires concernant la formation d'adduits à l'ADN mais des données indirectes souvent déduites à partir d'expérimentation non concluante ; il est trouvé que le site préférentiel des cancérigènes est la guanine : l'azote en 7 est généralement modifié par les agents alkylants ($\text{C}_2\text{H}_5\cdot$ CH_3) et les mycotoxines comme l'aflatoxine ; alors que les amines aromatiques et les hydrocarbures aromatiques se fixent plutôt sur le carbone en 8 et/ou l'azote en 2. Les autres bases de l'ADN peuvent être également modifiées, notamment l'azote en 1 et en 3 de l'adénine et l'oxygène en 4 de la thymine ((PFOHL-LESZKOWICZ, 1994).

III.1.1.1.3. Abaméctine avec la désoxyguanosine

La figure 17 représente les voltammogrammes d'un mélange de solution de pesticide abaméctine et de nucléoside désoxyguanosine dans un tampon phosphate et celui de la désoxyguanosine dG (1mM).

D'après le voltammogramme du pesticide abaméctine et la désoxyguanosine il est noté au potentiel 1.9 V une densité de courant anodique égale à $356.1 \mu\text{A}/\text{cm}^2$, et pour le voltammogramme de désoxyguanosine il est noté au même potentiel une densité de courant anodique égale $301.7 \mu\text{A}/\text{cm}^2$.

Il est remarqué ici une diminution dans la densité de courant anodique de mélange réactionnel dG-abaméctine, le rendement de cette réaction entre la désoxyguanosine et le pesticide abaméctine avant et après 72h d'incubation sont calculés selon l'équation (1).

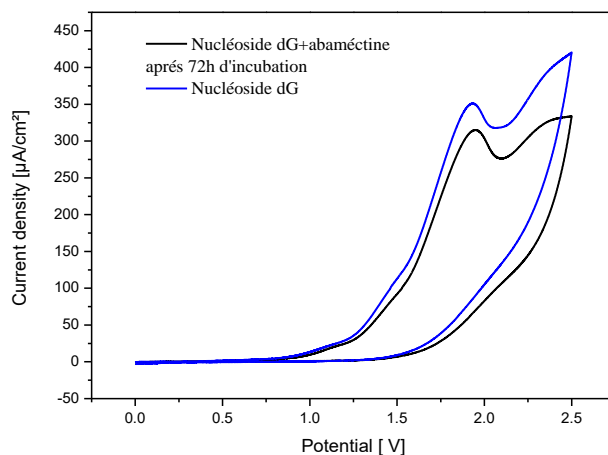


Figure 17 : Évolution des voltammogrammes après 72h heures d'incubation à 37°C d'un mélange de la désoxyguanosine et du pesticide abaméctine (5mM) et celui de la désoxyguanosine (1mM) avant 72h obtenus sur une électrode de carbone vitreux dans un tampon phosphate de pH = 7.2 à une vitesse de balayage de 100mV/s

Le tableau XII regroupe les valeurs des densités de courant des pics anodiques pour la désoxyguanosine au début de la réaction et a après 72 heures d'incubation à 37°C dans un tampon phosphate à pH = 7.2 avec le pesticide abaméctine.

Tableau XII : Densités de courant des pics anodiques pour la désoxyguanosine au début de la réaction et a après 72 heures d'incubation à 37°C dans un tampon phosphate à pH = 7.2 avec le pesticide abaméctine.

Durée de la réaction (heures)	Courant anodique ($\mu\text{A}/\text{cm}^2$)	Rendement
0	356.1	-
72	301.7	15.28%

D'après les valeurs des densités du courant des pics anodiques, le rendement de la réaction entre la désoxyguanosine et le pesticide abaméctine après 72 heures d'incubation est de 15.28%.

Au vu des résultats, il apparait que l'abaméctine forme des adduits avec la désoxyguanosine. Les premières preuves de la relation entre les adduits à l'ADN et la mutagénicité d'un cancérigène ont été apportées par LOVELESS, (1969). Cet auteur a montré

que l'alkylation en O6 du résidu guanine de l'ADN traité par des composés N-nitrosés induit des mutations par mauvais appariement de bases.

Différents adduits à l'ADN sont capables d'induire des mutations (HEMMINKI, 2000 ; VINEIS et PERERRA, 2000). Par exemple, le benzopyrène diol époxyde (BDPE) dont le site préférentiel de fixation sont les sites GC, induit des transitions GC → TA (JELINSKY *et al.*, 1995). De même, l'aflatoxine B1 induit des transitions GC → TA (BAILEY *et al.*, 1996). SHIBUTANI (1994), a montré que des mutations spécifiques liées à certains adduits du Nacétyl- 2 aminofluorène à grand potentiel de mauvais appariement, correspondent à une délétion d'une ou deux bases opposées à l'adduit. Néanmoins, l'établissement d'un lien entre un adduit spécifique et un type de mutation est souvent difficile, car un métabolite réactif peut interagir avec différents sites de l'ADN, et générer une grande variété d'adduits (SINGER et ESSIGMAN, 1991 ; HEMMINKI *et al.*, 2000). En outre, différents facteurs peuvent affecter la possibilité d'un adduit d'induire une mutation tels que : l'orientation de l'adduit (c'est-à-dire de la modifiée) par rapport au complémentaire, la nature de la polymérase, la séquence d'ADN dans laquelle est incluse l'adduit (LOECHLER, 1996 ; KOZACK *et al.*, 2000).

III.1.1.1.4. Abaméctine avec la désoxycytidine

La figure 18 représente les voltammogrammes d'un mélange de solution de pesticide abaméctine (5mM) et de nucléoside désoxycytidine dans un tampon phosphate et celui de la dC (1mM).

D'après le voltammogramme de la désoxycytidine, il est noté au potentiel 2.0 V une densité de courant anodique égale à 346.7 $\mu\text{A}/\text{cm}^2$. Tandis que le voltammogramme du mélange entre le pesticide abaméctine et la désoxycytidine présente une densité de courant anodique 113.2 $\mu\text{A}/\text{cm}^2$ au potentiel 2.0V.

Au vu des résultats, il est remarqué une grande différence dans les densités de courant anodique par rapport le temps, mais ils présentent une augmentation de courant anodique de mélange réactionnel et de la désoxycytidine au lieu de diminution de densité de courant anodique, et ce résultat peut être interpréter par l'équation de RANDLES et SEVICK.

$$I_p = (2,69 \times 10^5) n^{3/2} A D^{1/2} \nu^{1/2} C \quad (2)$$

I_{pa} : intensité anodique de pic s'exprime en A à 25°C

I_{pc} : intensité cathodique de pic s'exprime en A à 25°C

n : nombre d'électrons mis en jeux

A : surface de l'électrode en cm^2

C: concentration de substance électroactive dans la solution en mol.cm⁻³

D_{ox} : coefficient de diffusion de l'oxydant est exprimé en cm².s⁻¹

v : vitesse de balayage de potentiel (en V^s⁻¹)

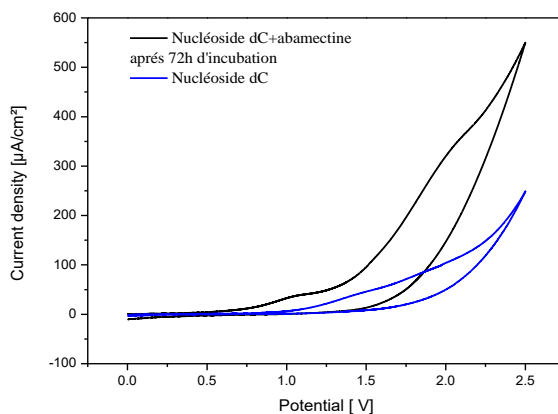


Figure 18 : Évolution des voltammogrammes après 72h heures d'incubation à 37°C d'un mélange de la désoxycytidine et du pesticide abaméctine (5mM) et celui de nucléoside désoxycytidine (1mM) avant 72h obtenus sur une électrode de carbone vitreux dans un tampon phosphate de pH = 7.2 à une vitesse de balayage de 100mV/s

D'après cette équation (2), il apparait que le seul paramètre qui va modifier la densité du courant anodique c'est le coefficient de diffusion car les autres facteurs sont constants, seul le coefficient de diffusion qui peut modifier et par conséquent on aura l'augmentation des courant anodique au lieu de diminution.

Le tableau XIII regroupe les valeurs des densités de courant des pics anodiques pour la désoxycytidine au début de la réaction et a après 72 heures d'incubation à 37°C dans un tampon phosphate à pH = 7.2 avec le pesticide abaméctine.

Tableau XIII : Densités de courant des pics anodiques pour la désoxycytidine au début de la réaction et a après 72 heures d'incubation à 37°C dans un tampon phosphate à pH = 7.2 avec le pesticide abaméctine

Durée de la réaction (heures)	Courant anodique (µA/cm ²)	Rendement
0	113.2	-
72	346.7	/

D'après les résultats de tableau, le rendement de cette réaction est négatif

III.1.1.2. Etude chromatographique de l'abaméctine

Avant de tester le mélange réactionnel entre la et le pesticide, une analyse par chromatographie à haute performance des différents nucléosides ont été faite. Les résultats sont illustrés dans la figure 19.

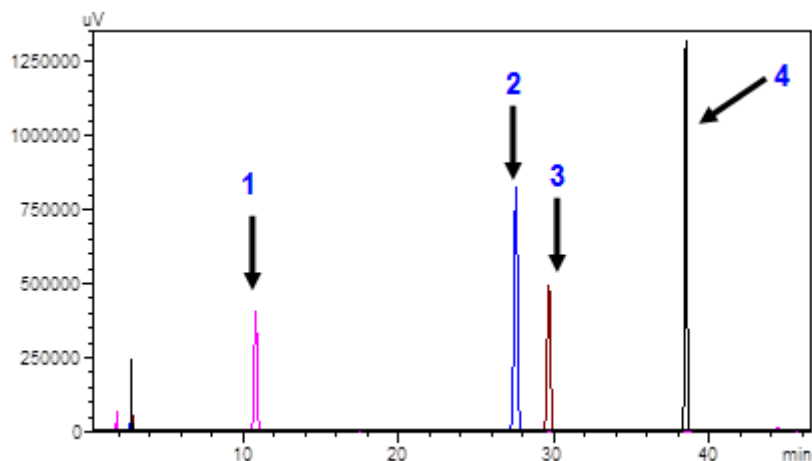


Figure 19 : Chromatogrammes des différents nucléosides

1, désoxycytidine 2, désoxyguanosine 3, thymidine 4, désoxyadénosine

Le tableau XIV présente le temps de rétention de chaque nucléoside.

Les résultats de la figure 19 et du tableau 14, révèlent le temps de rétention de désoxycytidine est 11 minutes, la désoxyguanosine leur temps de rétention est de 27 minutes, 30 minutes pour la thymidine alors que la désoxyadénosine leur temps de rétention est de 37 minutes.

Tableau XIV : Temps de rétention de chaque nucléoside

Nucléosides	Rt (min)
1	11
2	27
3	30
4	37

III.1.1.2.1. Etude chromatographique de l'abaméctine avec la thymidine

La figure 20 présente le chromatogramme d'HPLC du mélange réactionnel abaméctine-thymidine après 72h d'incubation.

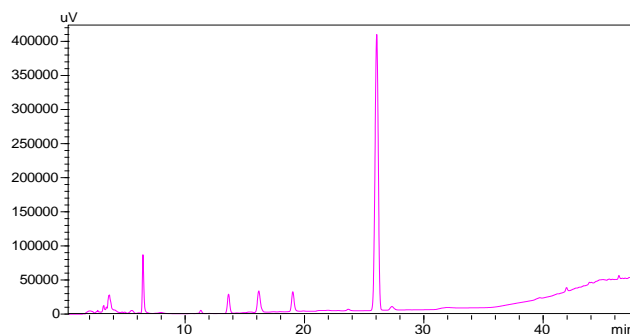


Figure 20 : Chromatogramme d'HPLC d'un mélange réactionnel de pesticide abaméctine avec la thymidine après 72h d'incubation sous agitation à 37°C

Pour mieux comprendre, nous avons réalisé une superposition des chromatogrammes entre la thymidine et le mélange abaméctine-thymidine après 72 h d'incubation ; les résultats sont regroupés dans la figure 21.

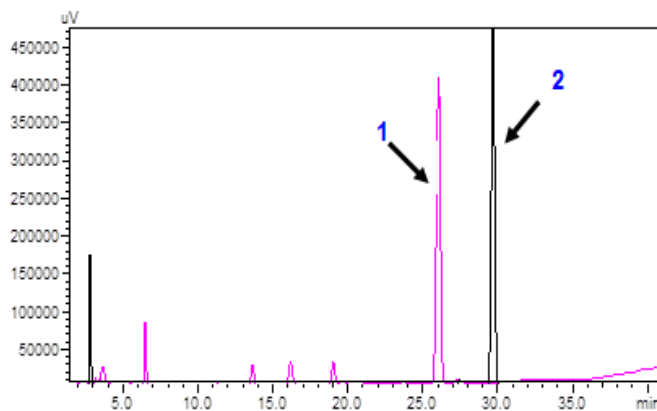


Figure 21 : Superposition des chromatogrammes du mélange réactionnel abaméctine-thymidine après 72h d'incubation (1) et de la thymidine (2)

Le tableau XV présente les composés et leurs temps de rétention.

Tableau XV : Composés (adduit formé et dT) et leurs temps de rétention

Numéro de pic	Composé	Rt (min)
1	Adduit formé	26
2	Nucléoside (dT)	30

Le résultat montre une disparition du pic de la thymidine (30min) et apparition d'un nouveau pic avec un temps de rétention de 26 min suggérant la formation d'un complexe moléculaire entre l'abaméctine et la thymidine.

III.1.1.2.2. Abaméctine avec la désoxyadénosine

La figure 22 présente le chromatogramme de mélange réactionnel de pesticide abaméctine avec la désoxyadénosine après 72h d'incubation.

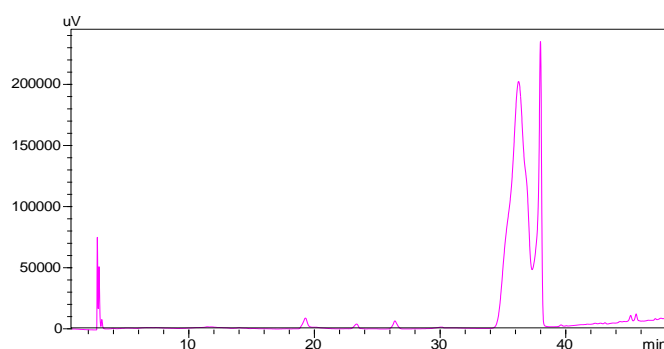


Figure 22 : Chromatogramme d'HPLC d'un mélange réactionnel de pesticide abaméctine avec la désoxyadénosine après 72h d'incubation sous agitation à 37°C

La figure 23 présente la superposition des chromatogrammes du mélange réactionnel après 72h d'incubation et de la désoxyadénosine.

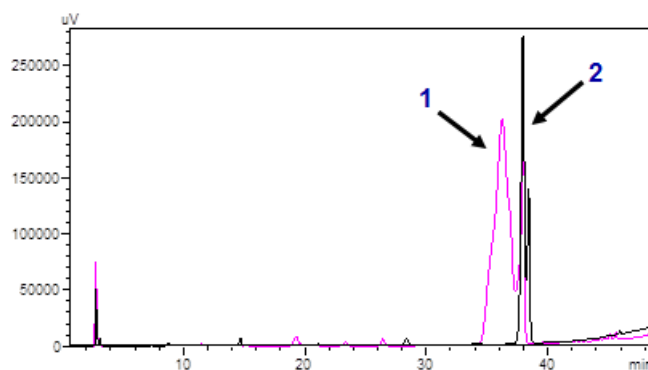


Figure 23 : Superposition des chromatogrammes du mélange réactionnel abaméctine-désoxyadénosine après 72h d'incubation (1) et de la désoxyadénosine (2)

Le tableau XVI présente les composés et leurs temps de rétention.

Tableau XVI : Composés (adduit formé et dA) et leurs temps de rétention

Numéro de pic	Composé	Rt (min)
1	Adduit formé	34
2	Nucléoside (dA)	37

Au vu des résultats de la figure 23, il est noté une disparition du pic de la désoxyadénosine (37min) et apparition d'un nouveau pic avec un temps de rétention de 34 min indiquant la formation d'un complexe moléculaire entre l'abaméctine et la désoxyadénosine.

III.1.1.2.3. Abaméctine et nucléoside désoxyguanosine

La figure 24 présente le chromatogramme d'HPLC d'un mélange réactionnel de pesticide abaméctine avec la désoxyguanosine après 72h d'incubation.

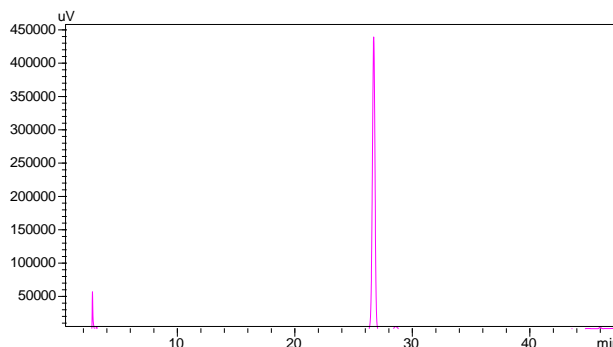


Figure 24 : Chromatogramme d'HPLC d'un mélange réactionnel de pesticide abaméctine avec la désoxyguanosine après 72h d'incubation sous agitation à 37°C

La figure 25 présente la superposition entre les chromatogrammes de mélange abaméctine-désoxyguanosine après 72 h d'incubation et de la désoxyguanosine.

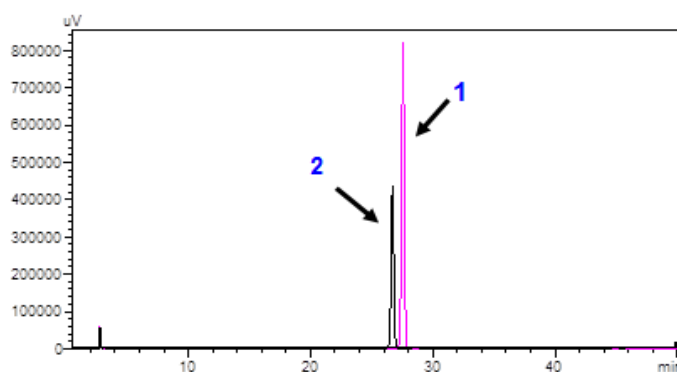


Figure 25 : Superposition des chromatogrammes du mélange réactionnel abaméctine-désoxyguanosine après 72h d'incubation (1) et de la désoxyguanosine (2)

Le tableau XVII présente les composés et leurs temps de rétention.

Tableau XVII : Composés (adduit et dG) et leur temps de rétention

Numéro de pic	Composé	Rt (min)
1	Adduit formé	28
2	Nucléoside (dG)	27

Au vu des résultats de la figure 25, il apparaît une disparition du pic de la désoxyguanosine (27min) et apparition d'un nouveau pic avec un temps de rétention de 28 min suggérant la formation d'un complexe moléculaire entre l'abaméctine et désoxyguanosine.

III.1.1.2.4. Abaméctine avec la désoxycytidine

La figure 26 présente le chromatogramme de d'HPLC d'un mélange réactionnel de pesticide abaméctine avec la désoxycytidine.

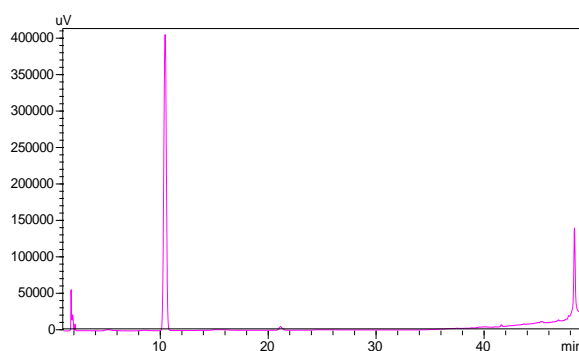


Figure 26 : Chromatogramme d'HPLC d'un mélange réactionnel de pesticide abaméctine avec la désoxycytidine après 72h d'incubation sous agitation à 37°C

La figure 27 présente la superposition entre les chromatogrammes de mélange abaméctine-désoxycytidine après 72 h d'incubation et du désoxycytidine avant 72h d'incubation.

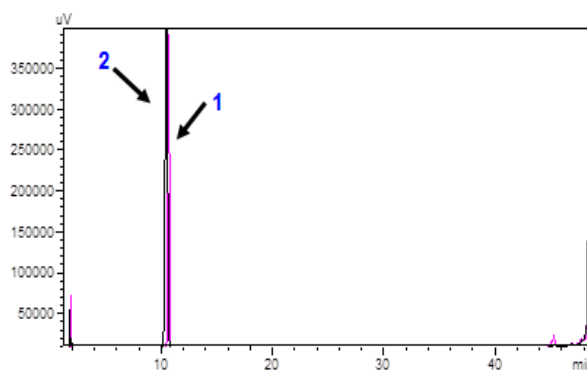


Figure 27 : Superposition des chromatogrammes du mélange réactionnel abaméctine-désoxycytidine après 72h d'incubation (1) et de la désoxycytidine avant 72h d'incubation (2)

Le tableau XVIII présente les composés et leurs temps de rétention.

Tableau XVIII : Composés (adduit formé et dC) et leur temps de rétention

Numéro de pic	Composé	Rt (min)
1	Adduit formé	/
2	Nucléoside (dC)	11

Au vu des résultats de la figure 26 et 27, il est noté l'inexistence des nouveaux pics et des adduits formés.

Les adduits à l'ADN n'ont pas tous le même potentiel mutagène. Certains sont très mutagène alors que d'autres ne provoquent pas d'effet sur le patrimoine génétique (HEMMINKI *et al*, 2004).

D'après les résultats électrochimiques, il est remarqué l'interaction de pesticide de l'abaméctine avec les trois nucléosides, il est observé une forte interaction avec thymidine et légère interaction avec désoxyadénosine et désoxyguanosine alors que désoxycytidine n'interagit pas avec le pesticide de l'abaméctine, et d'après les résultats chromatographiques, Il apparaît que l'abaméctine interagit avec tous les nucléosides sauf désoxycytidine. Donc il y a une ressemblance et concordance entre les deux méthodes chimiques.

D'une manière générale la détection des adduits à l'ADN est un outil très sensible pour clarifier une source cancérigène, pour élucider un mécanisme de carcinogénicité et pour évaluer les effets génotoxiques du pesticide.

L'abaméctine peut présenter un risque mutagène et/ou cancérigène.

III.1.2. Evaluation du risque mutagène et/ou cancérigène de dicofol

III.1.2.1. Etude électrochimique de Dicofol

L'évolution de la réaction entre le dicofol et les nucléosides est suivie par la mesure des densités de courant des pics anodiques en fonction du temps.

III.1.2.1.1. Dicofol avec thymidine

Un excès du pesticide de dicofol (5mM) est ajouté à une solution 1mM de nucléoside thymidine dans un tampon phosphate à pH = 7.2. Le mélange obtenu est incubé sous agitation

à 37°C. Le voltammogramme est obtenu sur une électrode de carbone vitreux dans un domaine de potentiel de 0.8 à 2.5 volt à une vitesse de balayage de 100 mV/s.

La figure 28 représente les voltammogrammes d'un mélange de solution de pesticide dicofol (5mM) et de la thymidine dans un tampon phosphate et celui de la thymidine (1mM). Le voltammogramme est obtenu sur une électrode de carbone vitreux dans un domaine de potentiel de 0.8 à 2.5 volt à une vitesse de balayage de 100 mV/s.

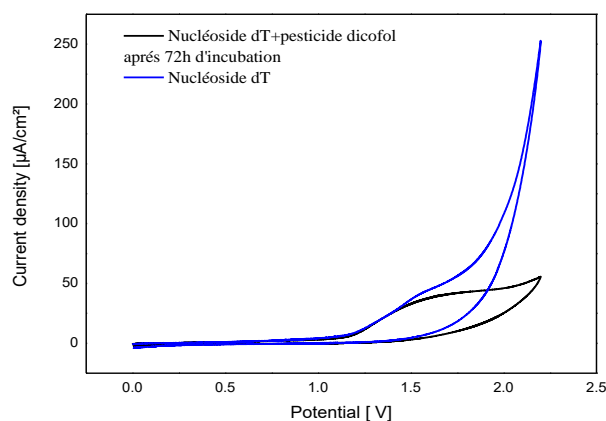


Figure 28 : Évolution des voltammogrammes après 72h heures d'incubation à 37°C d'un mélange de la thymidine et du pesticide dicofol (5mM) et celui de la thymidine(1mM) avant 72h obtenus sur une électrode de carbone vitreux dans un tampon phosphate de pH = 7.2 à une vitesse de balayage de 100mV/s

Pour le voltammogramme de la thymidine, il est noté au potentiel 1.8 V une densité de courant anodique égale à 82.92 $\mu\text{A}/\text{cm}^2$. Tandis que le voltammogramme du mélange entre le pesticide dicofol et la thymidine présente une densité de courant anodique 57.42 $\mu\text{A}/\text{cm}^2$ au potentiel 1.8V.

Au vu des résultats, il est remarqué une baisse dans les densités de courant anodique par rapport le temps, ce qui signifie il existe une réaction entre la thymidine et le pesticide de dicofol qui nous renseigne sur la formation d'un adduit entre la thymidine et le pesticide de dicofol.

Le tableau XIX regroupe les valeurs des densités de courant des pics anodiques pour la thymidine au début de la réaction et a après 72 heures d'incubation à 37°C dans un tampon phosphate à pH = 7.2 avec le pesticide dicofol

Le rendement de cette réaction entre la thymidine et le pesticide dicofol avant et après 72h d'incubation sont calculés selon l'équation (1).

Tableau XIX : Densités de courant des pics anodiques des densités de courant des pics anodiques pour la thymidine au début de la réaction et a après 72 heures d'incubation à 37°C dans un tampon phosphate à pH = 7.2 avec le pesticide dicofol

Durée de la réaction (heures)	Courant anodique ($\mu\text{A}/\text{cm}^2$)	Rendement
0	82.92	-
72	57.42	30.75%

D'après les valeurs des densités du courant des pics anodiques, le rendement de la réaction entre la thymidine et le pesticide dicofol après 72 heures d'incubation est de 30.75%

III.1.2.1.2. Dicofol avec la désosyadénosine

La figure 29 représente les voltammogrammes d'un mélange de solution de pesticide dicofol (5mM) et de la désosyadénosine dans un tampon phosphate et celui de la désosyadénosine (1mM).

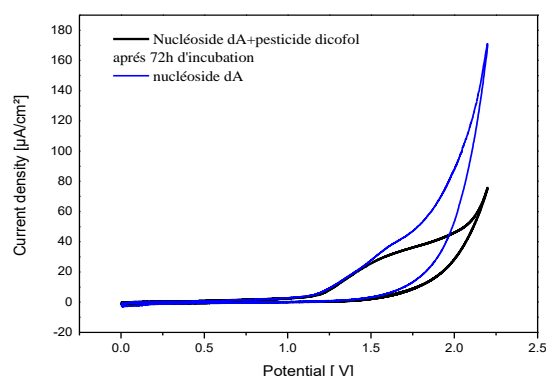


Figure 29 : Évolution des voltammogrammes après 72h heures d'incubation à 37°C d'un mélange de la désosyadénosine et du pesticide dicofol (5mM) et celui de lasoxyadénosine(1mM) avant 72h obtenus sur une électrode de carbone vitreux dans un tampon phosphate de pH = 7.2 à une vitesse de balayage de 100mV/s

Pour le voltammogramme de la désosyadénosine, il est noté au potentiel 1.7 V une densité de courant anodique égale à 30.2 $\mu\text{A}/\text{cm}^2$. Tandis que le voltammogramme du mélange entre le pesticide dicofol et la désosyadénosine présente une densité de courant anodique 49.86 $\mu\text{A}/\text{cm}^2$ au potentiel 1.7V.

D'après les résultats, il est remarqué une diminution dans la densité du courant anodique de mélange réactionnel dicofol-désosyadénosine celui nous informe sur la formation de d'un complexe moléculaire entre la et le pesticide dicofol.

Le tableau XX regroupe les valeurs des densités de courant des pics anodiques pour la désoxyadénosine au début de la réaction et a après 72 heures d'incubation à 37°C dans un tampon phosphate à pH = 7.2 avec le pesticide dicofol.

Le rendement de cette réaction entre la désoxyadénosine et le pesticide dicofol avant et après 72h d'incubation sont calculés selon l'équation (1).

Tableau XX : Densités de courant des pics anodiques des pics anodiques pour la désoxyadénosine au début de la réaction et a après 72 heures d'incubation à 37°C dans un tampon phosphate à pH = 7.2 avec le pesticide dicofol.

Durée de la réaction (heures)	Courant anodique ($\mu\text{A}/\text{cm}^2$)	Rendement
0	49.86	-
72	30.2	39.43%

D'après les valeurs des densités du courant des pics anodiques, le rendement de la réaction entre le désoxyadénosine et le pesticide dicofol après 72 heures d'incubation est de 39.43%

III.1.2.1.3. Dicofol avec la désoxyguanosine

La figure 30 représente les voltammogrammes d'un mélange de solution de pesticide dicofol et de nucléoside désoxyguanosine dans un tampon phosphate et celui de la désoxyguanosine (1mM).

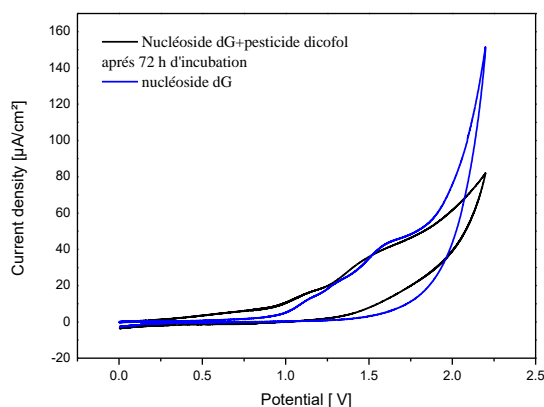


Figure 30 : Évolution des voltammogrammes après 72h heures d'incubation à 37°C d'un mélange de la désoxyguanosine et du pesticide dicofol (5mM) et celui de nucléoside désoxyguanosine (1mM) avant 72h obtenus sur une électrode de carbone vitreux dans un tampon phosphate de pH = 7.2 à une vitesse de balayage de 100mV/s

Pour le voltammogramme de la désoxyguanosine, il est observé au potentiel 1.7 V une densité de courant anodique égale à 42.04 $\mu\text{A}/\text{cm}^2$. Alors que le voltammogramme du mélange entre le pesticide dicofol et la désoxyguanosine présente une densité de courant anodique 40.71 $\mu\text{A}/\text{cm}^2$ au potentiel 1.7V.

D'après les résultats, il est remarqué une légère modification dans les densités des courants anodiques ce qui signifie qu'il existe une réaction entre la dG et le pesticide de dicofol. Cette réaction est due à la formation d'un adduit entre la dG et le pesticide dicofol.

Le tableau XXI regroupe les valeurs des densités de courant des pics anodiques pour la désoxyguanosine au début de la réaction et a après 72 heures d'incubation à 37°C dans un tampon phosphate à pH = 7.2 avec le pesticide dicofol.

Le rendement de cette réaction entre la dG et le pesticide dicofol avant et après 72h d'incubation sont calculés selon l'équation (1).

Tableau XXI : Densités de courant des pics anodiques pour la désoxyguanosine au début de la réaction et a après 72 heures d'incubation à 37°C dans un tampon phosphate à pH = 7.2 avec le pesticide dicofol.

Durée de la réaction (heures)	Courant anodique ($\mu\text{A}/\text{cm}^2$)	Rendement
0	42.04	-
72	40.71	3.27%

D'après les valeurs des densités du courant des pics anodiques, le rendement de la réaction entre le désoxyguanosine et le pesticide dicofol après 72 heures d'incubation est de 3.27%.

III.1.2.1.4. Dicofol avec la désoxycytidine

La figure 31 représente les voltammogrammes d'un mélange de solution de pesticide dicofol et de nucléoside cytidine dans un tampon phosphate et celui de la dC (1mM).

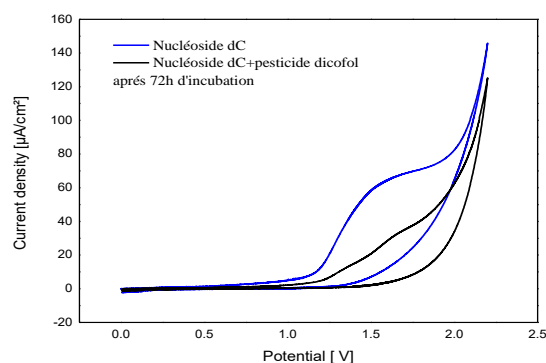


Figure 31 : Évolution des voltammogrammes après 72h heures d'incubation à 37°C d'un mélange de la dC et du pesticide dicofol (5mM) et celui de la désoxycytidine (1mM) avant 72h obtenus sur une électrode de carbone vitreux dans un tampon phosphate de pH = 7.2 à une vitesse de balayage de 100mV/s

D'après le voltammogramme de la désoxycytidine, il est noté au potentiel 1.7 V une densité de courant anodique égale à $68.71 \mu\text{A}/\text{cm}^2$. Tandis que le voltammogramme du mélange entre le pesticide dicofol et la désoxycytidine présente une densité de courant anodique est égale $33.74 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ au potentiel 1.7V.

Au vu des résultats, il est remarqué une diminution dans les densités de courant anodique de mélange réactionnel ce qui nous donne une indication sur la formation d'un adduit entre la désoxycytidine et le pesticide dicofol.

Le tableau XXII regroupe les valeurs des densités de courant des pics anodiques pour la désoxycytidine au début de la réaction et a après 72 heures d'incubation à 37°C dans un tampon phosphate à pH = 7.2 avec le pesticide dicofol.

Le rendement de cette réaction entre la désoxycytidine et le pesticide dicofol avant et après 72h d'incubation sont calculés selon l'équation (1).

Tableau XXII : Densités de courant des pics anodiques pour la désoxycytidine au début de la réaction et a après 72 heures d'incubation à 37°C dans un tampon phosphate à pH = 7.2 avec le pesticide dicofol.

Durée de la réaction (heures)	Courant anodique($\mu\text{A}/\text{cm}^2$)	Rendement
0	68.71	-
72	37.74	45%

D'après les valeurs des densités du courant des pics anodiques, le rendement de la réaction entre le désoxycytidine et le pesticide dicofol après 72 heures d'incubation est de 45%.

III.1.2.2. Etude chromatographique de pesticide de Dicofol

III.1.2.2.1. Dicofol avec la thymidine

La figure 32 présente le chromatogramme d'HPLC d'un mélange réactionnel de pesticide dicofol avec la thymidine après 72h d'incubation.

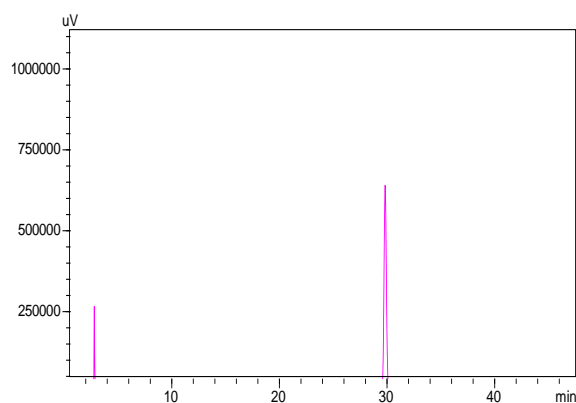


Figure 32 : Chromatogramme d'HPLC d'un mélange réactionnel de pesticide dicofol avec la thymidine après 72h d'incubation sous agitation à 37°C

La figure 33 présente la superposition entre les chromatogrammes de mélange dicofol-thymidine après 72 h d'incubation et de la thymidine.

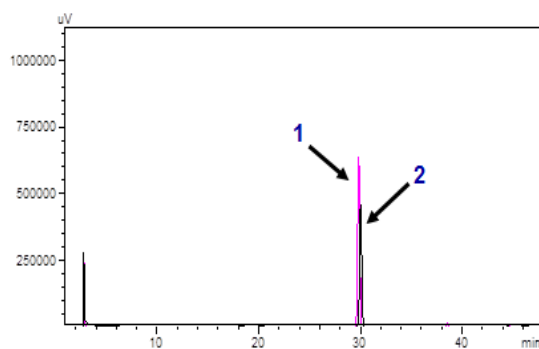


Figure 33 : Superposition des chromatogrammes de la thymidine avant 72h (2) et le mélange réactionnel entre thymidine et le pesticide dicofol après 72h (1)

Le tableau XXIII présente des composés et leurs temps de rétention.

Tableau XXIII : Composés (Adduit formé et dT) et leurs temps de rétention

Numéro de pic	Composé	Rt (min)
1	Adduit formé	/
2	Nucléoside (dT)	30

Le résultat chromatographique révèle que aucun changement dans le temps de rétention (30 min).

III.1.2.2.2. Dicofol avec la désoxyadénosine

La figure 34 présente le chromatogramme d'HPLC d'un mélange réactionnel de pesticide dicofol avec la désoxyadénosine.

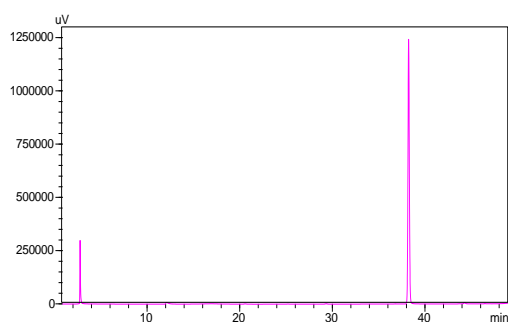


Figure 34 : Chromatogramme d'HPLC d'un mélange réactionnel de pesticide dicofol avec la désoxyadénosine après 72h d'incubation sous agitation à 37°C

La figure 35 présente la superposition entre les chromatogrammes de mélange dicofol-désoxyadénosine après 72 h d'incubation et de la désoxyadénosine.

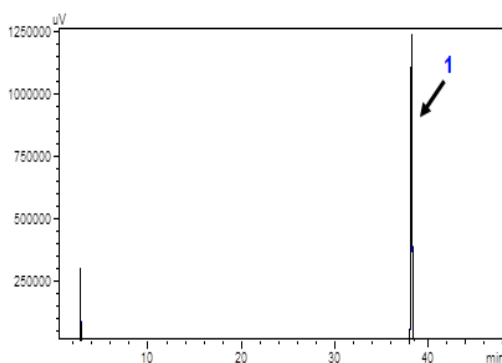


Figure 35 : Superposition des chromatogrammes du mélange réactionnel dicofol-désoxyadénosine après 72h d'incubation (1) et de la désoxyadénosine (2)

Le tableau XXIV présente des composés et leurs temps de rétention.

Tableau XXIV : Composés (adduit formé et dA) et leurs temps de rétention

Numéro de pic	Composé	Rt (min)
1	Adduit formé	/
2	Nucléoside (dA)	37

Le résultat chromatographique révèle que aucun changement dans le temps de rétention (37 min).

III.1.2.2.3. Dicofol avec la désoxyguanosine

La figure 36 présente le chromatogramme d'HPLC d'un mélange réactionnel de pesticide dicofol avec la désoxyguanosine.

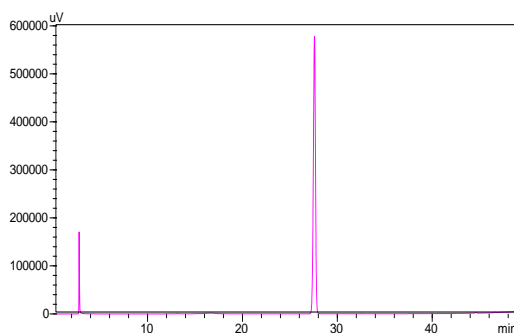


Figure 36 : Chromatogramme d'HPLC d'un mélange réactionnel de pesticide dicofol avec la désoxyguanosine après 72h d'incubation sous agitation à 37°C

La figure 37 présente la superposition entre les chromatogrammes de mélange dicofol-désoxyguanosine et de la désoxyguanosine.

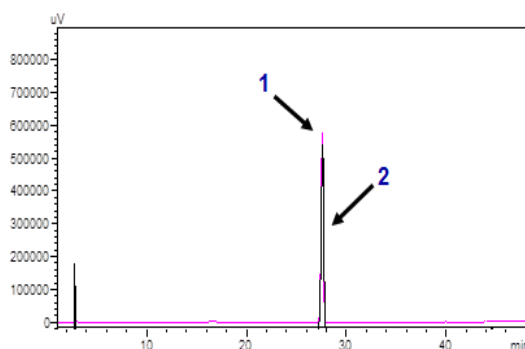


Figure 37 : Superposition des chromatogrammes du mélange réactionnel dicofol-désoxyguanosine après 72h d'incubation (1) et de la désoxyguanosine (2)

Le tableau XXV présente des composés et leurs temps de rétention.

Tableau XXV : Composés (adduit formé et dG) et leurs temps de rétention

Numéro de pic	Composé	Rt (min)
1	Adduit formé	/
2	Nucléoside (dG)	27

Le résultat chromatographique révèle que aucun changement dans le temps de rétention (27min).

III.1.2.2.4. Dicofol avec la désoxycytidine

La figure 38 présente le chromatogramme d'HPLC d'un mélange réactionnel de pesticide dicofol avec la désoxycytidine

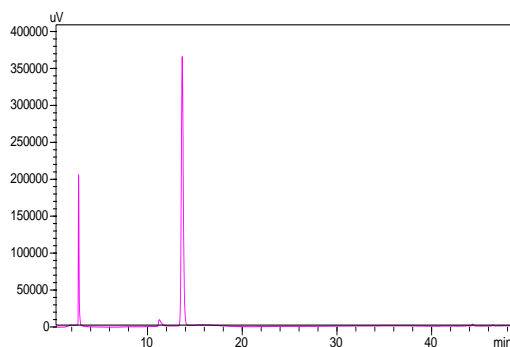


Figure 38 : Chromatogramme d'HPLC d'un mélange réactionnel de pesticide dicofol avec la désoxycytidine après 72h d'incubation sous agitation à 37°C

La figure 39 présente la superposition entre les chromatogrammes de mélange dicofol-désoxycytidine après 72 d'incubation et du désoxycytidine.

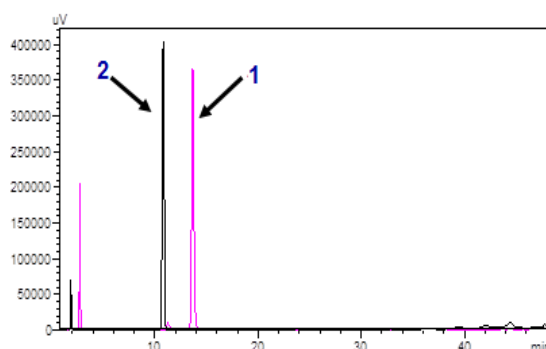


Figure 39 : Superposition des chromatogrammes de la désoxycytidine avant 72h (2) et le mélange réactionnel entre désoxycytidine et le pesticide dicofol après 72h (1)

Le tableau XXVI présente composés et leurs temps de rétention.

Tableau XXVI : Composés (adduit formé et dC) et leurs temps de rétention

Numéro de pic	Composé	Rt (min)
1	Adduit formé	14
2	Nucléoside (dC)	11

Au vu des résultats de la figure 39, il apparaît une disparition du pic de la désoxycytidine (11min) et apparition d'un nouveau pic avec un temps de rétention de 14 min suggérant la formation d'un complexe moléculaire entre le dicofol et la désoxycytidine.

Pour les résultats électrochimiques, il est remarqué l'interaction de pesticide de dicofol avec tous les nucléosides. Le dicofol n'interagit pas avec tous les nucléosides sauf désoxycytidine, d'après les résultats chromatographiques.

Pour les deux méthodes, il est remarqué que la méthode électrochimique est plus sensible par rapport la méthode chromatographique parce que il y a une seule interaction avec un nucléoside par contre la méthode électrochimique présente une interaction avec la majorité des nucléosides. Le pesticide de dicofol peut présenter un risque mutagène et/ou cancérigène.

Le dicofol, fortement hydrophobe, s'accumule dans les tissus adipeux des bovins nourris par des purées de pommes contaminées (ARCHER, 1973). Des résidus de fenvalérate, pourtant pyrèthrianoïde de synthèse, ont été aussi détectés dans les rations à base de fruits des vaches laitières ; cet acaricide étant souvent pulvérisé sur pomme, la moitié de ses résidus est excrétée dans le lait (SPITTLER *et al*, 1982).

Des études *in vivo* ont montré les relations qui peuvent exister entre les taux d'adduits à l'ADN et l'incidence de tumeurs, en fonction de doses chroniques de composé cancérigène. Quatre types de diagrammes ont été ainsi définis qui correspondent à l'effet de différents cancérigènes [l'aflatoxine B1 (AFB1), 4-aminobiphényl (4-ABP), 2- acétylamino fluorène (2-AAF), N,N-diéthyl nitrosamine (DEN) et nitrosocétone dérivé de la nicotine (NNK)]. Ces composés ont été administrés de façon chronique, à différentes espèces de souris ou de rat mâles et femelles. Les effets ont été mesurés dans différents tissus (foie, poumon, vessie) (POIRIER et BELAND, 1992).

Dans les situations les plus simples, il existe une relation linéaire entre la dose cancérigène, le taux d'adduits et la formation de tumeurs. Ceci a été observé avec le 2-AAF dans le foie de souris femelle et avec l'AFB1 dans le foie de rat mâle. Avec le 4-ABP, les taux d'adduits à l'ADN augmentent de manière linéaire, dans le foie de souris mâle, mais l'incidence

des tumeurs n'atteint jamais 20 % même pour de fortes doses de cancérigène. Donc, des voies de détoxification des métabolites réactifs ou des systèmes de réparation des adduits à l'ADN interviennent de façon efficace.

III.1.3. Évaluation du risque mutagène et/ou cancérigène de cyperméthrine

III.1.3.1. Etude électrochimique de cyperméthrine

L'évolution de la réaction entre la cyperméthrine et les nucléosides est suivie par la mesure des densités de courant des pics anodiques en fonction du temps.

III.1.3.1.1. Cyperméthrine avec la thymidine

Un excès du pesticide de cyperméthrine (5mM) est ajouté à une solution 1mM de nucléoside thymidine dans un tampon phosphate à pH = 7.2. Le mélange obtenu est incubé sous agitation à 37°C. Le voltammogramme est obtenu sur une électrode de carbone vitreux dans un domaine de potentiel de 0.8 à 2.5 volt à une vitesse de balayage de 100 mV/s.

La figure 40 représente les voltammogrammes d'un mélange de solution de pesticide cyperméthrine et de nucléoside thymidine dans un tampon phosphate et celui de la thymidine (1mM). Le voltammogramme est obtenu sur une électrode de carbone vitreux dans un domaine de potentiel de 0.8 à 2.5 volts à une vitesse de balayage de 100 mV/s.

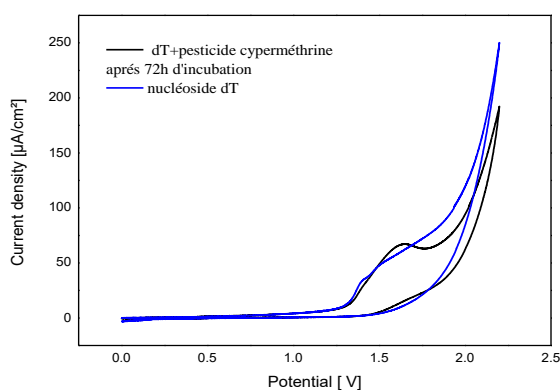


Figure 40 : Évolution des voltammogrammes après 72h heures d'incubation à 37°C d'un mélange de la thymidine et du pesticide cyperméthrine (5mM) et celui de nucléoside thymidine (1mM) avant 72h obtenus sur une électrode de carbone vitreux dans un tampon phosphate de pH = 7.2 à une vitesse de balayage de 100mV/s

Pour le voltammogramme de la thymidine, il est noté au potentiel 1.7 V une densité de courant anodique égale à 55 µA/cm². Alors que le voltammogramme du mélange entre le

pesticide cyperméthrine et la thymidine présente une densité de courant anodique $66.43 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ au potentiel 1.7V.

Au vu des résultats, il est remarqué une légère modification de densité de courant anodique de mélange réactionnel et le de nucléoside thymidine.

Le tableau XXVII regroupe les valeurs des densités de courant des pics anodiques pour la thymidine au début de la réaction et a après 72 heures d'incubation à 37°C dans un tampon phosphate à $\text{pH} = 7.2$ avec le pesticide cyperméthrine.

Le rendement de cette réaction entre la dT et le pesticide cyperméthrine avant et après 72h d'incubation sont calculés selon l'équation (1).

Tableau XXVII : Densités de courant des pics anodiques pour la thymidine au début de la réaction et a après 72 heures d'incubation à 37°C dans un tampon phosphate à $\text{pH} = 7.2$ avec le pesticide cyperméthrine.

Durée de la réaction (heures)	Courant anodique ($\mu\text{A}/\text{cm}^2$)	Rendement
0	66.43	-
72	55	17.20%

D'après les valeurs des densités du courant des pics anodiques, le rendement de la réaction entre la thymidine et le pesticide cyperméthrine après 72 heures d'incubation est de 17.20%.

III.1.3.1.2. Cyperméthrine avec désoxyadénosine

La dA (2'-désoxyadénosine) a aussi réagi avec le pesticide cyperméthrine, les résultats obtenus sont représentés dans la figure 41 :

Au vu des résultats, il apparait une diminution dans les densités de courants des pics anodiques de mélange réactionnel de désoxyadénosine-cyperméthrine en comparant avec la densité de courant anodique de la désoxyadénosine.

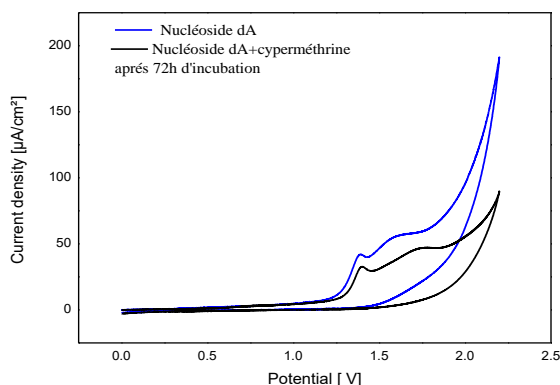


Figure 41 : Évolution des voltammogrammes après 72h heures d'incubation à 37°C d'un mélange de la désoxyadénosine et du pesticide cyperméthrine (5mM) et celui de nucléoside désoxyadénosine(1mM) avant 72h obtenus sur une électrode de carbone vitreux dans un tampon phosphate de pH = 7.2 à une vitesse de balayage de 100mV/s

Le tableau XXVIII suivant regroupe les valeurs des densités de courant des pics anodiques pour la désoxyadénosine au début de la réaction et a après 72 heures d'incubation à 37°C dans un tampon phosphate à pH = 7.2 avec le pesticide cyperméthrine

Tableau XXVIII : Densités de courant des pics anodiques pour la désoxyadénosine au début de la réaction et a après 72 heures d'incubation à 37°C dans un tampon phosphate à pH = 7.2 avec le pesticide cyperméthrine

Durée de la réaction (heures)	Courant anodique ($\mu\text{A}/\text{cm}^2$)	Rendement
0	58	-
72	43.47	25.05%

D'après les valeurs des densités du courant des pics anodiques, le rendement de la réaction entre la désoxyadénosine et le pesticide cyperméthrine après 72 heures d'incubation est de 25.05%.

III.1.3.1.3. Cyperméthrine avec la désoxyguanosine

La dG (2'-désoxyguanosine) a aussi réagi avec le pesticide cyperméthrine, les résultats obtenus sont représentés dans la figure 42 :

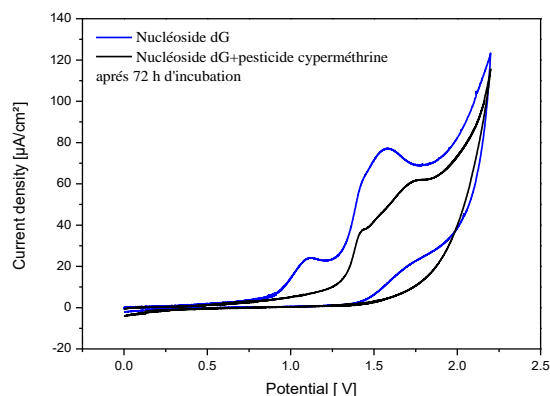


Figure 42 : Évolution des voltammogrammes après 72h heures d'incubation à 37°C d'un mélange de la désoxyguanosine et du pesticide cyperméthrine (5mM) et celui de nucléoside désoxyguanosine (1mM) avant 72h obtenus sur une électrode de carbone vitreux dans un tampon phosphate de pH = 7.2 à une vitesse de balayage de 100mV/s

Au vu des résultats, il apparait une diminution dans les densités de courants des pics anodiques de mélange réactionnel dG-cyperméthrine.

Le tableau XXIX présente les valeurs des densités de courant des pics anodiques pour la dG au début de la réaction et a après 72 heures d'incubation à 37°C dans un tampon phosphate à pH = 7.2 avec le pesticide cyperméthrine

Tableau XXIX : Densités de courant des pics anodiques pour la dG au début de la réaction et a après 72 heures d'incubation à 37°C dans un tampon phosphate à pH = 7.2 avec le pesticide cyperméthrine

Durée de la réaction (heures)	Courant anodique ($\mu\text{A}/\text{cm}^2$)	Rendement
0	76.80	-
72	50.06	34.81%

D'après les valeurs des densités du courant des pics anodiques, le rendement de la réaction entre le désoxyguanosine et le pesticide cyperméthrine après 72 heures d'incubation est de 34.81%.

III.1.3.1.4. Cyperméthrine avec la désoxycytidine

La désoxycytidine (2'-désoxycytidine) a aussi réagi avec le pesticide, les résultats obtenus sont présentés dans la figure 43 :

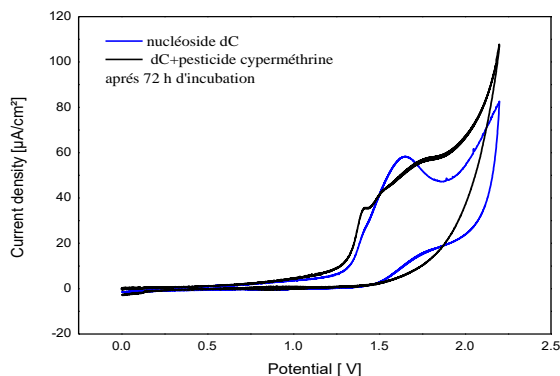


Figure 43 : Évolution des voltammogrammes après 72h heures d'incubation à 37°C d'un mélange de la dC et du pesticide cyperméthrine (5mM) et celui de nucléoside désoxycytidine (1mM) avant 72h obtenus sur une électrode de carbone vitreux dans un tampon phosphate de pH = 7.2 à une vitesse de balayage de 100mV/s

Au vu des résultats, il est observé une diminution dans les densités de courants des pics anodiques de mélange réactionnel dC-cyperméthrine.

Le tableau XXX présente regroupe les valeurs des densités de courant des pics anodiques pour la désoxycytidine au début de la réaction et a après 72 heures d'incubation à 37°C dans un tampon phosphate à pH = 7.2 avec le pesticide cyperméthrine.

Tableau XXX : Densités de courant des pics anodiques pour la désoxycytidine au début de la réaction et a après 72 heures d'incubation à 37°C dans un tampon phosphate à pH = 7.2 avec le pesticide cyperméthrine.

Durée de la réaction (heures)	Courant anodique ($\mu\text{A}/\text{cm}^2$)	Rendement
0	57.58	-
72	55.15	4.22%

D'après les valeurs des densités du courant des pics anodiques, le rendement de la réaction entre le désoxycytidine et le pesticide cyperméthrine après 72 heures d'incubation est de 4.22%.

III.1.3.2. Etude chromatographique du cyperméthrine

III.1.3.2.1. Cyperméthrine avec la thymidine

La figure 44 présente le chromatogramme d'HPLC d'un mélange réactionnel de pesticide cyperméthrine avec la thymidine.

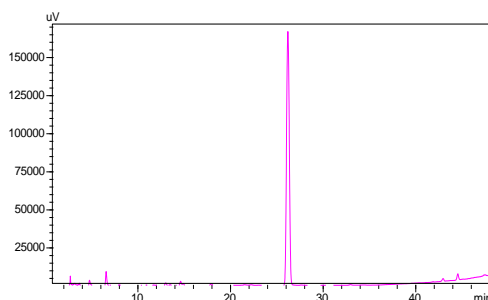


Figure 44 : Chromatogramme d'HPLC d'un mélange réactionnel de pesticide cyperméthrine avec la thymidine après 72h d'incubation sous agitation à 37°C

La figure 45 présente la superposition entre les chromatogrammes de mélange cyperméthrine-thymidine et de la thymidine.

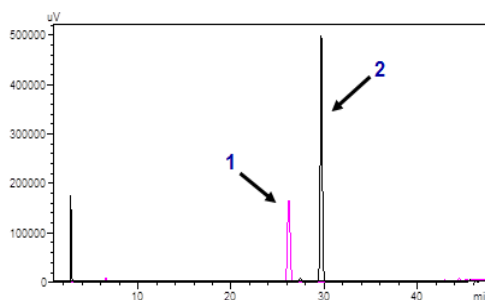


Figure 45 : Superposition des chromatogrammes du mélange réactionnel cyperméthrine-thymidine après 72h d'incubation (1) et de la thymidine (2)

Le tableau XXXI présente des composés et leurs temps de rétention.

Tableau XXXI : Composés (adduit formé et dT) et leurs temps de rétention

Numéro de pic	Composé	Rt (min)
1	Adduit formé	26
2	Nucléoside (dT)	30

Au vu des résultats de la figure 45, il apparaît une disparition du pic de la thymidine (30min) et apparition d'un nouveau pic avec un temps de rétention de 26 min suggérant la formation d'un complexe moléculaire entre la cyperméthrine et thymidine.

III.1.3.2.2. Cyperméthrine avec la désoxyadénosine

La dA a aussi réagi avec le pesticide cyperméthrine, les résultats obtenus sont présentés sur la figure 46 :

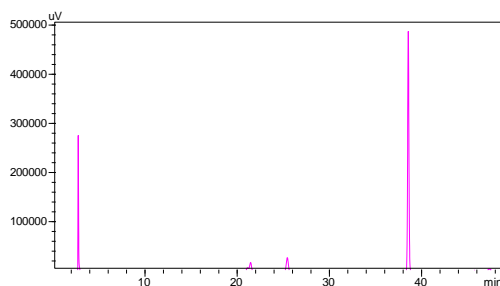


Figure 46 : Chromatogramme d'HPLC d'un mélange réactionnel de pesticide cyperméthrine avec la désoxyadénosine après 72h d'incubation sous agitation à 37°C

La figure 47 présente la superposition entre les chromatogrammes de mélange cyperméthrine-désoxyadénosine et de la désoxyadénosine.

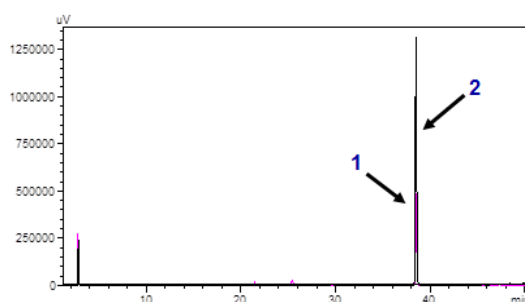


Figure 47 : Superposition des chromatogrammes du mélange réactionnel cyperméthrine-désoxyadénosine après 72h d'incubation (1) et de la désoxyadénosine (2)

Le tableau XXXII présente les composés et leurs temps de rétention.

Tableau XXXII : Composés (adduit formé et dA) et leurs temps de rétention

Numéro de pic	Composé	Rt (min)
1	Adduit formé	/
2	Nucléoside (dA)	37

Au vu des résultats, il n'est observé aucun adduit formé.

III.1.3.2.3. Cyperméthrine avec la désoxyguanosine

La dG (2'-désoxyguanosine) a aussi réagi avec le pesticide, les résultats obtenus sont présentés dans figure 48.

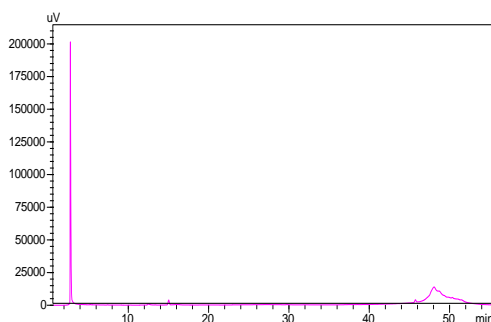


Figure 48 : Chromatogramme d'HPLC d'un mélange réactionnel de pesticide cyperméthrine avec la désoxyguanosine après 72h d'incubation sous agitation à 37°C

La figure 49 présente la superposition entre les chromatogrammes de mélange cyperméthrine-désoxyguanosine et de la désoxyguanosine.

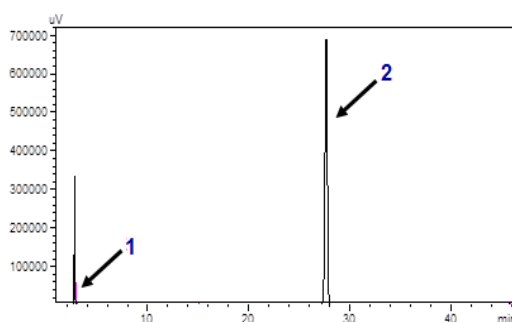


Figure 49 : Superposition des chromatogrammes du mélange réactionnel cyperméthrine-désoxyguanosine après 72h d'incubation (1) et de la désoxyguanosine (2)

Le tableau XXXIII présente les composés et leurs temps de rétention.

Tableau XXXIII : Composés (adduit formé et dG) et leurs temps de rétention

Numéro de pic	Composé	Rt (min)
1	Adduit formé	2
2	Nucléoside (dG)	27

Au vu des résultats de la figure 49, il apparaît une disparition du pic de la désoxyguanosine (2min) et apparition d'un nouveau pic avec un temps de rétention de 27 min suggérant la formation d'un complexe moléculaire entre la cyperméthrine et désoxyguanosine.

III.1.3.2.4. Cyperméthrine avec désoxycytidine

Le chromatogramme d'HPLC d'un mélange réactionnel de pesticide cyperméthrine avec la désoxycytidine après 72h d'incubation sont présentés dans figure 50.

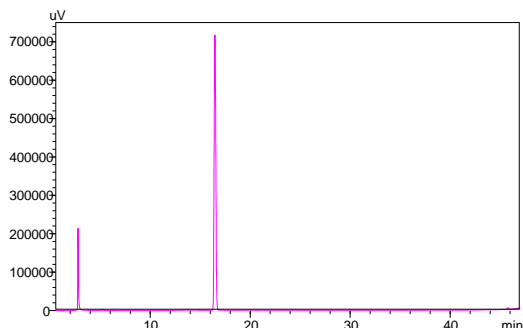


Figure 50 : Chromatogramme d'HPLC d'un mélange réactionnel de pesticide cyperméthrine avec la désoxycytidine après 72h d'incubation sous agitation à 37°C

La figure 51 présente la superposition entre les chromatogrammes de mélange cyperméthrine-désoxycytidine et du désoxycytidine.

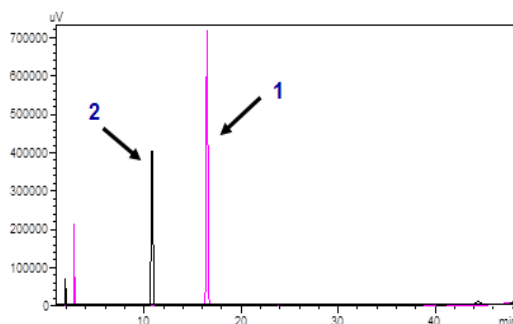


Figure 51 : Superposition des chromatogrammes du mélange réactionnel cyperméthrine-désoxycytidine après 72h d'incubation (1) et de la désoxycytidine (2)

Le tableau XXXIV présente les composés et leurs temps de rétention.

Tableau XXXIV : Composés (adduit formé et dC) et leurs temps de rétention

Numéro de pic	Composé	Rt (min)
1	Adduit formé	16
2	Nucléoside (dC)	11

D'après la figure 51, il est observé une disparition du pic de la désoxycytidine (11 min) et apparition d'un nouveau pic avec un temps de rétention de 16 min indiquant la formation d'un complexe moléculaire entre la cyperméthrine et la désoxycytidine.

Au vu des résultats électrochimiques, il est remarqué l'interaction de pesticide de cyperméthrine avec tous les nucléosides. Tandis que les résultats chromatographiques montrent que ce pesticide interagit avec tous les nucléosides sauf désoxyadénosine.

Pour les deux méthodes, il est remarqué que la méthode électrochimique est plus sensible par rapport à la méthode chromatographique car la méthode électrochimique présente une interaction avec la majorité des nucléosides.

La cyperméthrine peut présenter un risque mutagène et/ou cancérigène.

III.1.4. Evaluation du risque mutagène et/ou cancérigène de filex

III.1.4.1. Etude électrochimique de filex

L'évolution de la réaction entre le filex et les nucléosides est suivie par la mesure des densités de courant des pics anodiques en fonction du temps.

III.1.4.1.1. Filex avec la thymidine

Un excès du pesticide de filex (5mM) est ajouté à une solution 1mM de nucléoside thymidine dans un tampon phosphate à pH = 7.2. Le mélange obtenu est incubé sous agitation à 37°C. Le voltammogramme est obtenu sur une électrode de carbone vitreux dans un domaine de potentiel de 0.8 à 2.5 volt à une vitesse de balayage de 100 mV/s.

La figure 52 représente les voltammogrammes d'un mélange de solution de pesticide filex et de nucléoside thymidine dans un tampon phosphate et celui de la dT (1mM). Le voltammogramme est obtenu sur une électrode de carbone vitreux dans un domaine de potentiel de 0.8 à 2.5 volt à une vitesse de balayage de 100 mV/s.

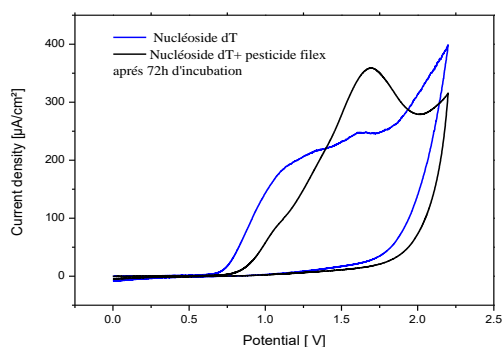


Figure 52 : Évolution des voltammogrammes après 72h heures d'incubation à 37°C d'un mélange de la dT et du pesticide filex (5mM) et celui de nucléoside thymidine (1mM) avant 72h obtenus sur une électrode de carbone vitreux dans un tampon phosphate de pH = 7.2 à une vitesse de balayage de 100mV/s

Pour le voltammogramme de la thymidine, il est noté au potentiel 1.17 V une densité de courant anodique égale à 245.5 $\mu\text{A}/\text{cm}^2$. Tandis que le voltammogramme du mélange entre le pesticide filex et la thymidine présente une densité de courant anodique 356.74 $\mu\text{A}/\text{cm}^2$ au potentiel 1.17V.

D'après les résultats, il est remarqué une augmentation de densité de courant anodique de mélange réactionnel au lieu de diminution et cela peut être dû au facteur de diffusion selon l'équation (2).

Le tableau XXXV regroupe les valeurs des densités de courant des pics anodiques pour la thymidine au début de la réaction et a après 72 heures d'incubation à 37°C dans un tampon phosphate à pH = 7.2 avec le pesticide filex.

Tableau XXXV : Densités de courant des pics anodiques pour la thymidine au début de la réaction et a après 72 heures d'incubation à 37°C dans un tampon phosphate à pH = 7.2 avec le pesticide filex.

Durée de la réaction (heures)	Courant anodique ($\mu\text{A}/\text{cm}^2$)	Rendement
0	245	-
72	356.74	/

III.1.4.1.2. Filex avec la désoxyadénosine

La dA (2'-désoxyadénosine) a aussi réagi avec le pesticide, les résultats obtenus sont présentés sur la figure 53.

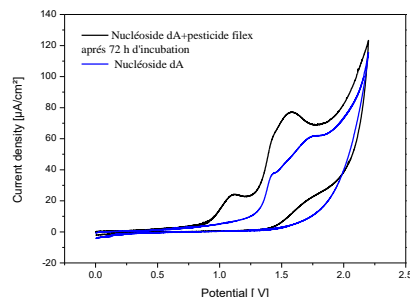


Figure 53 : Évolution des voltammogrammes après 72h heures d'incubation à 37°C d'un mélange de la désoxyadénosine et du pesticide filex (5mM) et celui de nucléoside désoxyadénosine (1mM) avant 72h obtenus sur une électrode de carbone vitreux dans un tampon phosphate de pH = 7.2 à une vitesse de balayage de 100mV/s

Le tableau XXXVI résume les valeurs des densités de courant des pics anodiques pour la dA au début de la réaction et a après 72 heures d'incubation à 37°C dans un tampon phosphate à pH = 7.2 avec le pesticide filex.

Tableau XXXVI : Densités de courant des pics anodiques pour la dA au début de la réaction et a après 72 heures d'incubation à 37°C dans un tampon phosphate à pH = 7.2 avec le pesticide filex.

Durée de la réaction (heures)	Courant anodique ($\mu\text{A}/\text{cm}^2$)	Rendement
0	146.74	-
72	296	/

III.1.4.1.3. Filex avec la désoxyguanosine

La dG (2'-désoxyguanosine) a aussi réagi avec le pesticide, les résultats obtenus sont présentés sur la figure 54.

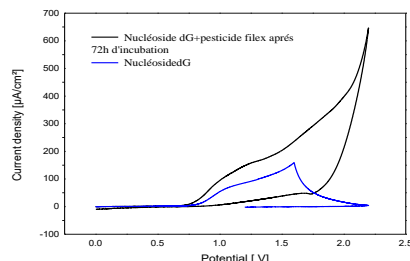


Figure 54 : Évolution des voltammogrammes après 72h heures d'incubation à 37°C d'un mélange de la désoxyguanosine et du pesticide filex (5mM) et celui de désoxyguanosine (1mM) avant 72h obtenus sur une électrode de carbone vitreux dans un tampon phosphate de pH = 7.2 à une vitesse de balayage de 100mV/s

Le tableau XXXVII présente les valeurs des densités de courant des pics anodiques pour la dG au début de la réaction et a après 72 heures d'incubation à 37°C dans un tampon phosphate à pH = 7.2 avec le pesticide filex.

Tableau XXXVII : Densités de courant des pics anodiques pour la dG au début de la réaction et a après 72 heures d'incubation à 37°C dans un tampon phosphate à pH = 7.2 avec le pesticide filex.

Durée de la réaction (heures)	Courant anodique ($\mu\text{A}/\text{cm}^2$)	Rendement
0	157.30	-
72	247.64	/

III.1.4.1.4. Filex avec la désoxycytidine

La désoxycytidine (2'-désoxycytidine) a aussi réagi avec le pesticide, les résultats obtenus sont présentés sur la figure 55.

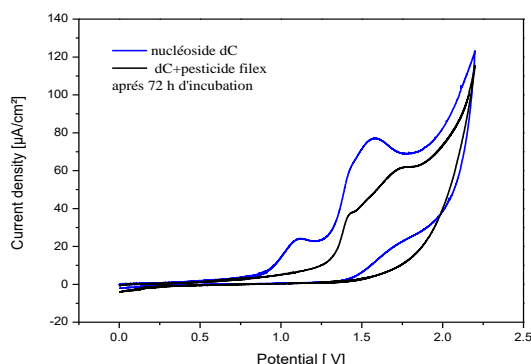


Figure 55 : Évolution des voltammogrammes après 72h heures d'incubation à 37°C d'un mélange de la dC et du pesticide filex (5mM) et celui de nucléoside désoxycytidine (1mM) avant 72h obtenus sur une électrode de carbone vitreux dans un tampon phosphate de pH = 7.2 à une vitesse de balayage de 100mV/s

Le tableau XXXVIII regroupe les valeurs des densités de courant des pics anodiques pour la désoxycytidine au début de la réaction et a après 72 heures d'incubation à 37°C dans un tampon phosphate à pH = 7.2 avec le pesticide filex.

Tableau XXXVIII : Densités de courant des pics anodiques pour la désoxycytidine au début de la réaction et a après 72 heures d'incubation à 37°C dans un tampon phosphate à pH = 7.2 avec le pesticide filex.

Durée de la réaction (heures)	Courant anodique ($\mu\text{A}/\text{cm}^2$)	Rendement
0	250.20	-
72	158.30	36.73%

D'après les valeurs des densités du courant des pics anodiques, le rendement de la réaction entre le désoxycytidine et le pesticide filex après 72 heures d'incubation est de 36.73%.

III.1.4.2. Etude chromatographique de Filex

III.1.4.2.1. Filex avec la thymidine

La figure 56 présente le chromatogramme d'HPLC d'un mélange réactionnel de pesticide filex avec la thymidine après 72h d'incubation.

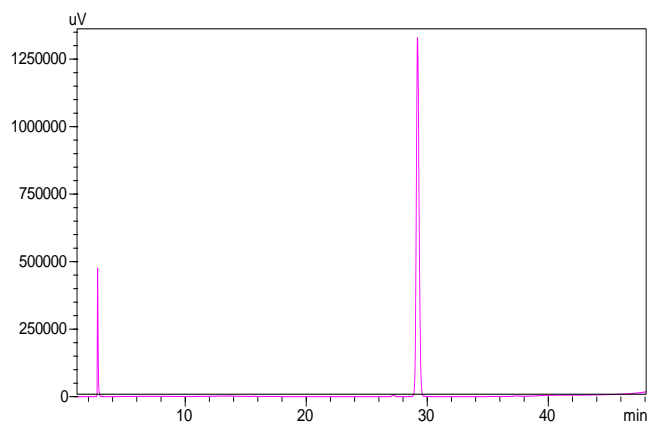


Figure 56 : Chromatogramme d'HPLC d'un mélange réactionnel de pesticide filex avec la thymidine après 72h d'incubation sous agitation à 37°C

La figure 57 présente la superposition entre les chromatogrammes de mélange filex-thymidine et de la thymidine.

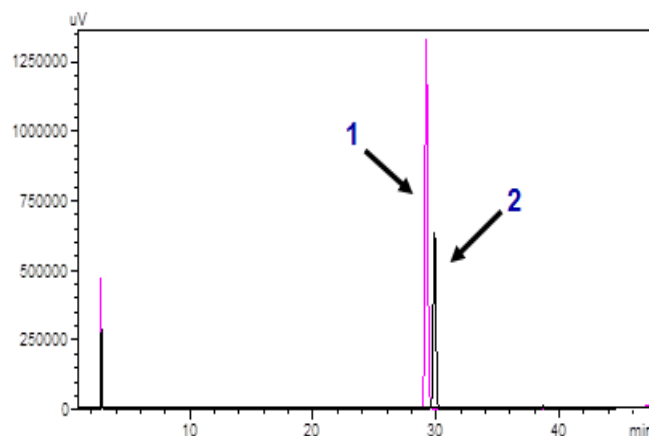


Figure 57 : Superposition des chromatogrammes du mélange réactionnel filex- thymidine après 72h d'incubation (1) et de la thymidine (2)

Le tableau XXXVIII présente composés et leurs temps de rétention.

Tableau XXXVIII : Composés (adduit formé et dT) et leurs temps de rétention

Numéro de pic	Composé	Rt (min)
1	Adduit formé	/
2	Nucléoside (dT)	30

Il est noté aucun adduit formé d'après la figure 57.

III.1.4.2.2. Filex avec la désoxyadénosine

La figure 58 présente le chromatogramme d'HPLC d'un mélange réactionnel de pesticide filex avec la désoxyadénosine après 72h d'incubation.

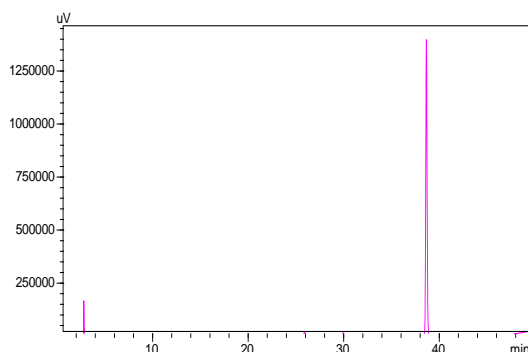


Figure 58 : Chromatogramme d'HPLC d'un mélange réactionnel de pesticide filex avec la désoxyadénosine après 72h d'incubation sous agitation à 37°C

La figure 59 présente la superposition entre les chromatogrammes de mélange filex-désoxyadénosine et de la thymidine.

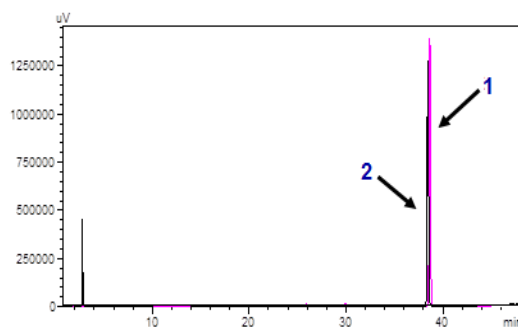


Figure 59 : Superposition des chromatogrammes du mélange réactionnel de filex-désoxyadénosine après 72h d'incubation (1) et de la désoxyadénosine (2)

Le tableau XXXIX présente composés et leurs temps de rétention.

Tableau XXXIX : Composés (adduit formé et dA) et leurs temps de rétention

Numéro de pic	Composé	Rt (min)
1	Adduit formé	/
2	Nucléoside (dA)	37

Le résultat chromatographique ne révèle aucun changement dans le temps de rétention (37min).

III.1.4.2.3. Filex avec la désoxyguanosine

La figure 60 présente le chromatogramme d'HPLC d'un mélange réactionnel de pesticide filex avec la désoxyguanosine après 72h d'incubation.

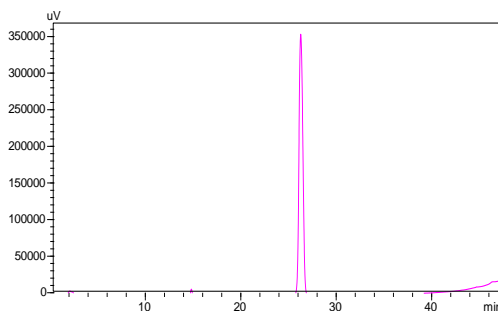


Figure 60 : Chromatogramme d'HPLC d'un mélange réactionnel de pesticide filex avec la désoxyguanosine après 72h d'incubation sous agitation à 37°C

La figure 61 présente la superposition entre les chromatogrammes de mélange filex-thymidine et de la désoxyguanosine.

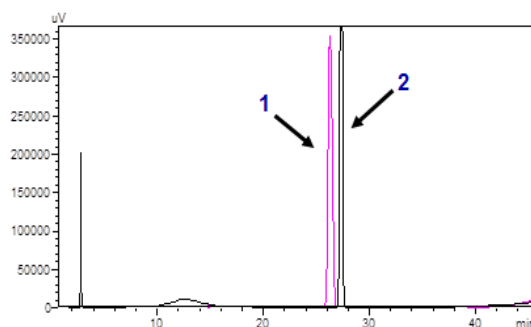


Figure 61 : Superposition des chromatogrammes du mélange réactionnel filex-désoxyguanosine après 72h d'incubation (1) et de la désoxyguanosine (2)

Le tableau XL présente composés et leurs temps de rétention.

Tableau XL : Composés (adduit formé et dG) et leurs temps de rétention

Numéro de pic	Composé	Rt (min)
1	Adduit formé	/
2	Nucléoside (dG)	27

Le résultat chromatographique ne révèle aucun changement dans le temps de rétention (27min).

III.1.4.2.4. Filex avec la désoxycytidine

La figure 62 présente le chromatogramme d'HPLC d'un mélange réactionnel de pesticide filex avec la désoxycytidine après 72h d'incubation.

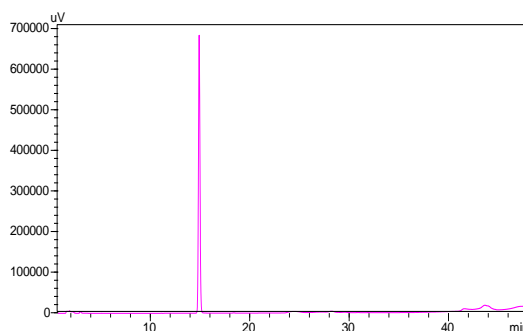


Figure 62 : Chromatogramme d'HPLC d'un mélange réactionnel de pesticide filex avec la désoxycytidine après 72h d'incubation sous agitation à 37°C

La figure 63 présente la superposition entre les chromatogrammes de mélange filex-désoxycytidine et du désoxycytidine.

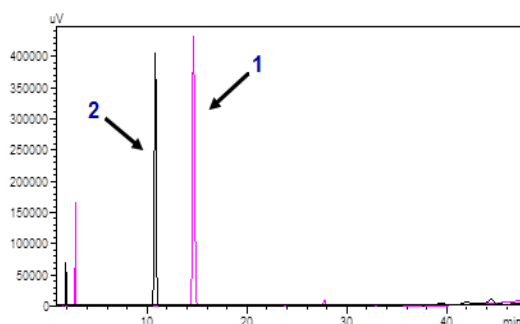


Figure 63 : Superposition des chromatogrammes du mélange réactionnel filex-désoxycytidine après 72h d'incubation (1) et de la désoxycytidine (2)

Le tableau XLI présente des composés et leurs temps de rétention.

Tableau XLI : Composés (adduit formé et dC) et leurs temps de rétention

Numéro de pic	Composé	Rt (min)
1	Adduit formé	14
2	Nucléoside (dC)	11

D'après la figure 63, il est observé une disparition du pic de le désoxycytidine (11min) et apparition d'un nouveau pic avec un temps de rétention de 14 min indiquant la formation d'un complexe moléculaire entre le filex et désoxycytidine.

Il est remarqué que le pesticide de filex n'interagit pas avec tous les nucléosides sauf désoxycytidine, d'après les deux techniques chimiques.

Le filex peut présenter un risque mutagène et/ou cancérigène, d'après la littérature, Aucune donnée relative à cette analyse n'est actuellement disponible.

III.1.5. Evaluation du risque mutagène et/ou cancérigène de foliette

III.1.5.1. Etude électrochimique de foliette

L'évolution de la réaction entre le foliette et les nucléosides est suivie par la mesure des densités de courant des pics anodiques en fonction du temps.

III.1.5.1.1. Foliette avec la thymidine

La figure 64 représente les voltammogrammes d'un mélange de solution de pesticide foliette et de nucléoside thymidine dans un tampon phosphate et celui de la dT (1mM). Le voltammogramme est obtenu sur une électrode de carbone vitreux dans un domaine de potentiel de 0.8 à 2.5 volt à une vitesse de balayage de 100 mV/s.

Il est noté au potentiel 1.4 V une densité de courant anodique égale à $68.28 \mu\text{A}/\text{cm}^2$, d'après le voltammogramme de la thymidine Tandis que le voltammogramme du mélange entre le pesticide foliette et la thymidine présente une densité de courant anodique $46.18 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ au potentiel 1.4V.

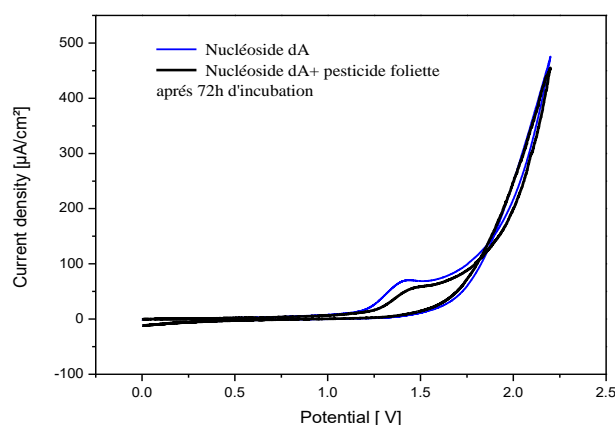


Figure 64 : Évolution des voltammogrammes après 72h heures d'incubation à 37°C d'un mélange de la dT et du pesticide foliette (5mM) et celui de nucléoside thymidine (1mM) avant 72h obtenus sur une électrode de carbone vitreux dans un tampon phosphate de $\text{pH} = 7.2$ à une vitesse de balayage de $100\text{mV}/\text{s}$

Il est remarqué une diminution de densité de courant anodique de la desoxyadénosine et le pesticide de ce qui nous donne une indication sur la formation d'un adduit entre la dT et le pesticide foliette.

Le tableau XLII regroupe les valeurs des densités de courant des pics anodiques pour la thymidine au début de la réaction et a après 72 heures d'incubation à 37°C dans un tampon phosphate à $\text{pH} = 7.2$ avec le pesticide foliette.

Tableau XLII : Densités de courant des pics anodiques pour la thymidine au début de la réaction et a après 72 heures d'incubation à 37°C dans un tampon phosphate à $\text{pH} = 7.2$ avec le pesticide foliette.

Durée de la réaction (heures)	Courant anodique ($\mu\text{A}/\text{cm}^2$)	Rendement
0	68.28	-
72	46.18	32.36%

D'après les valeurs des densités du courant des pics anodiques, le rendement de la réaction entre la thymidine et le pesticide foliette après 72 heures d'incubation est de 32.36%.

III.1.5.1.2. Foliette avec la désoxyadénosine

La dA (2'-désoxyadénosine) a aussi réagi avec le pesticide, les résultats obtenus (annexe 2, figure 65) sont regroupés dans le tableau XLIII.

Tableau XLIII : Densités de courant des pics anodiques pour la désoxyadénosine au début de la réaction et a après 72 heures d'incubation à 37°C dans un tampon phosphate à pH = 7.2 avec le pesticide foliette.

Durée de la réaction (heures)	Courant anodique ($\mu\text{A}/\text{cm}^2$)	Rendement
0	73.63	-
72	44.78	39.18%

D'après les valeurs des densités du courant des pics anodiques, le rendement de la réaction entre le désoxyadénosine et le pesticide foliette après 72 heures d'incubation est de 39.18%.

III.1.5.1.3. Foliette avec la désoxyguanosine

La dG (2'-désoxyguanosine) a aussi réagi avec le pesticide, les résultats obtenus (annexe 2, Figure 66) sont regroupés dans le tableau XLIV.

Tableau XLIV : Densités de courant des pics anodiques pour la désoxyguanosine au début de la réaction et a après 72 heures d'incubation à 37°C dans un tampon phosphate à pH = 7.2 avec le pesticide foliette.

Durée de la réaction (heures)	Courant anodique ($\mu\text{A}/\text{cm}^2$)	Rendement
0	56.30	-
72	85.50	/

III.1.5.1.4. Foliette avec la désoxycytidine

La désoxycytidine (2'-désoxycytidine) a aussi réagi avec le pesticide, les résultats obtenus (annexe 2, figure 67) sont regroupés dans le tableau XLV.

Tableau XLV : Densités de courant des pics anodiques pour la désoxycytidine au début de la réaction et a après 72 heures d'incubation à 37°C dans un tampon phosphate à pH = 7.2 avec le pesticide foliette.

Durée de la réaction (heures)	Courant anodique ($\mu\text{A}/\text{cm}^2$)	Rendement
0	15.78	-
72	120.78	/

III.1.5.2. Etude chromatographique de foliette

III.1.5.2.1. Foliette avec la thymidine

La figure 68 présente le chromatogramme d'HPLC d'un mélange réactionnel de pesticide foliette avec la thymidine après 72h d'incubation.

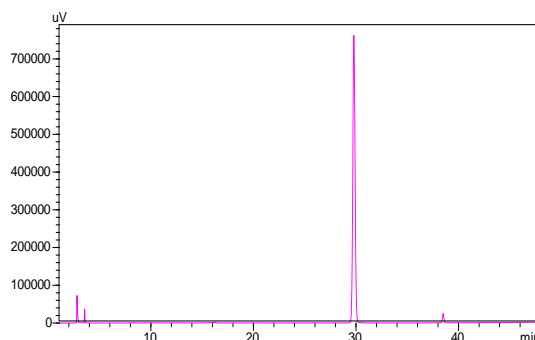


Figure 68 : Chromatogramme d'HPLC d'un mélange réactionnel de pesticide foliette avec la thymidine après 72h d'incubation sous agitation à 37°C

La figure 69 présente la superposition entre les chromatogrammes de mélange foliette - thymidine et de la thymidine.

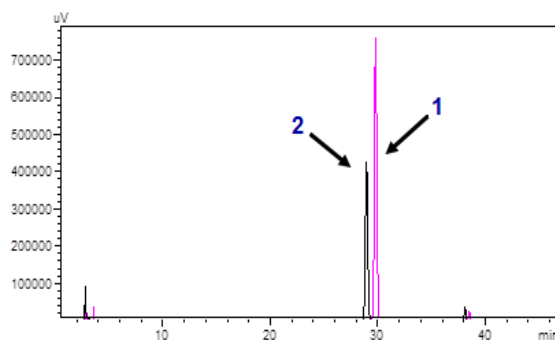


Figure 69 : Superposition des chromatogrammes et le mélange réactionnel entre thymidine et le pesticide foliette après 72h d'incubation (1) et de la thymidine (2)

Dans le tableau XLVI sont donnés les composés et leurs temps de rétention

Tableau XLVI : Composés (adduit formé et dT) et leurs temps de rétention

Numéro de pic	Composé	Rt (min)
1	Adduit formé	/
2	Nucléoside (dT)	30

Au vu des résultats, il est noté aucun changement de temps de rétention (30min).

III.1.5.2.2. Etude chromatographique de pesticide foliette avec les autres nucléosides

Les différents chromatogrammes de mélange réactionnel entre le pesticide foliette et les nucléosides (désoxyadénosine (figure 70), désoxyguanosine (figure 72), désoxycytidine (figure 74)) et leurs superpositions avec les nucléosides seuls (figure 71,73,75) sont présentés dans l'annexe 2.

Le tableau XLVII résume le temps de rétention de chaque nucléoside et l'adduit formé s'il existe une réaction entre le pesticide et les nucléosides.

Tableau XLVII : Temps de rétention de chaque composé

Nucléoside	Rt (min)	Formation d'un adduit	Rt (min)
Désoxyadénosine	37	-	/
Désoxyguanosine	27	+	2
Désoxycytidine	11	+	14

Le foliette interagit avec désoxyguanosine et désoxycytidine alors désoxyadénosine et thymidine n'interagissent pas avec le foliette qui peut induire la formation d'un complexe moléculaire entre le foliette et les nucléosides (dG et dC).

Pour les résultats chromatographiques, il est remarqué l'interaction de pesticide de foliette avec désoxycytidine et désoxyguanosine ; alors que les nucléosides (dA ;dT) ne présentent pas des interactions avec le pesticide foliette. A cet effet, il semble que foliette présente un risque mutagène et/ou cancérigène.

Néanmoins, la présence de ces adduits indique clairement une exposition au cancérigène. La persistance d'un adduit *in vivo* dépend de plusieurs facteurs : la stabilité chimique du produit, la présence d'une réparation efficace et le 'turnover' de la macromolécule sur laquelle le produit chimique est fixé.

III.1.6. Evaluation du risque mutagène et/ou cancérigène de himexate

III.1.6.1. Etude électrochimique de himexate

L'évolution de la réaction entre l'himexate et les nucléosides est suivie par la mesure des densités de courant des pics anodiques en fonction du temps.

III.1.6.1.1. Himexate avec la thymidine

Un excès du pesticide de l'himexate (5mM) est ajouté à une solution 1mM de nucléoside thymidine dans un tampon phosphate à pH = 7.2. Le mélange obtenu est incubé sous agitation à 37°C. Le voltammogramme est obtenu sur une électrode de carbone vitreux dans un domaine de potentiel de 0.8 à 2.5 volt à une vitesse de balayage de 100 mV/s.

La figure 76 représente les voltammogrammes d'un mélange de solution de pesticide himexate et de nucléoside thymidine dans un tampon phosphate et celui de la thymidine (1mM). Le voltammogramme est obtenu sur une électrode de carbone vitreux dans un domaine de potentiel de 0.8 à 2.5 volt à une vitesse de balayage de 100 mV/s.

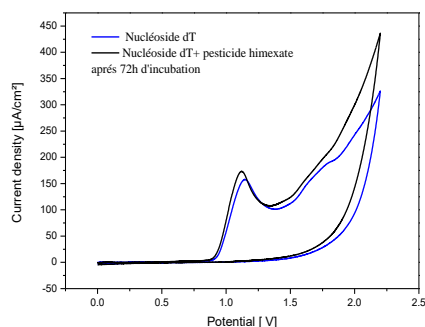


Figure 76 : Évolution des voltammogrammes après 72h heures d'incubation à 37°C d'un mélange de la dT et du pesticide himexate (5mM) et celui de nucléoside thymidine(1mM) avant 72h obtenus sur une électrode de carbone vitreux dans un tampon phosphate de pH = 7.2 à une vitesse de balayage de 100mV/s

Pour le voltammogramme de la thymidine il est noté au potentiel 1.12 V une densité de courant anodique égale à 151.15 $\mu\text{A}/\text{cm}^2$. Tandis que le voltammogramme du mélange entre le pesticide himexate et la thymidine présente une densité de courant anodique 176.22 $\mu\text{A}/\text{cm}^2$ au potentiel 1.12V.

D'après les résultats, il est remarqué une augmentation de densité de courant anodique de mélange réactionnel dT-himexate et cela peut être dû au facteur de diffusion selon l'équation de RANDLES et SEVICK.

Le tableau XLVIII regroupe les valeurs des densités de courant des pics anodiques pour la thymidine au début de la réaction et a après 72 heures d'incubation à 37°C dans un tampon phosphate à pH = 7.2 avec le pesticide himexate.

Tableau XLVIII : Densités de courant des pics anodiques pour la thymidine au début de la réaction et a après 72 heures d'incubation à 37°C dans un tampon phosphate à pH = 7.2 avec le pesticide himexate.

Durée de la réaction (heures)	Courant anodique ($\mu\text{A}/\text{cm}^2$)	Rendement
0	151.15	-
72	167.22	/

III.1.6.1.2. Himexate avec la désoxyadénosine

La dA (2'-désoxyadénosine) a aussi réagi avec le pesticide himexate (figure 77), les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau XLIX .

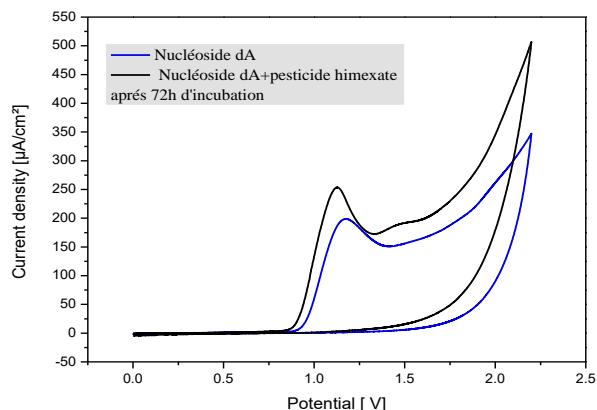


Figure 77 : Évolution des voltammogrammes après 72h heures d'incubation à 37°C d'un mélange de la désoxyadénosine et du pesticide himexate (5mM) et celui de nucléoside désoxyadénosine (1mM) avant 72h obtenus sur une électrode de carbone vitreux dans un tampon phosphate de pH = 7.2 à une vitesse de balayage de 100mV/s

Tableau XLIX : Densités de courant des pics anodiques pour la désoxyadénosine au début de la réaction et a après 72 heures d'incubation à 37°C dans un tampon phosphate à pH = 7.2 avec le pesticide himexate.

Durée de la réaction (heures)	Courant anodique ($\mu\text{A}/\text{cm}^2$)	Rendement
0	194.21	-
72	249.66	/

III.1.6.1.3. Himexate avec la désoxyguanosine

La dG (2'-désoxyguanosine) a aussi réagi avec le pesticide (figure 78), les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau L.

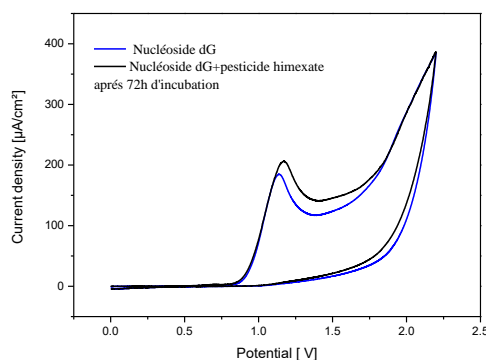


Figure 78 : Évolution des voltammogrammes après 72h heures d'incubation à 37°C d'un mélange de la désoxyguanosine et du pesticide himexate (5mM) et celui de nucléoside désoxyguanosine (1mM) avant 72h obtenus sur une électrode de carbone vitreux dans un tampon phosphate de pH = 7.2 à une vitesse de balayage de 100mV/s

Tableau L : Densités de courant des pics anodiques pour la désoxyguanosine au début de la réaction et a après 72 heures d'incubation à 37°C dans un tampon phosphate à pH = 7.2 avec le pesticide himexate.

Durée de la réaction (heures)	Courant anodique ($\mu\text{A}/\text{cm}^2$)	Rendement
0	180.89	-
72	203	/

III.1.6.1.4. Himexate avec la désoxycytidine

La désoxycytidine (2'-désoxycytidine) a aussi réagi avec le pesticide himexate (figure 79), les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau LI.

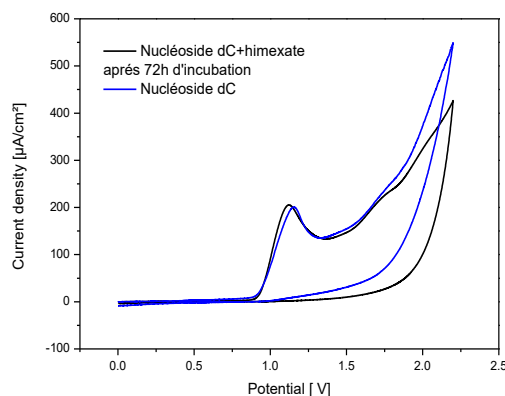


Figure 79 : Évolution des voltammogrammes après 72h heures d'incubation à 37°C d'un mélange de la dC et du pesticide himexate (5mM) et celui de nucléoside désoxycytidine(1mM) avant 72h obtenus sur une électrode de carbone vitreux dans un tampon phosphate de pH = 7.2 à une vitesse de balayage de 100mV/s

Tableau LI : Densités de courant des pics anodiques pour la désoxycytidine au début de la réaction et a après 72 heures d'incubation à 37°C dans un tampon phosphate à pH = 7.2 avec le pesticide himexate.

Durée de la réaction (heures)	Courant anodique ($\mu\text{A}/\text{cm}^2$)	Rendement
0	196.91	-
72	213.62	/

III.1.6.2. Etude chromatographique de l'himexate

III.1.6.2. 1. Himexate avec la thymidine

La figure 80 présente le chromatogramme d'HPLC d'un mélange réactionnel de pesticide himexate avec la thymidine après 72h d'incubation.

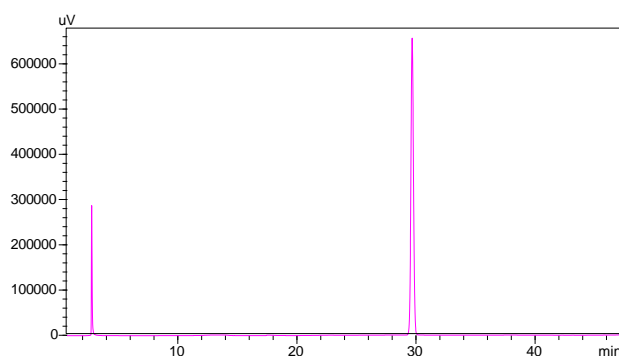


Figure 80 : Chromatogramme d'HPLC d'un mélange réactionnel de pesticide himexate avec la thymidine après 72h d'incubation sous agitation à 37°C

La figure 81 présente la superposition entre les chromatogrammes de mélange himexate -thymidine et de la thymidine.

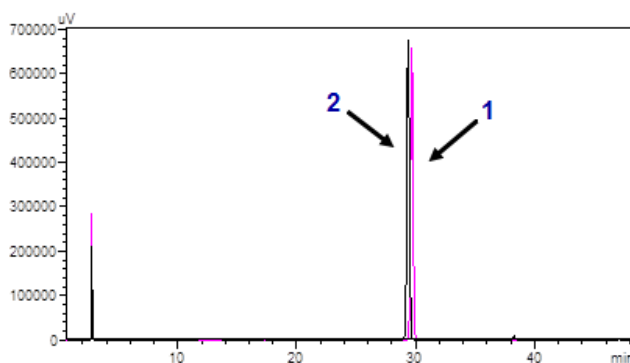


Figure 81 : Superposition des chromatogrammes et le mélange réactionnel entre thymidine et le pesticide himexate après 72h (1) et de la thymidine (2)

Le tableau LII présente les composés et leurs temps de rétention

Tableau LII : Composés (adduit formé et dT) et leurs temps de rétention

Numéro de pic	Composé	Rt (min)
1	Adduit formé	/
2	Nucléoside (dT)	30

Le résultat montre aucune interaction du pesticide avec la thymidine, il n'est remarqué aucun changement de temps rétention (RT=30 min).

III.1.6.2.2. Himexate avec la désoxyadénosine

La figure 82 présente le Chromatogramme de mélange himexate -désoxyadénosine après 72 h d'incubation sous agitation.

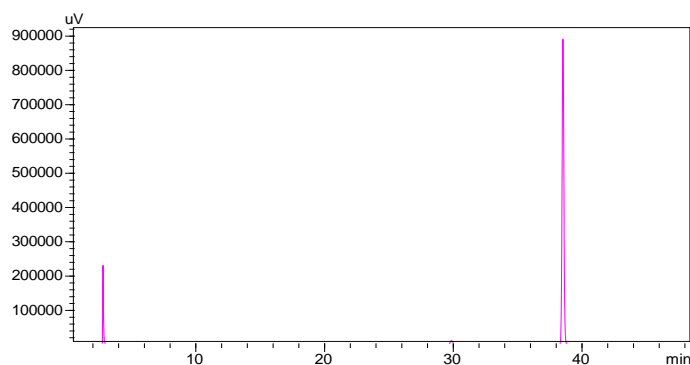


Figure 82 : Chromatogramme d'HPLC d'un mélange réactionnel de pesticide himexate avec la désoxyadénosine après 72h d'incubation sous agitation à 37°C

La figure 83 présente la superposition entre les chromatogrammes de mélange himexate -désoxyadénosine et de la désoxyadénosine.

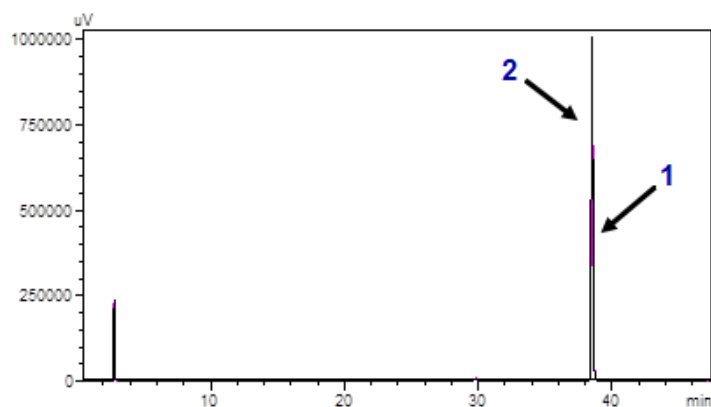


Figure 83 : Superposition des chromatogrammes et le mélange réactionnel entre désoxyadénosine et le pesticide himexate après 72h (1) et de la désoxyadénosine (2)

Le tableau LIII présente les composés et leurs temps de rétention

Tableau LIII : Composés (adduit formé et dA) et leurs temps de rétention

Numéro de pic	Composé	Rt (min)
1	Adduit formé	/
2	Nucléoside (dA)	37

Le résultat montre aucune interaction du pesticide avec désoxyadénosine, il n'est remarqué aucun changement de temps rétention (Rt=37 min).

III.1.6.2.3. Himexate avec la désoxyguanosine

La figure 84 présente le chromatogramme de mélange himexate -désoxyguanosine après 72 h d'incubation sous agitation.

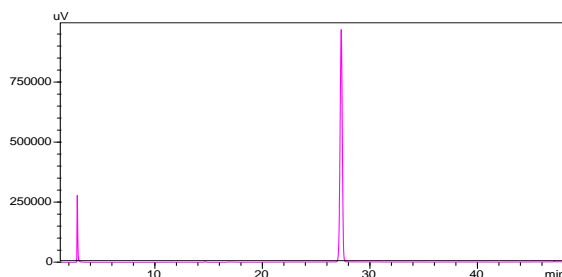


Figure 84 : Chromatogramme d'HPLC d'un mélange réactionnel de pesticide himexate avec la désoxyguanosine après 72h d'incubation sous agitation à 37°C

La figure 85 présente la superposition entre les chromatogrammes de mélange himexate -désoxyguanosine et de la désoxyguanosine.

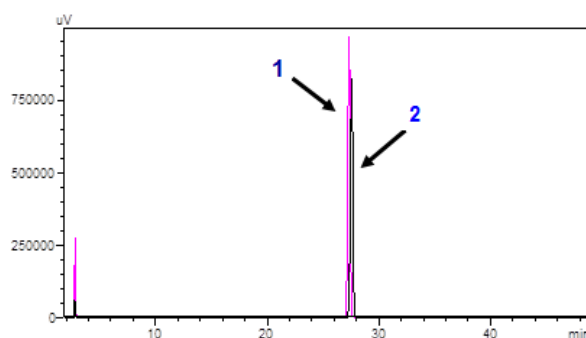


Figure 85 : Superposition des chromatogrammes et le mélange réactionnel entre désoxyguanosine et le pesticide himexate après 72h (1) et de la désoxyguanosine (2)

Le tableau LIV présente les composés et leurs temps de rétention

Tableau LIV : Composés (adduit formé et dG) et leurs temps de rétention

Numéro de pic	Composés	Rt (min)
1	Adduit formé	/
2	Nucléoside (dG)	27

Les résultats ne montrent aucune interaction du pesticide avec désoxyguanosine, il n'est remarqué aucun changement de temps rétention (RT=27 min).

III.1.6.2.4. Himexate avec la désoxycytidine

La figure 86 présente le chromatogramme de mélange himexate -désoxycytidine après 72 h d'incubation sous agitation.

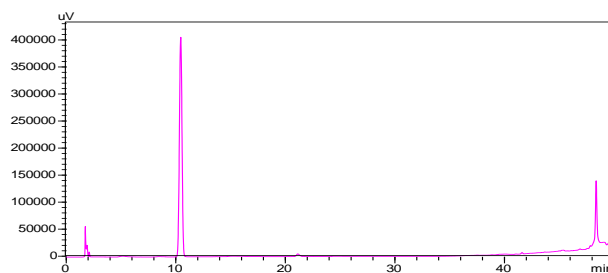


Figure 86 : Chromatogramme d'un mélange réactionnel de pesticide himexate avec la désoxycytidine après 72h d'incubation sous agitation à 37°C

La figure 87 présente la superposition entre les chromatogrammes de mélange himexate -désoxyadénosine et de la désoxyadénosine.

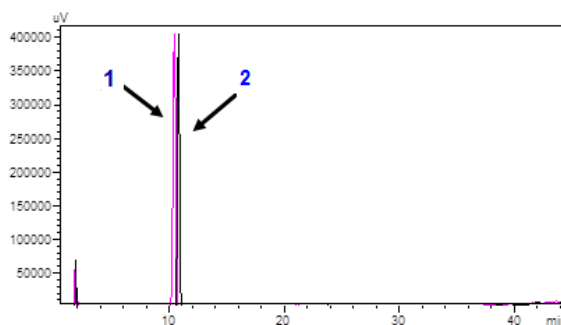


Figure 87 : Superposition des chromatogrammes et le mélange réactionnel entre désoxycytidine et le pesticide himexate après 72h (1) et de la désoxycytidine (2)

Le tableau LV présente les composés et leurs temps de rétention

Tableau LV : Composés (adduit formé et dC) et leurs temps de rétention

Numéro de pic	Composé	Rt (min)
1	Adduit formé	/
2	Nucléoside (dC)	11

Le résultat ne montre aucune interaction du pesticide avec cytidine, il n'est remarqué aucun changement de temps rétention (RT=11 min).

Au vu des résultats électrochimiques et chromatographiques, il est n'observé aucune interaction de l'himexate avec tous les nucléosides.

Il apparait que l'himexate ne peut pas présenter un risque mutagène et/ou cancérigène. Cette évaluation faite d'après des analyses *in vitro*, aient permis l'observation d'un effet dû à l'exposition aux pesticides et il est observé aussi la formation des adduits. Elle ne renseigne pas de façon rigoureuse sur le mécanisme d'action de ces substances ni sur la nature de leurs effets.

III.1.7. Evaluation du risque mutagène et/ou cancérigène du kalach

III.1.7.1. Etude électrochimique de kalach

L'évolution de la réaction entre le kalach et les nucléosides est suivie par la mesure des densités de courant des pics anodiques en fonction du temps.

III.1.7.1.1. Kalach avec la thymidine

Un excès du pesticide de kalach (5mM) est ajouté à une solution 1mM de nucléoside thymidine dans un tampon phosphate à pH = 7.2. Le mélange obtenu est incubé sous agitation à 37°C. Le voltammogramme est obtenu sur une électrode de carbone vitreux dans un domaine de potentiel de 0.8 à 2.5 volt à une vitesse de balayage de 100 mV/s.

La figure 88 représente les voltammogrammes d'un mélange de solution de pesticide kalach et de nucléoside thymidine dans un tampon phosphate et celui de la thymidine (1mM) le voltammogramme est obtenu sur une électrode de carbone vitreux dans un domaine de potentiel de 0.8 à 2.5 volt à une vitesse de balayage de 100 mV/s.

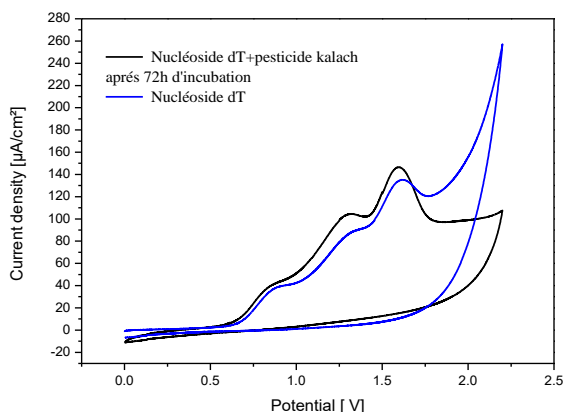


Figure 88 : Évolution des voltammogrammes après 72h heures d'incubation à 37°C d'un mélange de la thymidine et du pesticide Kalach (5mM) et celui de nucléoside thymidine(1mM) avant 72h obtenus sur une électrode de carbone vitreux dans un tampon phosphate de pH = 7.2 à une vitesse de balayage de 100mV/s

Il est noté au potentiel 1.6 V une densité de courant anodique égale à 144.2 $\mu\text{A}/\text{cm}^2$, d'après le voltammogramme de la thymidine Tandis que le voltammogramme du mélange entre le pesticide kalach et la thymidine présente une densité de courant anodique 132.7 $\mu\text{A}/\text{cm}^2$ au potentiel 1.6 V.

Il est remarqué une augmentation de densité de courant anodique de mélange réactionnel de la thymidine et le pesticide au lieu de diminution et cela peut être due au facteur de diffusion selon l'équation (2).

Le tableau LVI regroupe les valeurs des densités de courant des pics anodiques pour la thymidine au début de la réaction et a après 72 heures d'incubation à 37°C dans un tampon phosphate à pH = 7.2 avec le pesticide kalach.

Tableau LVI : Densités de courant des pics anodiques pour la thymidine au début de la réaction et a après 72 heures d'incubation à 37°C dans un tampon phosphate à pH = 7.2 avec le pesticide kalach.

Durée de la réaction (heures)	Courant anodique ($\mu\text{A}/\text{cm}^2$)	Rendement
0	132.7	-
72	144.2	/

III.1.7.1.2. Kalach avec la désoxyadénosine

La dA (2'-désoxyadénosine) a aussi réagi avec le pesticide, les résultats obtenus (annexe3, figure 89) sont regroupés dans le tableau LVII.

Tableau LVII : Densités de courant des pics anodiques pour la désoxyadénosine au début de la réaction et a après 72 heures d'incubation à 37°C dans un tampon phosphate à pH = 7.2 avec le pesticide kalach.

Durée de la réaction (heures)	Courant anodique ($\mu\text{A}/\text{cm}^2$)	Rendement
0	88.06	-
72	104.41	/

III.1.7.1.3. Kalach avec la désoxyguanosine

La dG (2'-désoxyguanosine) a aussi réagi avec le pesticide, les résultats obtenus (annexe 3, figure 90) sont regroupés dans le tableau LVIII.

Tableau LVIII : Densités de courant des pics anodiques pour la désoxyguanosine au début de la réaction et a après 72 heures d'incubation à 37°C dans un tampon phosphate à pH = 7.2 avec le pesticide kalach.

Durée de la réaction (heures)	Courant anodique ($\mu\text{A}/\text{cm}^2$)	Rendement
0	83.25	-
72	94.23	/

III.1.7.1.4. Kalach avec la désoxycytidine

La désoxycytidine (2'-désoxycytidine) a aussi réagi avec le pesticide, les résultats obtenus (annexe 3, figure 91) sont regroupés dans le tableau LIX.

Tableau LIX : Densités de courant des pics anodiques pour la désoxycytidine au début de la réaction et a après 72 heures d'incubation à 37°C dans un tampon phosphate à pH = 7.2 avec le pesticide kalach.

Durée de la réaction (heures)	Courant anodique ($\mu\text{A}/\text{cm}^2$)	Rendement
0	135.59	-
72	125.55	7.40%

D'après les valeurs des densités du courant des pics anodiques, le rendement de la réaction entre le désoxycytidine et le pesticide kalach après 72 heures d'incubation est de 7.40%.

III.1.7.2. Etude chromatographique de kalach

III.1.7.2.1. Kalach avec la thymidine

La figure 92 présente le chromatogramme d'HPLC d'un mélange réactionnel de pesticide Kalach avec la thymidine après 72h d'incubation.

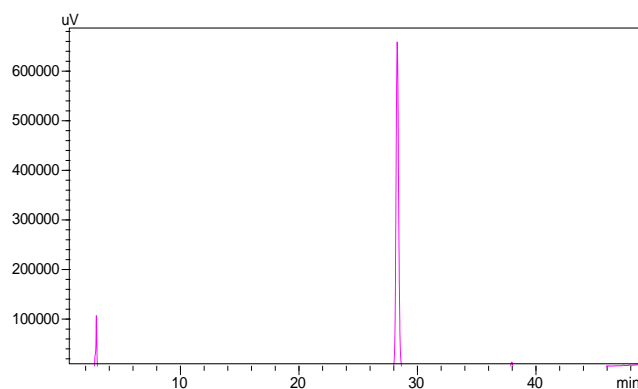


Figure 92 : Chromatogramme d'HPLC d'un mélange réactionnel de pesticide kalach avec la thymidine après 72h d'incubation sous agitation à 37°C

La figure 93 présente la superposition entre les chromatogrammes de mélange kalach-thymidine et de la thymidine.

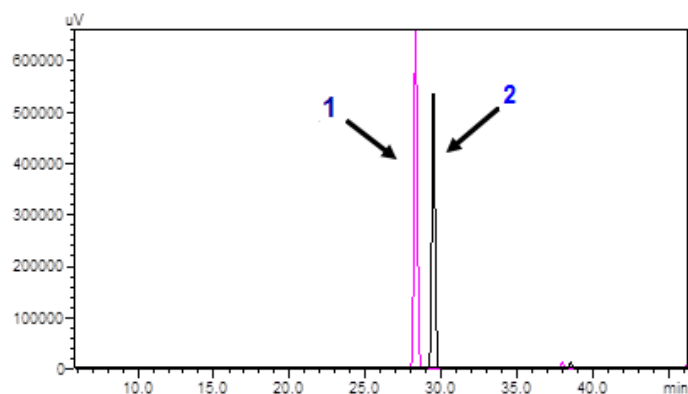


Figure 93 : Superposition des chromatogrammes et le mélange réactionnel entre thymidine et le pesticide kalach après 72h (1) et de la thymidine (2)

Le tableau LX représente le temps de rétention de chaque composé.

Tableau LX : Composés (adduit formé et dT) et leurs temps de rétention

Numéro de pic	Composé	Rt (min)
1	Adduit formé	/
2	Nucléoside (dT)	30

Le résultat chromatographique ne présente aucune interaction de thymidine avec le kalach, il n'est observé aucun changement de temps de rétention de thymidine (30min).

III.1.7.2.2. Etude chromatographique de kalach avec les autres nucléosides

Les différents chromatogrammes de mélange entre le pesticide kalach et les nucléosides (désoxyadénosine (figure 94), désoxyguanosine (figure 96), désoxycytidine (figure 98) et leurs superpositions avec les nucléosides seuls (figure 95,97,99) sont présentés dans l'annexe 3

Le tableau LXI résume le temps de rétention de chaque nucléoside et l'adduit formé s'il existe une réaction entre le pesticide et les nucléosides.

Tableau LXI : Temps de rétention de chaque composé

Nucléoside	Rt (min)	Formation d'un adduit	Rt (min)
Désoxyadénosine	37	-	37
Désoxyguanosine	27	-	27
Désoxycytidine	11	+	14

Il n'est remarqué aucune interaction du pesticide de kalach avec la majorité des nucléosides sauf le désoxycytidine d'après les résultats électrochimiques. Alors que les résultats chromatographiques montrent que le pesticide kalach n'interagit pas qu'avec une seule base azotée (dC) ; il existe une concordance entre les deux techniques.

Le kalach peut présenter un risque mutagène et/ou cancérigène.

III.1.8. Évaluation de risque cancérigène de méthomyl

III.1.8.1. Etude électrochimique de méthomyl

L'évolution de la réaction entre le méthomyl et les nucléosides est suivie par la mesure des densités de courant des pics anodiques en fonction du temps.

III.1.8.1.1. Méthomyl avec la thymidine

Un excès du pesticide de méthomyl (5mM) est ajouté à une solution 1mM de nucléoside thymidine dans un tampon phosphate à pH = 7.2. Le mélange obtenu est incubé sous agitation à 37°C. Le voltammogramme est obtenu sur une électrode de carbone vitreux dans un domaine de potentiel de 0.8 à 2.5 volt à une vitesse de balayage de 100 mV/s.

La figure 100 représente les voltammogrammes d'un mélange de solution de pesticide méthomyl et de nucléoside thymidine dans un tampon phosphate et celui de la thymidine (1mM). Le voltammogramme est obtenu sur une électrode de carbone vitreux dans un domaine de potentiel de 0.8 à 2.5 volt à une vitesse de balayage de 100 mV/s.

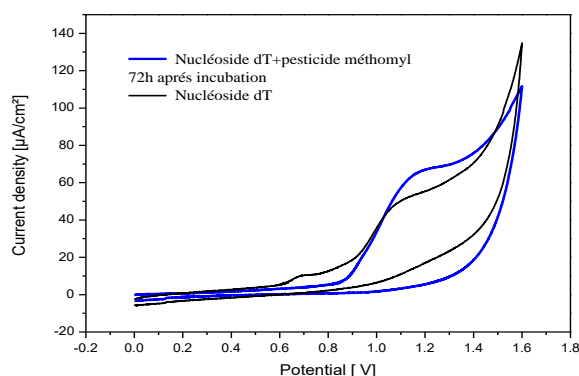


Figure 100 : Évolution des voltammogrammes après 72h heures d'incubation à 37°C d'un mélange de la thymidine et du pesticide méthomyl (5mM)) et celui de nucléoside thymidine (1mM) avant 72h obtenus sur une électrode de carbone vitreux dans un tampon phosphate de pH = 7.2 à une vitesse de balayage de 100mV/s

D'après le voltammogramme de la thymidine il est noté au potentiel 1.2 V une densité de courant anodique égale à 73.61 $\mu\text{A}/\text{cm}^2$. Tandis que le voltammogramme du mélange entre le pesticide méthomyl et la thymidine présente une densité de courant anodique 56.87 $\mu\text{A}/\text{cm}^2$ au potentiel V.

Il est remarqué une diminution de densité de courant anodique de mélange réactionnel de nucléoside dT et le pesticide méthomyl ce qui nous donne une indication sur la formation d'un adduit entre la thymidine et le pesticide méthomyl.

Le tableau LXII regroupe les valeurs des densités de courant des pics anodiques pour la thymidine au début de la réaction et a après 72 heures d'incubation à 37°C dans un tampon phosphate à pH = 7.2 avec le pesticide méthomyl.

Tableau LXII : Densités de courant des pics anodiques pour la thymidine au début de la réaction et a après 72 heures d'incubation à 37°C dans un tampon phosphate à pH = 7.2 avec le pesticide méthomyl.

Durée de la réaction (heures)	Courant anodique ($\mu\text{A}/\text{cm}^2$)	Rendement
0	71.61	-
72	56.87	29.43%

D'après les valeurs des densités du courant des pics anodiques, le rendement de la réaction entre la thymidine et le pesticide méthomyl après 72 heures d'incubation est de 29.43%.

III.1.8.1.2. Méthomyl avec désoxyadénosine

La dA (2'-désoxyadénosine) a aussi réagi avec le pesticide, les résultats obtenus (annexe 4, figure 101) sont regroupés dans le tableau LXIII.

Tableau LXIII : Densités de courant des pics anodiques pour la désoxyadénosine au début de la réaction et a après 72 heures d'incubation à 37°C dans un tampon phosphate à pH = 7.2 avec le pesticide méthomyl.

Durée de la réaction(heures)	Courant anodique ($\mu\text{A}/\text{cm}^2$)	Rendement
0	68.67	-
72	54.11	21.20%

D'après les valeurs des densités du courant des pics anodiques, le rendement de la réaction entre le désoxyadénosine et le pesticide méthomyl après 72 heures d'incubation est de 21.20%.

III.1.8.1.3. Méthomyl avec désoxyguanosine

La dG (2'-désoxyguanosine) a aussi réagi avec le pesticide, les résultats obtenus (annexe 4, figure 102) sont regroupés dans le tableau LXIV.

Tableau LXIV : Densités de courant des pics anodiques pour la désoxyguanosine au début de la réaction et a après 72 heures d'incubation à 37°C dans un tampon phosphate à pH = 7.2 avec le pesticide méthomyl.

Durée de la réaction (heures)	Courant anodique ($\mu\text{A}/\text{cm}^2$)	Rendement
0	66.95	-
72	52.53	21.54%

D'après les valeurs des densités du courant des pics anodiques, le rendement de la réaction entre le désoxyguanosine et le pesticide méthomyl après 72 heures d'incubation est de 21.54%.

III.1.8.1.4. Méthomyl avec la désoxycytidine

La désoxycytidine (2'-désoxycytidine) a aussi réagi avec le pesticide, les résultats obtenus (annexe 4, figure 103) sont regroupés dans le tableau LXV.

Tableau LXV : Densités de courant des pics anodiques pour la désoxycytidine au début de la réaction et a après 72 heures d'incubation à 37°C dans un tampon phosphate à pH = 7.2 avec le pesticide méthomyl.

Durée de la réaction (heures)	Courant anodique ($\mu\text{A}/\text{cm}^2$)	Rendement
0	68.10	-
72	53.53	21.39%

D'après les valeurs des densités du courant des pics anodiques, le rendement de la réaction entre désoxycytidine et le pesticide méthomyl après 72 heures d'incubation est de 21.39%.

D'après la théorie ; la dose de 5 mg.kg⁻¹ de méthomyl analytique pur ne produit pas d'adduits dans les tissus hépatiques des souris, mais une augmentation des 8-OH-dG, alors que cette même dose de « Lannate 25 », formulation commerciale avec 25 % de méthomyl, exerce le même stress oxydatif et entraîne en plus la formation de six différents adduits à l'ADN proportionnels aux doses ; cette génotoxicité proviendrait d'un composant de la formule technique ou de l'effet combiné du méthomyl avec un de ces composants (BOLOGNESI *et al.*, 1994).

Le méthomyl a un effet cytogénétique potentiel montré par des augmentations des micronuclée et des aberrations chromosomiques *in vitro* dans les lymphocytes humains (IPCS, 1996).

Dans une étude très récente, GUANGGANG *et al.* (2013) ont montré que le méthomyl est un agent fortement génotoxique et mène aux dommages de l'ADN et l'apoptose cellulaires.

III.1.8.2. Etude chromatographique de méthomyl

III.1.8.2.1. Méthomyl avec la thymidine

La figure 104 présente le chromatogramme d'HPLC d'un mélange réactionnel de pesticide méthomyl avec la thymidine après 72h d'incubation sous agitation à 37°C.

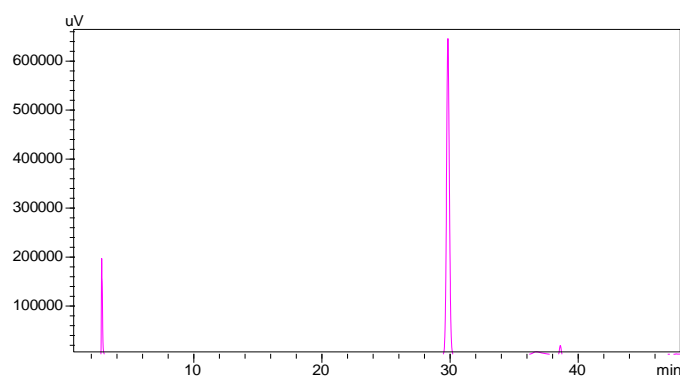


Figure 104 : Chromatogramme d'HPLC d'un mélange réactionnel de pesticide méthomyl avec la thymidine après 72h d'incubation sous agitation à 37°C

La figure 105 présente la superposition des chromatogrammes et le mélange réactionnel entre thymidine et le pesticide méthomyl après 72h et de la thymidine.

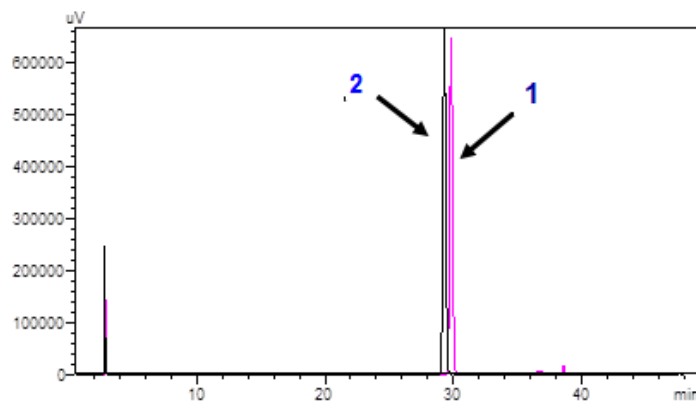


Figure 105 : Superposition des chromatogrammes et le mélange réactionnel entre thymidine et pesticide méthomyl après 72h (1) et de la thymidine (2)

Le tableau LXVI représente le temps de rétention de chaque composé.

Tableau LXVI : Composés (adduit formé et dT) et leurs temps de rétention

Numéro de pic	Composé	Rt (min)
1	Adduit formé	/
2	Nucléoside (dT)	30

Le résultat chromatographique ne présente aucune interaction de thymidine avec le méthomyl, il n'est observé aucun changement de temps de rétention de thymidine (30min).

III.1.8.2.2. Etude chromatographique de méthomyl avec les autres nucléosides

Les différents chromatogrammes de mélange entre le pesticide méthomyl et les nucléosides (désoxyadénosine (figure 106), désoxyguanosine (figure108), désoxycytidine (figure110)) et leurs superpositions avec les nucléosides (figure 107,109,111) sont présentés dans l'annexe 4.

Le tableau LXVII qui résume le temps de rétention de chaque nucléoside et l'adduit formé s'il existe une réaction entre le pesticide et les nucléosides.

Tableau XVII : Temps de rétention de chaque composé

Nucléoside	Rt (min)	Formation d'un adduit	Rt (min)
Désoxyadénosine	37	+	35
Désoxyguanosine	27	-	/
Désoxycytidine	11	+	15

Au vu des résultats électrochimiques, il est noté une interaction de pesticide de méthomyl avec tous les nucléosides. Alors que les résultats chromatographiques indiquent que le pesticide de méthomyl peut interagir avec les nucléosides désoxyadénosine et désoxycytidine et n'interagit pas avec les nucléosides thymidine et le désoxyguanosine.

Il apparaît que le pesticide de méthomyl peut présenter un risque mutagène et/ou cancérigène.

Plusieurs études montrent que les méthomyl provoquent un état du stress oxydant par la surproduction des espèces réactives oxydantes (ERO) qui exercent des effets délétères sur les

tissus du rat tels que le foie, le rein, le cerveau et les érythrocytes. Ces ERO jouent un rôle important dans la toxicité des pesticides et des produits chimiques environnementaux, en induisant des perturbations dans les systèmes antioxydants ; en diminuant les taux des antioxydants ou le changement dans le système enzymatique. Ces perturbations sont accompagnées par un état oxydant marqué par l'augmentation de la peroxydation lipidique, des dommages cellulaires au niveau de l'ADN et les paramètres caractéristiques des organes (BANERJEE *et al.*, 1999 ; KAMBOJ *et al.*, 2006 ; RAI et SHARMA, 2007 ; KAMBOJ *et al.*, 2008 ; GUPTA *et al.*, 2009 ; RAI *et al.*, 2009 ; AGRAWAL et SHARMA, 2010).

En outre à leur activité anticholinestérase, le méthomyl peut induire le stress oxydant. De nombreuses études chez plusieurs animaux d'expérience ont mis en évidence que la présence du méthomyl dans la cellule génère la production des ERO. Les activités des systèmes antioxydants de défenses et les taux de la peroxydation lipidique membranaire des différents tissus sont altérés, dus à l'intoxication par le méthomyl (EL-KHAWAGA, 2005 ; GARG *et al.*, 2009 ; MANSOUR *et al.*, 2009 ; MANAWADI et KALIWAL, 2010 ; EL-DEMERDASH *et al.*, 2012 ; EL-KHAWAGA, 2012 ; EL-DEMERDASH *et al.*, 2013).

III.1.9. Evaluation du risque mutagène et/ou cancérigène de somed

III.1.9.1. Etude électrochimique de somed

L'évolution de la réaction entre le somed et les nucléosides est suivie par la mesure des densités de courant des pics anodiques en fonction du temps.

III.1.9.1.1. Somed avec la thymidine

Un excès du pesticide de somed (5mM) est ajouté à une solution 1mM de nucléoside thymidine dans un tampon phosphate à pH = 7.2. Le mélange obtenu est incubé sous agitation à 37°C. Le voltammogramme est obtenu sur une électrode de carbone vitreux dans un domaine de potentiel de 0.8 à 2.5 volt à une vitesse de balayage de 100 mV/s.

La figure 112 représente les voltammogrammes d'un mélange de solution de pesticide somed et de nucléoside thymidine dans un tampon phosphate et celui de la thymidine (1mM), le voltammogramme est obtenu sur une électrode de carbone vitreux dans un domaine de potentiel de 0.8 à 2.5 volt à une vitesse de balayage de 100 mV/s.

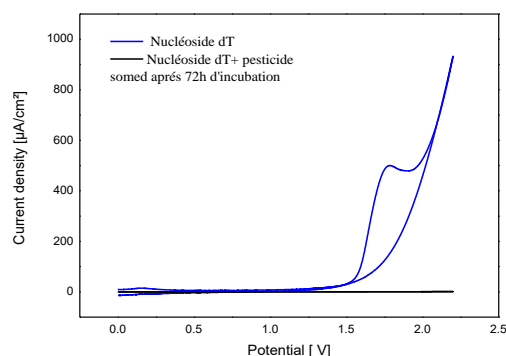


Figure 112 : Évolution des voltammogrammes après 72h heures d'incubation à 37°C d'un mélange de la dT et du pesticide somed (5mM) et celui de nucléoside thymidine (1mM) avant 72h obtenus sur une électrode de carbone vitreux dans un tampon phosphate de pH = 7.2 à une vitesse de balayage de 100mV/s

D'après le voltammogramme de la thymidine, il est noté au potentiel 1.7 V une densité de courant anodique égale à 0.48 $\mu\text{A}/\text{cm}^2$. Tandis que le voltammogramme du mélange entre le pesticide somed et la thymidine présente une densité de courant anodique 0.04 $\mu\text{A}/\text{cm}^2$ au potentiel 1.7 V.

Il est remarqué une diminution importante de densité de courant anodique de mélange réactif dT-somed qui nous donne une indication sur la formation d'un adduit entre la dT et le pesticide somed.

Le tableau LXVIII regroupe les valeurs des densités de courant des pics anodiques pour la thymidine au début de la réaction et a après 72 heures d'incubation à 37°C dans un tampon phosphate à pH = 7.2 avec le pesticide somed.

Tableau LXVIII : Densités de courant des pics anodiques pour la thymidine au début de la réaction et a après 72 heures d'incubation à 37°C dans un tampon phosphate à pH = 7.2 avec le pesticide somed.

Durée de la réaction (heures)	Courant anodique ($\mu\text{A}/\text{cm}^2$)	Rendement
0	0.48	-
72	0.04	91.66%

D'après les valeurs des densités du courant des pics anodiques, le rendement de la réaction entre la thymidine et le pesticide somed après 72 heures d'incubation est de 91.66%.

III.1.9.1.2. Somed avec la désoxyadénosine

La dA (2'-désoxyadénosine) a aussi réagi avec le pesticide, les résultats obtenus (annexe 5, figure 113) sont regroupés dans le tableau LXIX.

Tableau LXIX : Densités de courant des pics anodiques pour la désoxyadénosine au début de la réaction et a après 72 heures d'incubation à 37°C dans un tampon phosphate à pH = 7.2 avec le pesticide somed.

Durée de la réaction (heures)	Courant anodique ($\mu\text{A}/\text{cm}^2$)	Rendement
0	23.60	-
72	22.06	6.52%

D'après les valeurs des densités du courant des pics anodiques, le rendement de la réaction entre le désoxyadénosine et le pesticide somed après 72 heures d'incubation est de 6.52%.

III.1.9.1.3. Somed avec la désoxyguanosine

La dG (2'-désoxyguanosine) a aussi réagi avec le pesticide, les résultats obtenus (annexe 5, figure 114) sont regroupés dans le tableau LXX.

Tableau LXX : Densités de courant des pics anodiques pour la désoxyguanosine au début de la réaction et a après 72 heures d'incubation à 37°C dans un tampon phosphate à pH = 7.2 avec le pesticide somed.

Durée de la réaction (heures)	Courant anodique ($\mu\text{A}/\text{cm}^2$)	Rendement
0	0.43	-
72	0.43	/

III.1.9.1.4. Somed avec la désoxycytidine

La désoxycytidine (2'-désoxycytidine) a aussi réagi avec le pesticide, les résultats obtenus (annexe 5, figure 115) sont regroupés dans le tableau LXXI.

Tableau LXXI : Densités de courant des pics anodiques pour la désoxycytidine au début de la réaction et a après 72 heures d'incubation à 37°C dans un tampon phosphate à pH = 7.2 avec le pesticide somed.

Durée de la réaction (heures)	Courant anodique ($\mu\text{A}/\text{cm}^2$)	Rendement
0	446.6	-
72	482.80	/

III.1.9.2. Etude chromatographique de somed

III.1.9.2.1. Somed avec la thymidine

La figure 116 présente le chromatogramme d'HPLC d'un mélange réactionnel de pesticide somed avec la thymidine après 72h d'incubation sous agitation à 37°C.

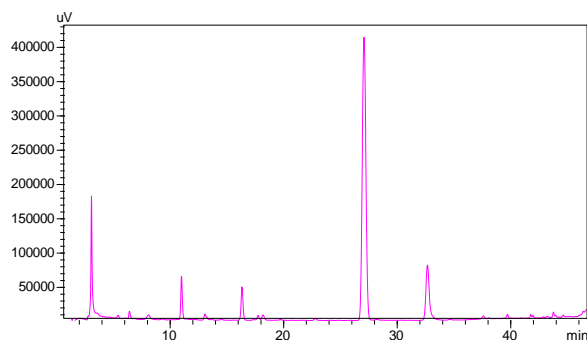


Figure 116 : Chromatogramme d'HPLC d'un mélange réactionnel de pesticide somed avec la thymidine après 72h d'incubation sous agitation à 37°C

La figure 117 présente la superposition des chromatogrammes et le mélange réactionnel entre thymidine et le pesticide somed après 72h et de la thymidine.

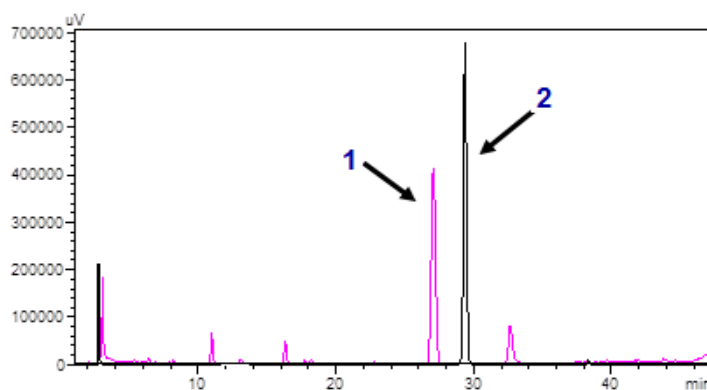


Figure 117 : Superposition des chromatogrammes et le mélange réactionnel entre thymidine et le pesticide somed après 72h (1) et de la thymidine (2)

Le tableau LXXII présente les composés et leurs temps de rétention

Tableau LXXII : Composés (adduit formé et dT) et leurs temps de rétention

Numéro de pic	Composé	Rt (min)
1	Adduit formé	27
2	Nucléoside (dT)	30

D'après la figure 117, il est observé une disparition du pic de la thymidine (30min) et apparition d'un nouveau pic avec un temps de rétention de 27 min indiquant la formation d'un complexe moléculaire entre le somed et thymidine.

III.1.9.2.2. Etude chromatographique de somed avec les autres nucléosides

Les différents chromatogrammes de mélange entre le pesticide somed et les nucléosides (désoxyadénosine (figure 118), désoxyguanosine (figure120), désoxycytidine (figure122)) et leurs superpositions avec les nucléosides (figure 119,121,123) sont présentés dans l'annexe 5.

Le tableau LXXIII regroupe le temps de rétention de chaque nucléoside et l'adduit formé s'il existe une réaction entre le pesticide et les nucléosides

Tableau LXXIII : Temps de rétention de chaque composé

Nucléoside	Rt (min)	Formation d'un adduit	Rt (min)
Désoxyadénosine	37	-	/
Désoxyguanosine	27	-	/
Désoxycytidine	11	-	/

Au vu des résultats électrochimiques, il est remarqué l'existence d'une interaction du pesticide de somed avec les nucléosides thymidine et désoxyadénosine, alors que les résultats chromatographiques montrent que le pesticide de somed n'interagit pas avec les nucléosides sauf dC (désoxycytidine).

III.1.10. Evaluation du risque mutagène et/ou cancérigène de vapcor

III.1.10.1. Etude électrochimique de vapcor

L'évolution de la réaction entre le vapcor et les nucléosides est suivie par la mesure des densités de courant des pics anodiques en fonction du temps.

III.1.10.1.1. Vapcor avec la thymidine

Un excès du pesticide de vapcor (5mM) est ajouté à une solution 1mM de nucléoside thymidine dans un tampon phosphate à pH = 7.2. Le mélange obtenu est incubé sous agitation à 37°C. Le voltammogramme est obtenu sur une électrode de carbone vitreux dans un domaine de potentiel de 0.8 à 2.5 volt à une vitesse de balayage de 100 mV/s.

La figure 124 représente les voltammogrammes d'un mélange de solution de pesticide vapcor et de nucléoside thymidine dans un tampon phosphate et celui de la thymidine (1mM). Le voltammogramme est obtenu sur une électrode de carbone vitreux dans un domaine de potentiel de 0.8 à 2.5 volt à une vitesse de balayage de 100 mV/s.

Pour le voltammogramme de la thymidine, il est noté au potentiel 2.0 V une densité de courant anodique égale à 149.7 $\mu\text{A}/\text{cm}^2$. Tandis que le voltammogramme du mélange entre le pesticide vapcor et la thymidine présente une densité de courant anodique 54.81 $\mu\text{A}/\text{cm}^2$ au potentiel 2.0V.

Il est remarqué une augmentation importante de densité de courant anodique de mélange réactionnel de nucléoside dT et le pesticide vapcor de ce qui nous donne une indication sur l'inexistence d'un adduit entre la dT et le pesticide vapcor et cela peut être du au facteur de diffusion selon l'équation (2).

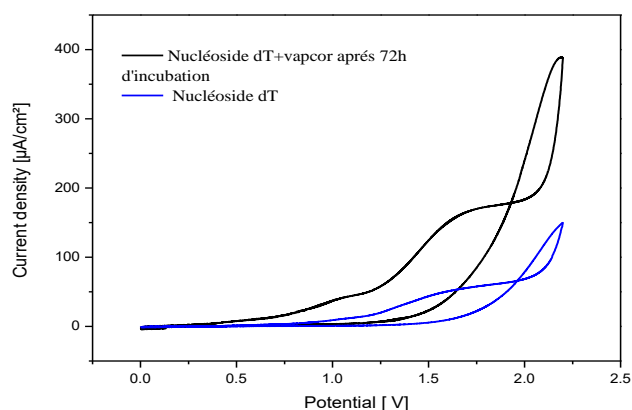


Figure 124 : Évolution des voltammogrammes après 72h heures d'incubation à 37°C d'un mélange de la thymidine et du pesticide vapcor (5mM) et celui de nucléoside thymidine (1mM) avant 72h obtenus sur une électrode de carbone vitreux dans un tampon phosphate de pH = 7.2 à une vitesse de balayage de 100mV/s

Le tableau LXXIV regroupe les valeurs des densités de courant des pics anodiques pour la thymidine au début de la réaction et a après 72 heures d'incubation à 37°C dans un tampon phosphate à pH = 7.2 avec le pesticide vapcor.

Tableau LXXIV : Densités de courant des pics anodiques pour la thymidine au début de la réaction et a après 72 heures d'incubation à 37°C dans un tampon phosphate à pH = 7.2 avec le pesticide vapcor.

Durée de la réaction (heures)	Courant anodique ($\mu\text{A}/\text{cm}^2$)	Rendement
0	51.84	-
72	149.7	/

III.1.10.1.2. Vapcor avec la désoxyadénosine

La dA (2'-désoxyadénosine) a aussi réagi avec le pesticide, les résultats obtenus (annexe 6, figure 125) sont regroupés dans le tableau LXXV.

Tableau LXXV : Densités de courant des pics anodiques pour la désoxyadénosine au début de la réaction et a après 72 heures d'incubation à 37°C dans un tampon phosphate à pH = 7.2 avec le pesticide vapcor.

Durée de la réaction (heures)	Courant anodique ($\mu\text{A}/\text{cm}^2$)	Rendement
0	54.49	-
72	165.44	/

III.1.10.1.3. Vapcor avec la désoxyguanosine

La dG (2'-désoxyguanosine) a aussi réagi avec le pesticide, les résultats obtenus (annexe 6, figure 126) sont regroupés dans le tableau LXXVI.

Tableau LXXVI : Densités de courant des pics anodiques pour la désoxyguanosine au début de la réaction et a après 72 heures d'incubation à 37°C dans un tampon phosphate à pH = 7.2 avec le pesticide vapcor.

Durée de la réaction (heures)	Courant anodique ($\mu\text{A}/\text{cm}^2$)	Rendement
0	0.02	-
72	15.51	/

III.1.10.1.4. Vapcor avec la désoxycytidine

La désoxycytidine (2'-désoxycytidine) a aussi réagi avec le pesticide, les résultats obtenus (annexe 6, figure 127) sont regroupés dans le tableau LXXVII.

Tableau LXXVII : Densités de courant des pics anodiques pour la désoxycytidine au début de la réaction et a après 72 heures d'incubation à 37°C dans un tampon phosphate à pH = 7.2 avec le pesticide vapcor.

Durée de la réaction (heures)	Courant anodique ($\mu\text{A}/\text{cm}^2$)	Rendement
0	167.13	-
72	34	79.65%

D'après les valeurs des densités du courant des pics anodiques, le rendement de la réaction entre la désoxycytidine et le pesticide vapcor après 72 heures d'incubation est de 79.65%.

III.1.10.2. Etude chromatographique de vapcor

III.1.10.2.1. Vapcor avec la thymidine

La figure 128 présente le chromatogramme d'HPLC d'un mélange réactionnel de pesticide vapcor avec la thymidine après 72h d'incubation sous agitation à 37°C.

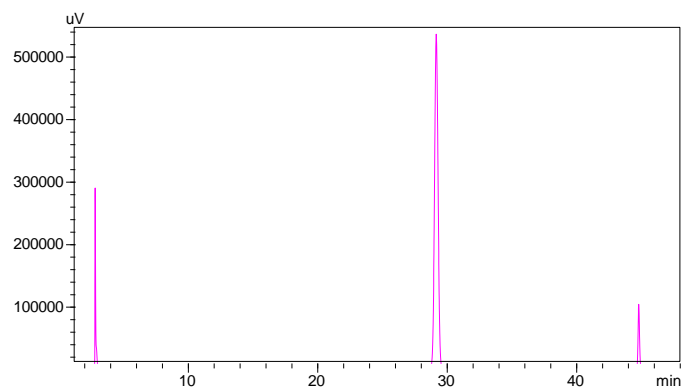


Figure 128 : Chromatogramme d'HPLC d'un mélange réactionnel de pesticide vapcor avec la thymidine après 72h d'incubation sous agitation à 37°C

La figure 129 présente la superposition des chromatogrammes et le mélange réactionnel entre thymidine et le pesticide vapcor après 72h et de la thymidine.

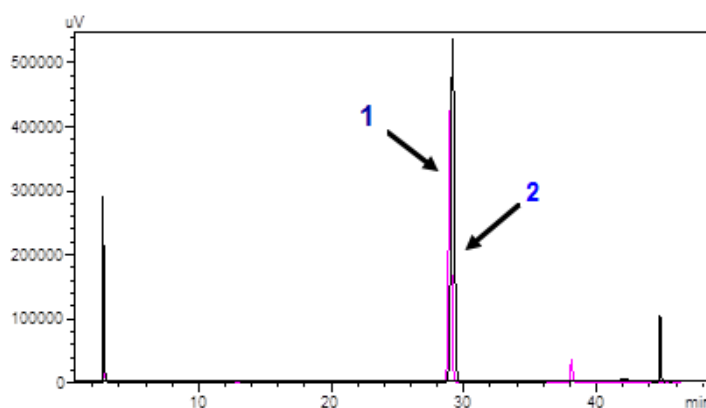


Figure 129 : Superposition des chromatogrammes et le mélange réactionnel entre thymidine et le pesticide vapcor après 72h (1) et de la thymidine (2)

Le tableau LXXVIII présente les composés et leurs temps de rétention

Tableau LXXVIII : Composés (adduit formé et dT) et leurs temps de rétention

Numéro de pic	Composé	Rt (min)
1	Adduit formé	/
2	Nucléoside (dT)	30

Le résultat chromatographique ne présente aucune interaction de thymidine avec le vapcor, il n'est observé aucun changement de temps de rétention de thymidine (30min).

III.1.10.2.2. Etude chromatographique de vapcor avec les autres nucléosides

Les différents chromatogrammes de mélange entre le pesticide vapcor et les nucléosides (désoxyadénosine (figure130), désoxyguanosine (figure132), désoxycytidine (figure134)) et leurs superpositions avec les nucléosides (figure131,133,135) sont présentés dans l'annexe 6.

Le tableau LXXIX résume le temps de rétention de chaque nucléoside et l'adduit formé s'il existe une réaction entre le pesticide et les nucléosides.

Tableau LXXIX : le temps de rétention de chaque composé

Nucléoside	Rt(min)	Formation d'un adduit	Rt(min)
Désoxyadénosine	37	-	/
Désoxyguanosine	27	+	3
Désoxycytidine	11	+	15

Il est remarqué une interaction du pesticide vapcor avec la désoxycytidine, d'après les résultats électrochimiques. Alors que les résultats chromatographiques montrent que le pesticide vapcor peut interagir avec la désoxyguanosine et désoxycytidine et ne peut pas faire des interactions avec des désoxyadénosine et thymidine, A cet effet, le pesticide vapcor peut présenter un risque mutagène et/ou cancérigène.

III.1.11. Evaluation du risque mutagène et/ou cancérigène de tiodanate

III.1.11.1. Etude électrochimique de tiodanate

L'évolution de la réaction entre le tiodanate et les nucléosides est suivie par la mesure des densités de courant des pics anodiques en fonction du temps.

III.1.11.1.1. Tiodanate avec la thymidine

Un excès du pesticide de tiodanate (5mM) est ajouté à une solution 1mM de nucléoside thymidine dans un tampon phosphate à pH = 7.2. Le mélange obtenu est incubé sous agitation à 37°C. Le voltammogramme est obtenu sur une électrode de carbone vitreux dans un domaine de potentiel de 0.8 à 2.5 volt à une vitesse de balayage de 100 mV/s.

La figure 136 représente les voltammogrammes d'un mélange de solution de pesticide tiodanate et de nucléoside thymidine dans un tampon phosphate et celui de la désoxyadénosine

(1mM). Le voltammogramme est obtenu sur une électrode de carbone vitreux dans un domaine de potentiel de 0.8 à 2.5 volt à une vitesse de balayage de 100 mV/s.

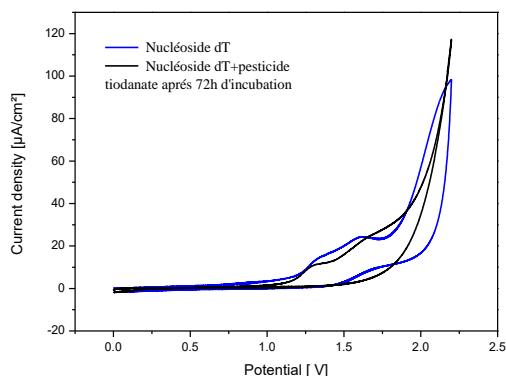


Figure 136 : Évolution des voltammogrammes après 72h heures d'incubation à 37°C d'un mélange de la thymidine et du pesticide tiodanate (5mM) et celui de nucléoside thymidine (1mM) avant 72h obtenus sur une électrode de carbone vitreux dans un tampon phosphate de pH = 7.2 à une vitesse de balayage de 100mV/s

D'après le voltammogramme de la thymidine il est noté au potentiel 1.6 V une densité de courant anodique égale à 22.06 $\mu\text{A}/\text{cm}^2$. Tandis que le voltammogramme du mélange entre le pesticide tiodanate et la thymidine présente une densité de courant anodique 23.24 $\mu\text{A}/\text{cm}^2$ au potentiel 2.0V.

Il est remarqué une légère diminution de densité de courant anodique de mélange réactionnel dT-tiodanate ce qui nous donne une indication sur la formation d'un complexe moléculaire (adduit) entre la et le pesticide tiodanate.

Le tableau LXXX 1regroupe les valeurs des densités de courant des pics anodiques pour la thymidien au début de la réaction et a après 72 heures d'incubation à 37°C dans un tampon phosphate à pH = 7.2 avec le pesticide tiodanate.

Tableau LXXX : Densités de courant des pics anodiques pour la thymidine au début de la réaction et a après 72 heures d'incubation à 37°C dans un tampon phosphate à pH = 7.2 avec le pesticide tiodanate.

Durée de la réaction (heures)	Courant anodique ($\mu\text{A}/\text{cm}^2$)	Rendement
0	23.24	-
72	22.06	5.07%

D'après les valeurs des densités du courant des pics anodiques, le rendement de la réaction entre la thymidine et le pesticide tiodanate après 72 heures d'incubation est de 5.07%.

III.1.11.1.2. Tiodanate avec la désoxyadénosine

La dA (2'-désoxyadénosine) a aussi réagi avec le pesticide, les résultats obtenus (annexe 7, figure 137) sont regroupés dans le tableau LXXXI.

Tableau LXXXI : Densités de courant des pics anodiques pour la désoxyadénosine au début de la réaction et a après 72 heures d'incubation à 37°C dans un tampon phosphate à pH = 7.2 avec le pesticide tiodanate.

Durée de la réaction (heures)	Courant anodique ($\mu\text{A}/\text{cm}^2$)	Rendement
0	23.14	-
72	29.80	/

III.1.11.1.3. Tiodanate avec la désoxyguanosine

La dG (2'-désoxyguanosine) a aussi réagi avec le pesticide, les résultats obtenus (annexe7, figure 138) sont regroupés dans le tableau LXXXII.

Tableau LXXXII : Densités de courant des pics anodiques pour la désoxyguanosine au début de la réaction et a après 72 heures d'incubation à 37°C dans un tampon phosphate à pH = 7.2 avec le pesticide tiodanate.

Durée de la réaction (heures)	Courant anodique ($\mu\text{A}/\text{cm}^2$)	Rendement
0	86.87	-
72	61.07	29,69%

D'après les valeurs des densités du courant des pics anodiques, le rendement de la réaction entre le désoxyadénosine et le pesticide tiodanate après 72 heures d'incubation est de 29.69%.

III.1.11.1.4. Tiodanate avec la désoxycytidine

La désoxycytidine (2'-désoxycytidine) a aussi réagi avec le pesticide, les résultats obtenus (annexe 7, figure 139) sont regroupés dans le tableau LXXXIII.

Tableau LXXXIII : Densités de courant des pics anodiques pour la désoxycytidine au début de la réaction et a après 72 heures d'incubation à 37°C dans un tampon phosphate à pH = 7.2 avec le pesticide tiodanate.

Durée de la réaction (heures)	Courant anodique ($\mu\text{A}/\text{cm}^2$)	Rendement
0	71.68	-
72	45.73	36.20%

D'après les valeurs des densités du courant des pics anodiques, le rendement de la réaction entre désoxycytidine et le pesticide tiodanate après 72 heures d'incubation est de 36.20%.

III.1.11.2. Etude chromatographique de tiodanate

III.1.11.2.1. Tiodanate avec la thymidine

La figure 140 présente le chromatogramme d'HPLC d'un mélange réactionnel de pesticide tiodanate avec la thymidine après 72h d'incubation.

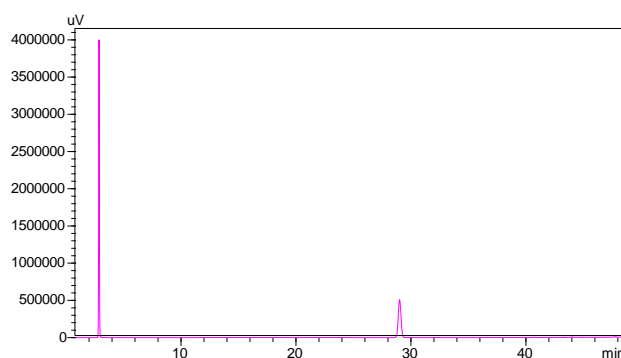


Figure 140 : Chromatogramme d'HPLC d'un mélange réactionnel de pesticide tiodanate avec la thymidine après 72h d'incubation sous agitation à 37°C

La figure 141 présente la superposition des chromatogrammes et le mélange réactionnel entre thymidine et le pesticide tiodanate après 72h et de la thymidine.

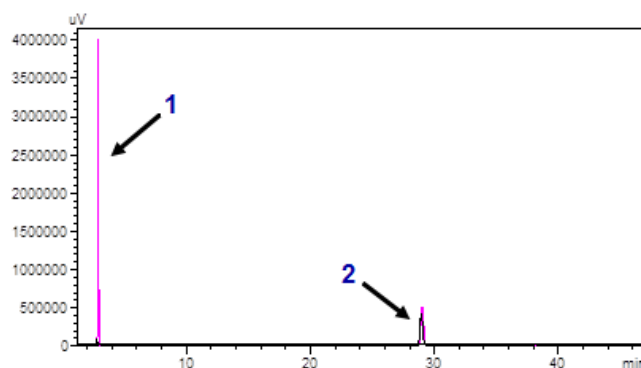


Figure 141 : Superposition des chromatogrammes et le mélange réactionnel entre thymidine et le pesticide tiodanate après 72h (1) et de la thymidine (2).

Le tableau LXXXIV présente les composés et chaque temps de rétention.

Tableau LXXXIV : Composés (adduit formé et dT) et chaque temps de rétention

Numéro de pic	Composé	Rt (min)
1	Adduit formé	2
2	Nucléoside (dT)	30

Au vu des résultats de la figure 141, il est observé une disparition du pic de la thymidine (30min) et apparition d'un nouveau pic avec un temps de rétention de 2 min indiquant la formation d'un complexe moléculaire entre le tiodanate et thymidine.

III.1.11.2.2. Etude chromatographique de tiodanate avec les autres nucléosides

Les différents chromatogrammes de mélange entre le pesticide tiodanate et les nucléosides (désoxyadénosine (figure142), la désoxyguanosine (figure144), la désoxycytidine (figure146) et leurs superpositions avec les nucléosides (figure143,145,147) sont présentés dans l'annexe 7.

Le tableau LXXXV regroupe le temps de rétention de chaque nucléoside et l'adduit formé s'il est existé.

Tableau LXXXV : Temps de rétention de chaque composé

Nucléoside	Rt (min)	Formation d'un adduit	Rt (min)
Désoxyadénosine	37	-	/
Désoxyguanosine	27	+	04
Désoxycytidine	11	+	14

D'après les résultats électrochimiques, il est noté une interaction du pesticide tiodanate avec la thymidine. Tandis que les résultats chromatographiques présentent une interaction du pesticide avec les nucléosides désoxyguanosine, désoxycytidine et aucune interaction observée avec désoxyadénosine et thymidine.

Le tiodanate peut présenter un risque mutagène et/ou cancérigène.

En dépit de leur sélectivité et mode d'action spécifique, les pesticides exercent leur nocivité envers les organismes involontairement exposés, suite à la contamination de l'environnement et de la chaîne alimentaire. Ils sont cytotoxiques, neurotoxiques, embryotoxiques, mutagènes, tératogènes ou carcinogènes. Ils exercent leur action toxique par génotoxicité directe, ils peuvent donc subir une activation métabolique et former des intermédiaires électrophiles capables d'interagir avec les acides nucléiques ; ou par d'autres moyens indirects tel que le stress oxydatif, l'inhibition de la communication intercellulaire, la formation de récepteurs activés ou autres (FISHBEIN, 1977 ; RAKITSKY *et al*, 2000 ; SUWALSKY *et al*, 2000 ; LIN *et al*, 2002 ; HURST et SHEAHAN, 2003).

Les biomarqueurs représentant avant tout des systèmes d'alarme précoces de l'exposition des organismes à des polluants, il est alors nécessaire de rechercher les corrélations pouvant exister entre l'évolution de ces biomarqueurs et des désordres ultérieurs tels que l'apparition de maladies, de modifications au niveau populationnel, événements s'inscrivant dans une échelle de temps beaucoup plus large (MC CARTHY et SHUGART, 1990 ; SHUGART et THEODORAKIS, 1996). Cependant, il faut rappeler que la nature multifactorielle de l'origine de ces événements rend généralement difficile la mise en évidence d'une relation de type causal.

Selon BAYNE (1980) un effet biochimique d'un polluant est considéré comme significativement toxique s'il entraîne une réduction de valeur sélective. Mais cette définition suppose de pouvoir mesurer effectivement la valeur sélective et de faire la relation entre la réduction de valeur sélective et les modifications biochimiques enregistrées.

De nombreuses substances chimiques se présentent dans l'environnement, Ces cocktails de composés omniprésents dans l'air que nous respirons ainsi que dans l'eau et les aliments que nous consommons, peuvent-ils avoir un impact sur notre santé ? Malheureusement, à l'heure actuelle, les réponses à toutes ces questions restent confuses, les connaissances permettant de répondre étant insuffisantes. Parmi les contaminants environnementaux, les pesticides font partie des facteurs de risque pour l'homme et l'exposition à ces composés est suspectée d'augmenter l'incidence de cancers, d'affecter l'immunité et d'induire des perturbations du fonctionnement hormonal. La plausibilité d'un lien entre les pesticides et la santé est illustrée

par les études épidémiologiques dans les populations professionnellement exposées. Cependant, le consommateur est lui aussi exposé à ces composés essentiellement via l'alimentation. L'augmentation importante, dans la population générale, de certains cancers, pour lesquels il existe un lien étroit avec l'utilisation de pesticides, pose la question de savoir quel peut être l'impact des pesticides lorsqu'ils sont apportés quotidiennement et à long terme (toute une vie), à faibles doses et en mélanges. L'accent est mis aujourd'hui sur les interactions *in vitro* entre les nucléosides de l'ADN et ces contaminants. En revanche, les études de l'évaluation de risque mutagène et/ou cancérigène des pesticides sont relativement rares en raison de la difficulté, la complexité et l'ambiguïté entourant cette notion (SIMMONS, 1995; EL-MASRI *et al.*, 1997).

Le principal objectif de présent travail de thèse était d'étudier l'effet mutagène ou cancérigène de quelques pesticides utilisés par les agriculteurs dans la région d'EL-Oued; Les travaux présentés dans ce manuscrit permettent donc d'apporter quelques éléments de réponse. Pour atteindre nos objectifs, il était nécessaire de mettre en œuvre différentes techniques relevant, des techniques électrochimiques et des techniques chromatographiques basés sur une étude *in vitro* au laboratoire. Dans les modèles, les 10 pesticides testés sauf l'himexate, peuvent provoquer et exercer des effets mutagène et/ou cancérigène après la formation d'un mélange réactionnel entre les nucléosides de l'ADN et un excès de pesticide. Ces tests permettront de savoir si une atteinte de l'ADN serait déclenchée de façon directe (formation d'adduits). La possibilité d'un lien direct entre l'exposition des pesticides et le développement de pathologies comme le cancer par une indication par la formation des adduits puisque les ADN nucléaire constituent une cible cellulaire importante, les bases qui composent l'ADN sont sensibles à l'oxydation. Ces attaques sont essentiellement causées peut être par le radical hydroxyl ($\text{HO}\bullet$) (CADET *et al.*, 2002).

D'après la littérature, elles sont de différents types (GRANDJEAN, 2005) :

- *Modification de la base azotée, en particulier la guanine qui peut être transformée en 8-hydroxy-2'-désoxyguanosine (8-OHdG) ou encore la thymine en thymine glycol. Cela entraîne un non-appariement des bases, ou un mauvais appariement, ou encore un blocage de la réplication de l'ADN ;
- *Destruction de la liaison entre la et le désoxyribose, à l'origine d'un site dépourvu de base ou « abasique », qui s'avère être non fonctionnel ;
- *Destruction du désoxyribose, responsable d'une cassure de brin, létale pour la cellule ;
- *Formation de pontages avec des protéines, ou avec des dérivés d'oxydation lipidique (des aldéhydes mutagènes tel que le MDA, formant des adduits sur les bases de l'ADN de type MDA-guanine).

D'après la littérature, Il est constaté que les dommages peuvent participer à une mutagenèse, à un arrêt des divisions cellulaires par blocage des mécanismes de réplication, à un arrêt de la synthèse protéique par blocage des mécanismes de transcription/traduction, et enfin à une mort cellulaire. Bien que la corrélation entre l'utilisation des pesticides et l'incidence de certains cancers ne soit pas clairement établie, des études cytogénétiques montrent l'existence, chez les utilisateurs des pesticides, de perturbations génétiques en relation avec le cancer.

Globalement, les études ont montré une augmentation de la fréquence des dommages à l'ADN (LEBAILLY *et al.*, 1998; GARAJ-VRHOVAC et ZELJEZIC, 2000; SIMONIELLO *et al.*, 2008), des aberrations chromosomiques (ex., cassures, translocations) (LANDER *et al.*, 2000; ROULLAND *et al.*, 2004; SAILAJA *et al.*, 2006; MUNIZ *et al.*, 2008) de la présence de micronoyaux (GOMEZ- ARROYO *et al.*, 2000; BOLOGNESI *et al.*, 2002; COSTA *et al.*, 2006), d'adduits à l'ADN (LE GOFF *et al.*, 2005) dans les lymphocytes du sang périphérique ainsi qu'une augmentation des bases oxydées de type 8-OH-dG dans le plasma (MUNIZ *et al.*, 2008). Bien qu'aucune relation n'ait été trouvée dans certaines études (PASTOR *et al.*, 2001; PASTOR *et al.*, 2001; PASTOR *et al.*, 2003; PIPERAKIS *et al.*, 2003; PIPERAKIS *et al.*, 2006a; PIPERAKIS *et al.*, 2006), ces dernières ont signalé que la majorité des personnes exposées prenaient des mesures des précautions (équipement de protection vestimentaire pour au moins 60% des personnes incluses). Par ailleurs, la présence de micronoyaux et d'aberrations chromosomiques a pu être reliée à l'absence ou à l'insuffisance de la protection des manipulateurs et ou des applicateurs des pesticides pendant l'activité (BOLOGNESI *et al.*, 2002 ; COSTA *et al.*, 2006).

Conclusion

La présente étude porte sur deux méthodes d'évaluation *in vitro* de risques mutagènes et/ou cancérigènes de onze pesticides les plus utilisés par les agriculteurs de la région d'EL-Oued. Il s'agit d'une méthode électrochimique en utilisant la technique de la voltampérométrie cyclique et par une méthode chromatographique (HPLC).

Il est donc pertinent que les pesticides soient examinés pour leur toxicité et leur génotoxicité. La génotoxicité résultant de la liaison covalente des xénobiotiques à l'ADN avait déjà été établie, et ces adduits à l'ADN résultant d'une telle liaison sont utilisés comme biomarqueurs de cette génotoxicité.

En se basant sur l'interaction de ces différents pesticides avec les nucléosides ;4 groupes de ces derniers sont catégorisées, le premier groupe (dicofol, cyperméthrine, méthomyl, abaméctine et tiodanate), montre une forte interaction avec les bases nucléosidiques. Le dicofol réagit avec la thymidine (RE=44.40%), avec la désoxyadénosine (RE=39.43%), la désoxyguanosine (RE=3.27%), avec la désoxycytidine (RE=50.89%). Quant au cyperméthrine, il réagit avec la thymidine (RE=17.20%), la désoxyadénosine (RE=25.05%), la désoxyguanosine (RE=34.81%), et la désoxycytidine (RE= 4. 22%). Le méthomyl réagit avec la thymidine (29.43%), avec la désoxyadénosine (RE=21.20%), la désoxyguanosine (RE=21.54%), avec la désoxycytidine (RE=21.39%). L'abaméctine réagit avec la thymidine (RE=81.13%), avec la désoxyadénosine (RE=7.95%), et avec le desoxyguaosine (RE=15.28%). Et le tiodanate réagit avec la thymidine (RE=5.07%), et avec la désoxyguanosine (RE=29.69%), la désoxycytidine (RE=36,20%). Deux types d'interactions avec les nucléosides, sont observés avec le 2^{ème} groupe de pesticides (foliette, somed). Le foliette réagit avec la thymidine (RE=32.36%) et la désoxyadénosine (RE=39.18%), le somed avec la thymidine (RE=91.66%), la désoxyadénosine (RE=6.52%). Il n'est observé avec le 3^{ème} groupe (filex, kalach, vapcor) qu'une seule interaction par type de pesticide avec le nucléoside désoxycytidine. Il est remarqué que le filex réagit avec la désoxycytidine (RE=4%), le kalach avec la désoxycytidine (RE=7.40%), le vapcor réagit avec désoxycytidine (RE=79.65%). Il n'est noté aucune interaction avec le quatrième groupe de pesticide (himexate).

Les pesticides étudiés présentent une capacité d'interaction dont le premier groupe avec les bases nucléiques ce qui pourra lui confère un pouvoir cancérigène très élevé et qui nécessite une étude *in vivo*.

Il a été identifié la toxicité globale de tous les pesticides par la formation des adduits qui résulte de la formation entre les différents nucléosides et un excès des pesticides. Cette toxicité a été évalué par une méthode électrochimique, ensuite il est prouvé cette toxicité par une autre méthode chromatographique (HPLC). Cette étude confirme qu'il y a une concordance entre les résultats obtenus avec les deux techniques.

Les adduits semblent des biomarqueurs adaptés pour déterminer la génotoxicité des pesticides. Ces biomarqueurs ont souvent été utilisés dans les études de biosurveillance de l'environnement à des taux de contamination très bas.

Les pesticides ne sont donc pas inoffensifs. Ils sont à la source de nombreuses pollutions de l'environnement tant au niveau des sols que des eaux. De plus, le manque de sélectivité de certaines molécules ou leur mauvaise utilisation expose l'Homme et les organismes cibles (animaux ou végétaux) à des risques non-négligeables. Il convient donc d'utiliser les pesticides avec précaution.

Pour une meilleure évaluation de la toxicité des pesticides, il est souhaitable d'exercer le mécanisme d'action de la toxicité *in vivo*, bien que les méthodes utilisées *in vitro* aient permis l'observation d'un effet dû à l'exposition aux pesticides et il est observé aussi la formation des adduits. Elles ne renseignent pas de façon rigoureuse sur le mécanisme d'action de ces substances.

Il serait nécessaire de faire la caractérisation des adduits formés

Il serait nécessaire d'aborder d'autres approches afin de mieux comprendre l'effet des pesticides testés et d'essayer aussi d'établir des marqueurs d'effets.

Il serait nécessaire d'évaluer le risque des pesticides sur l'ADN.

*Références
bibliographiques*

ABDELGUERFI A. et ZEGHIDA A., 2005. Utilisation des engrais par culture en Algérie. 1^{ère} édition publiée par la FAO, Rome, 5 p.

ACQUAVELLA J., OLSEN G., COLE P., IRELAND B., KANEENE J., SCHUMAN S., HOLDEN L., 1998. Cancer among farmers: a meta-analysis. *Annals of Epidemiology*, 8(1): 64-74.

ACTA, 2005. Index Phytosanitaire ACTA, 2005. 41^{ème} Association de Coordination Technique Agricole, France, 820 p.

AGRAWAL A., SHARMA B., 2010. Pesticides induced oxidative stress in mammalian systems. *Int. J. Biol. Med. Res*, vol.1(3): 90-104.

AKIYAMA Y., YOSHIOKA N., ICHIHASHI K., 2005. Study of pesticide residues in agricultural products towards the “positive list” system. *Journal of the Food Hygienic Society of Japan*, vol.46 (6): 305-318.

ALAVANJA MCR., DOSEMECI M., SAMANIC C., LUBIN J., LYNCH CF., KNOTT C., BARKER J., HOPPIN JA., SANDLER DP., COBLE J., THOMAS K., BLAIR A., 2004. Pesticides and lung cancer risk in the Agricultural health study cohort. *American Journal of Epidemiology*, vol (2):876-885.

ALAVANJA MCR., HOPPIN J.A., KAMEL F., 2004. Health effects of chronic pesticide exposure: cancer and neurotoxicity. *Annual Review of Public Health*, vol.1(25) :155-197.

AMAT-BRONNERT A., 2004. Utilisation et validation des adduits à l’ADN comme biomarqueur pour le suivi d’une pollution environnementale - Cas de la marée noire de l’Erika. Thèse de doctorat, INP Toulouse, 52 p.

ARCHER T.E., 1973. Removal of dicofol (Kelthane) residues from apple pomace. *Archives of environmental contamination and toxicology*, p: 281-288.

AUBERTOT J.N., BARBIER J.M., CARPENTIER A., GRIL J.J., GUICHARD L., LUCAS, P., SAVARY, S., SAVINI, I., VOLTZ, M., 2005. Pesticides, agriculture et environnement. Réduire l'utilisation des pesticides et limiter leurs impacts environnementaux. Expertise scientifique collective, synthèse du rapport, INRA et Cemagref, France, 64 p.

- AULAKH R. S., GILL J. P. S., BEDI J. S., SHARMA J. K., JOIA B. S., OCKERMAN H., 2006. Organochlorine pesticide residues in poultry feed, chicken muscle and eggs at a poultry farm in Punjab, India. *Journal of the science of food and agriculture*, vol. (86):741-744.
- BAILEY E. A., IYER R.S., STONE M. P., HARRIS T. M., et ESSIGMANN J. M. 1996. Mutational properties of the primary aflatoxin B1-DNA adduct. *Proceedings of The National Academy of Sciences of the United States of America*, vol.93: 1535-1539.
- BALDI I., 2013. Pesticides- Effets sur la santé Editions Inserm, collection Expertise collective, Paris, 1014 p.
- BALDI I., et LEBAILLY P., 2007. Cancers et pesticides. *La revue du praticien*, université de Bordeaux .42 p.
- BANERJEE B.D., SETH V., BHATTACHARYA A., PASHA S.T., CHAKRABORTY A.K. 1999. Biochemical effects of some pesticides on lipid peroxidation and free radical scavengers. *Toxicology Letters*, vol.107: 33-47.
- BAYNE B.L., 1980. Physiological measurements of stress. *Rapp. R.V. Réunion. Const. Int. Explor. Mer*, vol: 179:56-61.
- BAYNTON K., BRESSON-ROY A., FUCHS R. P. P., 1998. Analysis of Damage Tolerance Pathways in *Saccharomyces cerevisiae*: A Requirement for Revu DNA Polymerase in Translesion Synthesis. *Molecular and cellular biology*, p: 960-966.
- BAZZI LH., 2010. Etude de la persistance de quelques pesticides dans la culture du haricot vert dans la région de Souss Massa. Thèse de doctorat en science, Spécialité environnement Université Ibn Zohr : Ecole nationale des sciences appliquées, Agadir, 139 p.
- BEDARD L. L. et MASSEY T. E., 2006. Aflatoxin B1-induced DNA damage and its repair. *Cancer Letters*.
- BIGGER C., ANITA H., PONTEN I., PAGE J. E., DIPPLE A., 2000. Mutational spectra for polycyclic aromatic hydrocarbons in the *supF* target gene. *Mutation Research*, vol.450: 75-93.
- BLAIR A., ZAHM HS., 1995. Agricultural exposures and cancer. *Environmental Health Perspectives*, vol .103 (8):205-208.
- BOLOGNESI C., PELUSO M., DEGAN P., RABBONI R., MUNNIA A., ABBONDANDOLO A., 1994. Genotoxic effects of the carbamate insecticide, méthomyl. II.

in vivo studies with pure compound and the technical formulation "Lannate 25". Environmental and molecular mutagenesis, vol.24 : 235-242.

BOUSEBA, 2011. Étude de la biodégradation de l'herbicide acide 2,4-dichlorophenoxyacétique (2,4-d) dans des sols agricoles de la région de constantine. Option : biotechnologies, Thèse de doctorat, Université Mentouri de Constantine, 5 p.

BRAITHWAITE E., WU X., WANG Z., 1999. Repair of DNA lesions: mechanisms and relative repair efficiencies. Mutation Research, vol.424: 207-219.

BROOKS P.J., WISE D.S., BERRY D.A., 2000. The oxidative DNA lesion 8,5'-(S)-cyclo-2'-deoxyadenosine is repaired by the nucleotide excision repair pathway and blocks gene expression in mammalian cells. J. Biol. Chem., vol.275(29): 22355-62.

BROWN TP., RUMSBY PC., CAPLETON AC., RUSHTON L., LEVY LS., 2006. Pesticides and Parkinson's disease - Is there a link, Environmental Health Perspectives, vol.114(2):156-164.

CADET J., BELLON S., BERGER M., BOURDAT A.G., DOUKI T., DUARTE V., FRELON S., GASPARUTTO D., RAVANAT JL., SAUVAIGO S., 2002. Recent aspects of oxidative DNA damage: guanine lesions, measurement and substrate specificity of DNA repair glycosylases. Biol.Chem, vol. 383(6) : 933-943.

CAVALIERI E.L., et ROGAN E.G., 1992. The approach to understanding aromatic hydrocarbon carcinogenesis. The central role of radical cations in metabolic activation. Pharmacology and Therapeutics, vol. 55: 183-199.

CAVALIERI E.L., et ROGAN E.G., 1998. Role of aromatic hydrocarbons in disclosing how catecholestrogens initiate cancer. Advances in Pharmacology (San Diego Calif.), vol. 42: 837-840.

CHENNA A., IDEN CR., 1993. Characterization of 2'-Deoxycytidine and 2'-Deoxyuridine adducts Formed in Reactions with acrolein and 2-Bromoacrolein. Chemical Research in Toxicology, vol.6: 261-268.

CHENNA A., RIEGER R.A., IDEN C.R., 1992. Characterization of thymidine adducts formed by acrolein and 2-bromoacrolein. Carcinogenesis, vol. 13(12) :2361-2365.

CHUBILLEAU C., PUBERT M., COMTE J., GIRAUD J., 2011. Pesticides et santé. Etude écologique du lien entre territoires et mortalité en Poitou-Charentes. Rapport 136, Paris, 222 p.

CIRC.2010. Liste des composés évalués et classés au 30 août. Disponible sur : <http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/ClassificationsAlphaOrder.pdf>. Consulté en septembre 2010.

CORNE C., 2010. Étude des interactions entre protéines et lésions de l'ADN par résonance plasmonique de surface par imagerie (spri).Thèse de Doctorat, Chimie Biologie, Université de Grenoble I, p: 9-10.

CPP, 2002. Risques sanitaires liés à l'utilisation des produits phytosanitaires. Comité de la Prévention et de la Protection, France ,47 p.

CUI X.S., TORNDAL U.B., ERIKSSON L.C., MOLLER L., 1995. Early formation of DNA adducts compared with tumor formation in a long term tumor study in rats after administration of 2-nitrofluorene. *Carcinogenesis*, vol.16: 2135–2141.

D'ARCE L.P.G., DE SYLLOS COLUS I.M., 2000. Cytogenetic and molecular biomonitoring of agricultural workers exposed to pesticides in Brazil. *Teratogen. Carcinog. Mutagen*.vol. 20: 161–170.

DECAPRIO A.P., 1997. Biomarkers: coming of age for environmental health and risk assessment. *Environ. Sci. Techno*, vol.31: 1837–1848.

DICH J., ZAHM HS., HANBERG A., ADAMI H. O.,1997. Pesticides and cancer. *Cancer Causes and Control*. Vol.8 :420-443.

DIRECTIVE 91/414/CEE du Conseil, du 15 juillet 1991, concernant la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques. Disponible sur : http://eur-lex.europa.eu/smartapi/cgi/sga_ celexapiprodCELEXnumdoc& =31991L0414&model=guichett. Consulté en août 2010.

DIRECTIVE 98/8/CE du Parlement européen et du Conseil du 16 février 1998 concernant la mise sur le marché des produits biocides. Disponible sur : <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/.CELEX:31998L0008:FR:NOT>. Consulté en août 2010.

DJEFFAL A., 2013. Evaluation de la toxicité d'un insecticide carbamate « méthomyl » chez le rat Wistar : Stress oxydant et exploration des effets protecteurs de la supplémentation en sélénium et/ou en vitamine C. Thèse de doctorat en science, spécialité Biochimie et Microbiologie Appliquées, Université Badji Mokhtar-Annaba, 4 p.

DOLL R, PETO R., 1981 The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risk of cancer in the USA today. J. Natl. Cancer Inst. Vol. 6 : 1191-1308.

DON R. H., et PEMBERTON J.M.,1981. Properties of six pesticide degradation plasmids isolated from *Alcaligenes paradoxus* and *Alcaligenes eutrophus*. J. Bacteriol, vol 145: 681-686.

EDER E.,1999. Intra individual variations of DNA adduct levels in humans. Mutat. Res, vol.424 : 249- 261.

ELBAKOURI H., 2006. Développement de nouvelles techniques de détermination des pesticides et contribution à la réduction de leur impact sur les eaux par utilisation des Substances Organiques Naturelles (S.O.N.), Spécialité Génie chimique et Chimie de l'environnement, Université Abdelmalek Essaadi , Tanger,10 p.

EL-DEMERDASH F.M., ATTIA A.A., ELMAZOU DY R.H., 2012. Biochemical and histopathological changes induced by different time intervals of methomyl treatment in mice liver. Journal of Environmental Science and Health, Part A: Toxic/Hazardous Substances and Environmental Engineering, vol.47(12): 1948-1954.

EL-DEMERDASH F.M., DEWER Y., ELMAZOU DY R.H., ATTIA A.A, 2013. Kidney antioxidant status, biochemical parameters and histopathological changes induced by methomyl in CD-1 mice. Experimental and toxicologic pathology, vol.65: 897-901

EL-KHAWAGA O.Y. 2005. Role of selenium on antioxidant capacity in methomyl-treated mice. J. Physiol. Biochem, vol. 61(4): 501-506.

EL-KHAWAGA O.Y. 2012. Protective effects of tannic acid against methomyl-induced oxidative stress. J. Biotechnol. Biomaterial. vol.2(2): 127.

EL-MASRI H. A., REARDON, K. F., AND YANG, R. S., 1997. Integrated approaches for the analysis of toxicologic interactions of chemical mixtures. Crit. Rev. Toxicol. vol. 27(2) :175-197.

ELMRABET et CHARLET, 2008. Les pesticides. Laboratoire national de métrologie et d'essais. Paris, 3 p.

FARMER P.B., SHUKER D.E.G., 1999. What is the significance of increases in background levels of carcinogen-derived protein and DNA adducts Some considerations for incremental risk assessment *Mutat. Res.* Vol.424 : 275–286.

FAUCET-MARQUIS V., 2005. L'ochratoxine A, contaminant alimentaire, est-elle un cancérigène génotoxique ou épigénétique : Recherche des effets génotoxiques par la technique de postmarquage de l'ADN au 32P en relation avec la métabolisation de l'ochratoxine A. Thèse de doctorat, INP Toulouse. 223p.

FILLATRE Y., 2011. Produits phytosanitaires : Développement d'une méthode d'analyse multi résidus dans les huiles essentielles par couplage de la chromatographie liquide avec la spectrométrie de masse en mode tandem. Thèse de doctorat, spécialité chimie analytique Université ANGERS, 267 p.

FISHBEIN L., 1977. Toxicological aspects of fungicides in Antifungal compounds. Marcel Dekker, New York, vol. 2 :537-598.

FRANÇOIS NSEMI MUANDA .2010. Identification de polyphénols, évaluation de leur activité antioxydante et étude de leurs propriétés biologiques. Thèse de Doctorat de l'université Paul Verlaine-metz, spécialité : chimie organique, p :116-118.

GARG D.P., BANSAL A.K., MALHOTRA A., KIRAN R., DHAWAN D.K., 2009. Methomyl induced hematological and biochemical alterations protection by vitamin E. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, vol .93(3): 127-132.

GARNER R. C., 1998. The role of DNA adducts in chemical carcinogenesis. *Mutation Research*, vol.402 : 67-75.

GAUTIER H, 2008. Étude des effets d'un composé soufre libre e par les alliums, le disulfure de diméthyle, sur les neurones d'insecte et sur l'activité -électroencéphalographie de souris. Université d'Angers, 60 p.

GODSCHALK R.W.L., VAN SCHOOTEN F.J., BARTSCH H., 2003. A critical evaluation of DNA adducts as biological markers for human exposure to polycyclic aromatic compounds. *J. Biochem. Mol. Biol.* vol. 36 :1-11.

GRANDJEAN D., 2005. Comprendre le stress oxydatif cellulaire chez le chien. *Le Nouv. Prat. Vét.*, vol. 22: 11-15.

GROSSER K., 1993. *Cyclic voltammetry simulation and analysis of reactions mechanisms*, VCH Publishers.

GUANGGANG X., DIQIU L., JIANZHONG Y., JINGMIN G., HUIFENG Z., MINGAN S., LIMING T., 2013. Carbamate insecticide methomyl confers cytotoxicity through DNA damage induction. *Food and Chemical Toxicology*, vol. 53: 352-358.

GUENGERICH F. P., 2001. Reflections in Mutation Research, Forging the links between metabolism and carcinogenesis. *Mutation Research*, vol. 488: 195-209.

GUO D., XIE Z., SHEN H., ZHAO B., WANG Z., 2004. Translesion synthesis of acetylaminofluorene- dG adducts by DNA polymerase is stimulated by yeast Rev1 protein. *Nucleic Acids Research*, p:1122-1130.

GUPTA S., GARG G.R., BHARAL N., MEDIRATTA P.K., BANERJEE B.D., SHARMA K.K., 2009. Reversal of propoxur-induced impairment of step-down passive avoidance, transfer latency and oxidative stress by piracetam and ascorbic acid in rats. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, vol.28: 403-408.

HARTWIG A., et SCHWERDTLE T., 2002. Interactions by carcinogenic metal compounds with DNA repair processes: toxicological implications. *Toxicology Letters*, vol.127: 47-54.

HEMMINKI K., KOSKINEN M., RAJANIEMI H. et ZHAO, C., 2000. DNA Adducts, Mutations and Cancer. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, vol.32:264-275.

HEMMINKI K., 1995. DNA adducts in biomonitoring. *Toxicology Letters*, vol.77: 227-229.

HEMMINKI K., THILLY W.G., 2004. Implication of results of molecular epidemiology on DNA adducts, their repair and mutations for mechanisms of human cancer. *IARC Sci. Publ.* vol.157 :217–235.

HEMMINKI, K., KOSKINEN, M., RAJANIEMI, H., AND ZHAO, C. 2000. DNA Adducts, Mutations and Cancer. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, vol.32: 264-275.

HURDEY S.E., KREWSKI D., 1995. Is there a safe level of exposure to a carcinogen? *Environ. Sci. Technol.*, vol.29 : 370-375.

HURST M. R., et SHEAHAN D. A., 2003. The potential for oestrogenic effects of pesticides in headwater streams in the UK. *The Science of the Total Environment*, vol. 301 : 87-96.

INRA, 2006. Pesticides, agriculture et environnement : rapport d'expertise, Inra et Cemagref.

IPCS, 1996. Methomyl-Environmental Health Criteria 178. World Health Organization, Geneva, Switzerland. 150 p.

IZZOTTI A., NERI M., VECCHIO D., PUNTONI R., 1997. Molecular epidemiology in cancer research (review), *Int. J. Oncol.* vol. 11: 1053-1069.

JAWICH D., 2006. Etude de la toxicité de pesticides vis-à-vis de deux genres de levures : approche cinétique et moléculaire. Thèse de doctorat de l'université Saint Joseph de beyrouth, 73 p.

JEFFREY A. M., et WILLIAMS G. M., 2005. Risk assessment of DNA-reactive carcinogens in food. *Toxicology and Applied Pharmacology*, vol.207: 628-635.

JELINSKY, S. A., LIU, T., GEACINTOV, N. E., et LOECHLER, E. L. 1995. The major, N2-Gua adduct of the (+)-anti-benzo[a]pyrene diol epoxide is capable of inducing G-->A and G-->C, in addition to G-->T. mutations. *Biochemistry*, vol.35:13545-13553.

KAMBOJ A., KIRAN R., SANDHIR R., 2006. Carbofuran-induced neurochemical and neurobehavioral alterations in rats: attenuation by N-acetylcysteine. *Experimental Brain Research*, vol.170: 367-575.

KAMBOJ S.S., KUMAR V., KAMBOJ A., SANDHIR R., 2008. Mitochondrial oxidative stress and dysfunction in rat brain induced by carbofuran exposure. *Cell. Mol. Neurobiol*, vol. 28: 961-969.

KAMEL F., HOPPIN JA., 2004. Association of pesticide exposure with neurologic dysfunction and disease. *Environmental Health Perspectives*, vol.112(9):950-956.

KELLER-SEITZ M. U., CERTA U., SENGSTAG C., WURGLER F. E., SUN M., FASULLO M., 2004. Transcriptional response of yeast to aflatoxin B1: recombinational repair involving RAD51 and RAD1. *Molecular biology of the cell*, vol.15: 4321-4336.

KOZACK R., SEO K. Y., JELINSKY S. A., et LOECHLER E. L., 2000. Toward an understanding of the role of DNA adduct conformation in defining mutagenic mechanism

based on studies of the major adduct (formed at N2-dG) of the potent environmental carcinogen, benzo[a]pyrene. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, vol. 450: 41-59.

KOZACK R., SEO K. Y., JELINSKY S. A., LOECHLER E. L., 2000. Toward an understanding of the role of DNA adduct conformation in defining mutagenic mechanism based on studies of the major adduct (formed at N2 -dG) of the potent environmental carcinogen, benzo[a]pyrene. *Mutation Research*, vol. 450: 41-59.

KROKAN H.E., STANDAL R. et SLUPPHAUG G.,1997. DNA glycosylases in the base excision repair of DNA. *Biochem. Journal*, vol. 325: 1-16.

KRYTOPOULOS S.A., 2006. Biomarkers in environmental carcinogenesis research: striving for a new momentum. *Toxicol. Lett*, vol.162 :3-15.

LA D. K. et SWENBERG J. A., 1996. DNA adducts: biological markers of exposure and potential applications to risk assessment. *Mutation Research*, vol.365: 129-146.

LAGUEUX J., PEREG D., AYOTTE P., DEWAILLY E., POIRIER G., 1999. Cytochrome P450 CYP1A1 Enzyme Activity and DNA Adducts in Placenta of Women Environmentally Exposed to Organochlorines. *Environmental Research Section A*, vol.80 : 369-382.

LAMY C., 2007. Conséquences de la dégénérescence des corps cellulaires dopaminergiques de la substance noire sur la neurotransmission dopaminergique dans le noyau caudé : Approches méthodologiques en microdialyse et voltamétrie. Thèse de doctorat : Ecole pratique des hautes études-Lyon.p 325

LE COUTEUR DG., MCLEAN AJ., TAYLOR MC., WOODHAM BL., BOARD PG.,1999. Pesticides and Parkinson's disease. *Biomedicine et Pharmacotherapy*, vol.53 :122-130.

LEVARIO-CARRILLO M., AMATO D., OSTROSKY-WEGMAN P., GONZÁLEZ-HORTA C., YOLANDA CORONA Y. et LUZ HELENA SANIN LH. 2004.*Chemosphere*, Issue 10, vol. 55 : 1421-1427.

LIN P. H., LA D. K., Upton P. B., Swenberg J. A., 2002. Analysis of DNA adducts in rats exposed to pentachlorophenol. *Carcinogenesis*, vol.23: 2, 365-369.

LINDAHL T. et WOOD R.D.,1999. Quality control by DNA repair. *Science*, vol.286 (5446) : 1897-905.

LOECHLER D. K. et SWENBERG, J.A.,1996. DNA adducts: biological markers of exposure and potential applications to risk assessment. *Mutation Research*, vol.365:129-146.

LOVELESS A., 1969. Possible relevance of O6-alkylation of deoxyguanosine to the mutagenicity and carcinogenicity of nitrosamines. *Nature*, vol.223:206-207.

MANAWADI S.I., KALI WAL B.B., 2010. Methomyl-induced alteration in mice hepatic-oxidative status. *Inter. J. Biotech. App*, vol. 2(2): 11-19.

MANSOUR S.A., MOSSA A.T.H., HEIKAL T.M.,2009. Effects of methomyl on lipid peroxidation and antioxidant enzymes in rat erythrocytes: *In vitro* studies. *Toxicol. Indust. Health*, vol.25(8) : 557-563.

MARLIERE F., 2000. Mesure des pesticides dans l'atmosphère. France,50 p.

MARTIN F. L., PIEARCE T. G., HEWER A., PHILLIPS D. H., SEMPLE K. T., 2005. A biomarker model of sublethal genotoxicity (DNA single-strand breaks and adducts) using the sentinel organism *Aporrectodea longa* in spiked soil. *Environmental Pollution*, vol. 138 : 307-315.

MC CARTHY J.F., SHUGART L.R., 1990. « Biomarkers of environmental contamination ». Lewis Publishers, Boca Raton, Floride, USA.

MCCARROLL N. E., PROTZEL A., IOANNOU Y., STACK H. F., JACKSON M. A., WATERS M. D., DEARFIELD K. L., 2002. A survey of EPA/OPP and open literature on selected pesticide chemicals. Mutagenicity and carcinogenicity of benomyl and carbendazim. *Mutation Research*, vol: 512, 1-35.

MENSING T., MARCZYNSKI B., ENGELHARDT B., WILHELM M., PREUSS R., KAPPLER M., ANGERER J., KÄFFERLEIN H. U., SCHERENBERG M., SEIDEL A., BRÜNING T., 2005. DNA adduct formation of benzo[a]pyrene in white blood cells of workers exposed to polycyclic aromatic hydrocarbons. *Int. J. Hyg. Environ. Health*, vol. 208 : 173-178.

MERHI M., 2008. Etude de l'impact de l'exposition à des mélanges de pesticides à faibles doses : caractérisation des effets sur des lignées cellulaires humaines et sur le système hématopoïétique murin. Thèse de doctorat, Université de Toulouse, 5 p.

MEYER A., CHRISMAN J., MOREIRA JC, KOIFMAN S., 2007. Environmental Research, vol. 93: 3264-271.

MIDOUN T., 2010. Extraction des composés phénoliques et étude leurs activités antioxydantes par la voltammétrie cyclique. Thèse de doctorat de l'université Kasdi Merbah Ouargla.

MONSON R., 1996. Occupation. In: Schottenfeld D, Fraumeni, JF eds, Cancer Epidemiology and Prevention, New York, Université Oxford, p: 373-405.

NUÑEZ O., MOYANO E. et GALCERAN T.M., 2005. TrAC Trends in Analytical Chemistry, Issue 7, vol.24: 683-703.

OMS, 1998. Directives de qualité pour l'eau de boisson. Additif au vol. 1 "Recommandations". 2^{ème} édition, Genève, 40 p.

OTTENEDER M., LUTZ W.K., 1999. Correlation of DNA adduct levels with tumor incidence: carcinogenic potency of DNA adducts, Mutat. Res., vol.424: 237-247.

PAN, 2010. Pesticide action network. Pesticides action network pesticide database. North America.

PEREG D., ROBERTSON L. W., GUPTA R. C., 2002. DNA adduction by polychlorinated biphenyls: adducts derived from hepatic microsomal activation and from synthetic metabolites. Chemico- Biological Interactions, vol.139: 129-144.

PERERA F. P., RAUH V., WHYATT R. M., TANG D., TSAI W. Y., BERNERT J. T., TU Y. H., ANDREWS H., BARR D. B., CAMANN D. E., DIAZ D., DIETRICH J., REYES A., KINNEY P. L., 2005. A Summary of Recent Findings on Birth Outcomes and Developmental Effects of Prenatal ETS, PAH, and Pesticide Exposures. NeuroToxicology, vol.26: 573-587.

PFOHL-LESZKOWICZ A., 1994. Détection des adduits à l'ADN comme biomarqueurs d'exposition aux cancérigènes de l'environnement. Analysis magazine, vol. 22(1): 12-15.

PFOHL-LESZKOWICZ A., 2008. Formation, Persistence and Significance of DNA Adduct formation in relation to some pollutants from a Broad Perspective - Advances in Molecular Toxicology, vol.22(2):14-16.

POIRIER M. C. et BELAND F. A.,1992. DNA adduct measurements and tumor incidence during chronic carcinogen exposure in animal models: implications for DNA adduct-based human cancer risk assessment. *Chemical Research in Toxicology*, vol.5:749-755.

POTT P., 1775. *Chirurgical Observations*, Hawes, Clarke and Collins. London, p 112.

PRAKASH S. et PRAKASH L., 2000. Nucleotide excision repair in yeast. *Mutation research*, vol.451: 13-24.

PRIYADARSHI A., KHUDER SA., SCHAUB EA., PRIYADARSHI SS., 2001. Environmental risk factors and parkinson's disease:a metaanalysis. *Environmental Research Section A*. vol.86:122-127.

PROVOST, D., CANTAGREL, A., LEBAILLY, P., JAFFRE, A., LOYANT, V., LOISEAU, H., VITAL, A., BROCHARD, P., AND BALDI, I., 2007. Brain tumours and exposure to pesticides: a case control study in southwestern France. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, vol. 64(8): 509-514.

RAI D.K., RAI P.K., RIZVI S.I., WATAL G., SHARMA B., 2009. Carbofuran-induced toxicity in rats: Protective role of vitamin C. *Experimental and Toxicologic Pathology*, vol. 61(6): 531-535.

RAI D.K., SHARMA B., 2007. Carbofuran induced oxidative stress in mammalian brain. *Mol.Biotechnol*, vol. 37: 66-71.

RAKITSKY V. N., KOBLYAKOV V. A., TURUSOV V. S., 2000. Nongenotoxic (Epigenetic) Carcinogens: Pesticides as an Example. A Critical Review. *Teratogenesis, Carcinogenesis, and Mutagenesis*, vol.20 : 229-240.

REGUIG A, 2013. Etude Electrochimique des Complexes de Quelques Métaux de Transitions Dérivés des Ligands Hydrazides et Hydrazones. Thèse de doctorat Université Abou Bekr Belkaid de Tlemcen. *Eectrochimie*, p :31-52.

REKHA, 2005.*Chemical Health et Safety*, Paris, 3 p

RHEN L.,1895. Blasengeschwülste bei Fuchsin- Arbeitern. *Arch Klin Chir*, vol. 50 : 588-600.

SANCAR A. et TANG M. S., 1993. Nucleotide excision repair. *Photochemistry and photobiology*, p: 905-921.

SANCHEZ-PEÑA L.C., REYES B. E., LOPEZ-CARRILLO L., RECIO R., MORAN-MARTINEZ J., CEBRIAN M. E. et QUINTANILLA-VEGA B., 2004. Toxicology and Applied Pharmacology. Issue 1, vol.196 :108-113.

SANDER M., CADET J., CASCIANO D.A., GALLOWAY S.M., MARNETT L.J., NOVAK R.F., PETTIT S.D., PRESTON R.J., SKARE J.A., WILLIAMS G.M., VAN HOUTEN B., GOLLAPUDI B.B., 2005. Proceedings of a workshop on DNA adducts: biological significance and application to risk assessment.

SANDERSON J. T., BOERMA J., LANSBERGEN G. W. A., VAN DEN BERG M., 2002. Induction and Inhibition of Aromatase (CYP19) Activity by Various Classes of Pesticides in H295R Human Adrenocortical Carcinoma Cells. Toxicology and Applied Pharmacology, vol.182 :44-54.

SEO K Y., JELINSKY S. A., LOECHLER E. L., 2000. Factors that influence the mutagenic patterns of DNA adducts from chemical carcinogens. Mutation Research, vol. 463: 215-246

SHIBUTANI S.,1994. Mutagenic specificity of acetylaminofluorene-derived DNA adducts *in vitro* IARC Scientific Publications, vol: 457-462.

SHUGART L.R., THEODORAKIS C., 1996. Genetic ecotoxicology: The genotypic diversity approach. Comp. Biochem. Physiol, vol. 113: 273-276.

SHUKER D. E. G., 2002. The enemy at the gates? DNA adducts as biomarkers of exposure to exogenous and endogenous genotoxic agents. Toxicology Letters, vol.134: 51-56.

SIEMIATYCKI J., RICHARDSON L., STRAIF K., 2004. Listing occupational carcinogens. Environ. Heath Perspect. vol. 112 :1447-59.

SIMMONS J. E., 1995. Chemical mixtures: challenge for toxicology and risk assessment. Toxicology, vol.105(3): 111-119.

SINGER B., et ESSIGMAN J.M., 1991. Site-specific mutagenesis: retrospective and prospective. Carcinogenesis, vol.12: 949-955.

SINGH R., FARMER P.B., 2006. Liquid chromatography-electrospray ionization-mass spectrometry: the future of DNA adduct detection. Carcinogenesis, vol. 27: 178–196.

SPITTLER T. D., ARGAUER R. J., LISK D. J., MUMMA R. O., WINNETT G., 1982. Gas-liquid chromatographic determination of fenvalerate insecticide residues in processed apple products and by-products. *Journal of AOAC*, vol.65: 1106-1111.

STOK et RICE, 1994. *Chromatographic methods*. 3^{ème} édition, Paris, 66 p.

SUWALSKY M., BENITES M., NORRIS B., SOTOMAYOR P., 2000. Toxic effects of the fungicide benomyl on cell membranes. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C*, vol.125:111-119.

SWENBERG J.A., 2004. Toxicological considerations in the application and interpretation of DNA adducts in epidemiological studies. *IARC Sci. Publ.*, vol.157: 237–246.

TADEO JOSE L., C. SÁNCHEZ-BRUNETE C. et L. GONZÁLEZ L., 2008. Pesticides: Classification and properties. *In « Analysis of pesticides in food and environmental samples »*. Edited by Jose L. Tadeo. Printed in the United States of America. Taylor et Francis Group, LLC: 1-30.

TALASKA G., MAIER A., HENN S., BOOTH-JONES A., TSUNEOKA Y., VERMEULEN R., SCHUMANN B.L., 2002. Carcinogen biomonitoring in human exposures and laboratory research: validation and application to human occupational exposures. *Toxicol. Lett.*, vol.134: 39-49.

TANINGHER M., MALACARNE D., MANCUSO T., PELUSO M., PESCAROLO M.P., PARODI S. 1997. Methods for predicting carcinogenic hazards: new opportunities coming from recent developments in molecular oncology and SAR studies. *Mutat. Res.*, vol.391: 3-32.

TOMATIS L., AITIO A., DAY N.E.M., HESELTINE E., KALDOR J., MILLER A.B., PARKIN D.M., RIBOLI E., 1990. *Cancer: Causes, Occurrence and Control* (IARC Scientific Publications, Lyon.

TOMLIN C.D.S., 2006. *The Pesticide Manual*. 13^{ème} édition. British Crop Protection Council. Surrey, vol.1 : 697-698.

TORBIERO B., 2006. Développement de microcapteurs électrochimiques pour l'analyse en phase liquide. Thèse de doctorat de l'université de Toulouse.

TRON I., PIQUET O., COHUET S., 2001. Effets chroniques des pesticides sur la sante : état actuel des connaissances. Rennes cedex, 224 p

TSAKIRIS I. N. TOUTOUDAKI M., NIKITOVIC D. P., DANIS T. G., STRATIS I. A., TSATSAKIS A. M., 2002. Field study for degradation of methyl parathion in apples cultivated with integrated pest management system. Bulletin of environmental contamination and toxicology, vol. 69(6): 771-778.

URBAN D. J. et COOK N. J., 1986. Standard evaluation procedure: ecological risk assessment. EPA 540/9-95-001. U.S. Environmental Protection Agency, Washington ,102 p.

VAINIO H., 1998. Use of biomarkers - new frontiers in occupational toxicology and epidemiology. Toxicology Letters, vol.102-103, 581-589.

VAINIO H., 2001. Use of biomarkers in risk assessment. Int. J. Hyg. Environ. Health, vol. 1:91-102.

VAN MAELE-FABRY G., DUHAYON S., MERTENS C., LISON D., 2008. Risk of leukaemia among pesticide manufacturing workers: a review and meta-analysis of cohort studies. Environmental Research, vol.106:131-137.

VINEIS P., et PERERA F., 2000. DNA adducts as markers of exposure to carcinogens and risk of cancer. Int. J. Cancer, vol.88:325-328.

WANG J., 2000. Analytical Electrochemistry, 2^{ème} Edition, Wiley-VCH .

WANG J., 2006. Analytical Electrochemistry, John Wiley and Sons, Inc, Canada, p.29,32, 80,81,82.

WASHINGTON, 2004. DC. Toxicol. Appl. Pharmacol. vol. 208: 1-20.

WATANABE-AKANUMA M., OHTA T., SASAKI Y. F., 2005. A novel genotoxic aspect of thiabendazole as a photomutagen in bacteria and cultured human cells. Toxicology Letters, vol.158: 213-219.

WEISS B; S. ALMER et R. W. ALMER R.. Z.,2004. Pesticides. *Pediatrics*, Vol. 113 (4): 1030-1036.

WHO, 2010. The WHO recommended classification of pesticides by hazard. And guidelines to classification. 78 p.

WHO, 2004, Note commune à l'intention des médias. Les enfants sont exposés à des risques élevés d'intoxication par les pesticides.

WOGAN G. N., HECHT S. S., FELTON J. S., CONNEY A. H., LOEB L. A., 2004. Environmental and chemical carcinogenesis. *Seminars in Cancer Biology*, vol.14: 473-486.

XIANG, Y.; LIU Y. and LEE M.L., 2006. Ultrahigh pressure liquid chromatography using elevated temperature. *Journal of Chromatography*.

YANG K., AIROLDI L., PASTORELLI R., RESTANO J., GUANCI M., HEMMINKI K., 1996. Aromatic DNA adducts in lymphocytes of humans working at high and low traffic density areas. *Chemico- Biological Interactions*, vol.101: 127-136.

ZELJEZIC, D., GARAJ-VRHOVAC, V., AND PERKOVIC, P., 2006. Evaluation of DNA damage induced by atrazine and atrazine-based herbicide in human lymphocytes *in vitro* using a comet and DNA diffusion assay. *Toxicology in vitro*, vol. 20(6): 923-935.

ZHARKOV D.O., SHOHAM, G., AND GROLLMAN, A.P., 2003. Structural characterization of the Fpg family of DNA glycosylases. *DNA Repair (Amst)*, vol.2 (8): 839-62.

Annexes

Annexe1 :

Description des pesticides les plus utilisés par les agriculteurs dans la région d'El-Oued (tableau IX)

Abaméctine
<p>Description Insecticide Anti-Mineuse, doté de propriétés spécifiques, il appartient à la famille chimique des avermectines. Il possède un mode d'action original sur les arthropodes puisqu'il va agir sur les synapses de type GABA, et ce différemment des autres familles chimiques d'où absence de résistance croisée avec les autres insecticides et acaricides.</p> <p>Spectre d'action Acarions du Celeri et de la Tomate : 25 ml–50 ml/hl Mineuse du Celeri et de la Tomate : 25 ml–50ml/hl Acarions du Poirier : 75 ml/hl Mineuse des Agrumes : 25 ml/hl</p> <p>Toxicité Classement : Toxique Toxique en cas d'ingestion. Dangereux pour les poissons, les abeilles.</p>
Dicofol
<p>Description Dicofol est un organochlorés pesticides qui est chimiquement lié à du DDT. L'un des intermédiaires utilisés dans sa production est le DDT. Cela a suscité des critiques de nombreux écologistes, mais l'Organisation mondiale de la Santé classe dicofol comme un niveau III, "peu dangereux" de pesticides.</p> <p>Spectre d'action Dicofol est un acaricide qui est très efficace contre le tétanique rouge</p> <p>Toxicité Il est connu pour être nocif pour les animaux aquatiques, et peuvent causer des coquilles d'éclaircie dans les diverses espèces d'oiseaux. Il est classé par l'Organisation mondiale de la Santé en tant que classe III, « peu dangereux » des pesticides. La toxicité orale aiguë DL₅₀ pour dicofol est 587 mg/kg pour les rats.</p>
Cyperméthrine
<p>Description D'origine britannique, le cyperméthrine est un insecticide appartenant à la famille des pyréthrinoides de synthèse.</p>

<p>Elle se présente sous la forme d'un concentré émulsionnable.</p> <p>Elle est stable à la chaleur et en présence de la lumière.</p> <p>Elle agit sur les insectes par contact et ingestion, elle inhibe la ponte chez les adultes et inhibe la nourriture chez les larves.</p> <p>Ces effets secondaires complètes le mode d'action directe et conduisent à une longue protection des cultures.</p> <p>Spectre d'action</p> <p>Psylle du poirier : 10 ml/hl</p> <p>Eudémis et Psylle de la vigne : 10 ml/hl.</p> <p>Puceron vert du pêcher : 10 ml/hl</p> <p>Aleurodes des cultures légumières sous serre : 12-20 ml/hl</p> <p>Noctuelles des légumières et industrielles : 120-200 ml/ha</p> <p>Toxicité</p> <p>Classement : NOCIF</p> <p>DJA/ 0.05 mg/kg/ jours (FAO/OMS)</p> <p>Dangereux pour les poissons.</p>
Méthomyl
<p>Description</p> <p>Insecticide systémique à large spectre d'activité</p> <p>Agrumes- Arbres fruitiers-Cultures légumières- Plantes ornementales, il est un insecticide qui appartient à la famille chimique des carbamates.</p> <p>Doté de propriété systémiques, il agit par contact et ingestion sur les insectes, ont-il inhibe la cholinestérase.</p> <p>Il possède en plus une action ovocide sur les pontes de lépidoptères ainsi qu'une action acaricide intéressante.</p> <p>Chenilles, vers gris et pucerons des plantes ornementales : 150 ml–250 ml/hl</p> <p>Toxicité</p> <p>Toxique en cas d'ingestion.</p> <p>Dangereux pour certains arthropodes auxiliaires, les poissons, les abeilles.</p> <p>Pucerons et Chenilles mineuses des arbres fruitiers à noyaux et à pépins :150 ml–250ml/ hl</p> <p>Spectre d'action</p> <p>Vers gris et pucerons des cultures légumières : 150 ml–250 ml/hl.</p> <p>Mouches blanches des Agrumes : 150 ml- 250ml/hl</p>
Tiodanate
<p>Description</p> <p>Endosulfan est un insecticide/acaricide par contact et ingestion. En France, il est utilisé sur : - les grandes cultures : céréales, crucifères oléagineuses, féveroles, poids protéagineux, pomme</p>

<p>de terre ; les arbres fruitiers : abricotier, cassissier, framboisier, noisetier, noyer, pêcher, poirier cognassier-nashi, pommier ;</p> <p>Toxicité</p> <p>Sur le plan de la toxicité pour l'Homme, la dose journalière acceptable (DJA) est de l'ordre de : 0,006 mg·kg⁻¹·j⁻¹.</p>
Filex
<p>Description</p> <p>Cristaux incolores, très hygroscopique. Point de fusion 64,2 ° C. Légèrement corrosif pour les métaux. Légèrement aromatique. Soluble dans le méthanol > 500 g/l isopropanol > 300 g/l l'acétate d'éthyle 4,5 g/l hexane <0,1 g/l toluène <0,1 g/ (20°C).</p> <p>Spectre d'action</p> <p>Pour le contrôle des maladies dans les plantes ornementales Oomycètes, pommes de terre, légumes, graines de traitement, etc. Pour Aphanomyces, et en betteraves à sucre. Flex pour une utilisation sur les cucurbitacées, laitues, poivrons, pommes de terre, tomates.</p> <p>Toxicité</p> <p>(Rat): Oral DL₅₀:2000-2900 mg/kg; LC inhalation₅₀(4 h) > 4 mg/l. (Souris): Oral LD₅₀:2650-2800 mg/kg. (Rat / Rabbit): par voie cutanée LC₅₀ > 3000 mg/kg.</p>
Foliette
<p>Description</p> <p>Action systémique contre les champignons</p> <p>Effet stimulation des défenses naturelles des cultures</p> <p>Fongicide systémique, sur des arbres fruitiers, cultures marichères et légumes. FOLIETTE est doté d'une système complète (ascendante et descendante). Il est absorbé par racine assurant ainsi une protection totale du végétal traité durant tout le cycle du traitement. foliette possède une action préventive et curative sur de nombreux phycomycètes (Phytophthoras, Plasmopara, Bremia ssp...).</p> <p>Spectre d'action</p> <p>Fongicide à large spectre d'action</p> <p>Toxicité</p> <p>Xi : Irritant : Irritant pour les yeux emploi autorisé dans les jardins</p>
Himexate
<p>Description</p> <p>Fongicide systémique des sols et des semences. Possible inhibiteur de synthèse ADN/ARN. Contrôle des maladies terrestres causées par le Fusarium, les Aphanomyces, le Pythium et le Corticium spp., etc. sur le riz, la betterave à sucre, la betterave fourragère, les légumes, les cucurbitacées, les végétaux de décoration, les oeillettes et les semences d'arbres forestiers. Appliqué comme arrosage du pied, à 30-60g/hl ou par incorporation au sol, et également utilisé comme protection des semences pour les betteraves à sucre et les betteraves fourragères à 5-90</p>

g/kg de graines. Présente également une action de stimulation de croissance sur certaines plantes.
Somed
<p>Description :</p> <p>Métalaxyl est un fongicide systémique, résiduel et ayant des propriétés curatives et préventives contre l'oomycose et, plus spécialement, contre la peronospora (mildiou). Mancozèbe est un fongicide préventif, au large spectre d'action, ayant une activité spéciale sur les maladies foliaires produites par des champignons endoparasites. Il possède un effet secondaire sur les acariens. L'association de Métalaxyl et de Mancozèbe a pour résultat une formule ayant un spectre d'activité plus large et d'importants avantages : Il interfère dans la synthèse des protéines des champignons en empêchant le développement du promycélium, la croissance du mycélium et la production de spores. Il empêche l'activité des enzymes sulfhydryliques en général y de la cystéine en particulier formant des complexes avec des enzymes qui contiennent des métaux comme celles qui interviennent dans la production de ATP. En agissant sur de multiples processus, contrôlés par divers gènes, il empêche l'apparition de résistances. Il combine un bon effet de choc avec une persistance de jusqu'à trois semaines. Contenant du Manganèse (Mn) et du Zinc (Zn), il corrige les carences de ces éléments.</p> <p>Spectre d'action</p> <p>Somed est autorisé comme fongicide préventif et curatif dans les cultures de brocoli, concombre, chou-fleur, chou pommé, melon, oignon, pastèque: mildiou. - pomme de terre : alternariose, anthracnose et mildiou. - tabac : moisissure bleue - vignoble : mildiou.</p> <p>Toxicité</p> <p>Nocif (Xn) Dangereux pour l'environnement (N)</p>
Kalach
<p>Description :</p> <p>Appartenant à la classe chimique des AMINO PHOSPHANATES.</p> <p>Il est un produit systémique, non sélectif des cultures.</p> <p>Il se présente sous la forme d'un concentré soluble, applicable après dilution dans de l'eau.</p> <p>Appliqué sur les feuilles et absorbé par celles-ci, il est véhiculé par la sève jusqu'à l'extrémité des racines et des rhizomes.</p> <p>Il détruit les mauvaises herbes jusqu'au bout des racines.</p> <p>Spectre d'action</p> <p>Graminées dicotylédones annuelles bisannuelles et vivaces.</p> <p>Vergers d'Agrume et Arboricultures : 6-9 l/ha.</p> <p>Palmeraies : 6-9 l/ha.</p> <p>Vigne : 6-9 l/ha</p> <p>Adventices des terrains non cultivés.</p>

Abords de fermes, abords d'usines et sur les chaumes : 8-10 l/ha.

Toxicité

Classement : NOCIF

DJA/ 0.05 mg/kg/jours (FAO/OMS).

Vapcor

Description

Sélectif, systémique et de contact avec une activité résiduelle. Inhibe la photosynthèse (photosystème II). Absorbé principalement par les racines, mais aussi par les feuilles, avec translocation acropète dans le xylème.

Spectre d'action

Pré-contrôle de nombreuses graminées et mauvaises herbes à feuilles larges dans le soja, les pommes de terre, les tomates, la canne à sucre, la luzerne, des asperges, du maïs et des céréales.

Toxicité

On n'a pas trouvé dans la littérature aucun rapport sur les effets de l'exposition d'êtres humains à la métribuzine. On juge que ce composé n'exerce relativement pas d'effets toxiques aigus chez les mammifères.

Annexe2 :

Etude électrochimique et chromatographique de foliette

Etude électrochimique de foliette

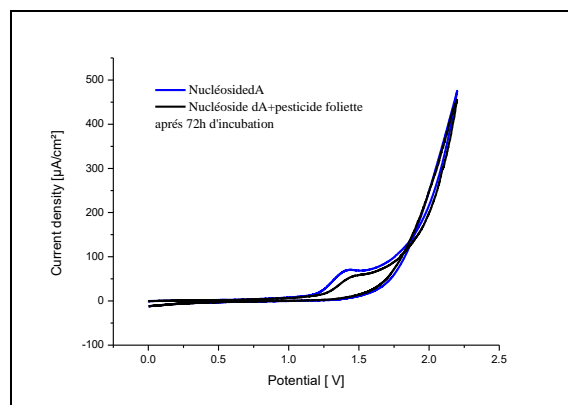


Figure 65 : Évolution des voltammogrammes après 72h heures d'incubation à 37°C d'un mélange réactif de la désoxyadénosine et du pesticide foliette (5mM) et celui de la désoxyadénosine (1mM) avant 72h obtenus sur une électrode de carbone vitreux dans un tampon phosphate de pH = 7.2 à une vitesse de balayage de 100mV/s

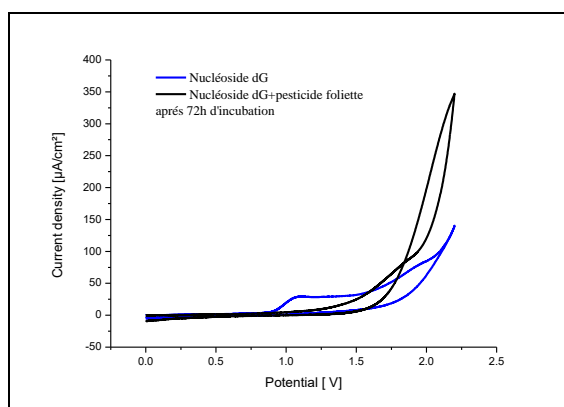


Figure 66 : Évolution des voltammogrammes après 72h heures d'incubation à 37°C d'un mélange réactif de la désoxyguanosine et du pesticide foliette (5mM) et celui de la désoxyguanosine (1mM) avant 72h obtenus sur une électrode de carbone vitreux dans un tampon phosphate de pH = 7.2 à une vitesse de balayage de 100mV/s

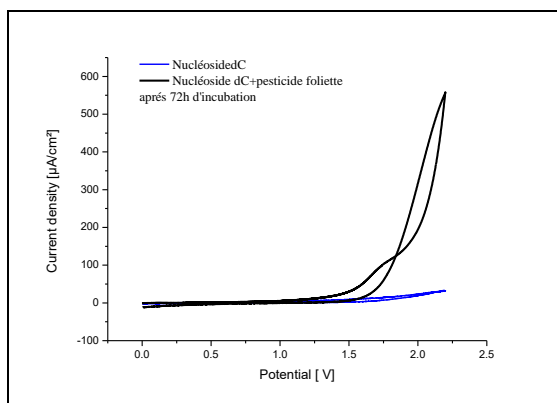


Figure 67 : Évolution des voltammogrammes après 72h heures d'incubation à 37°C d'un mélange réactif de la désoxycytidine et du pesticide foliette (5mM) et celui de la désoxycytidine (1mM) avant 72h obtenus sur une électrode de carbone vitreux dans un tampon phosphate de pH = 7.2 à une vitesse de balayage de 100mV/s

Etude chromatographique de foliette

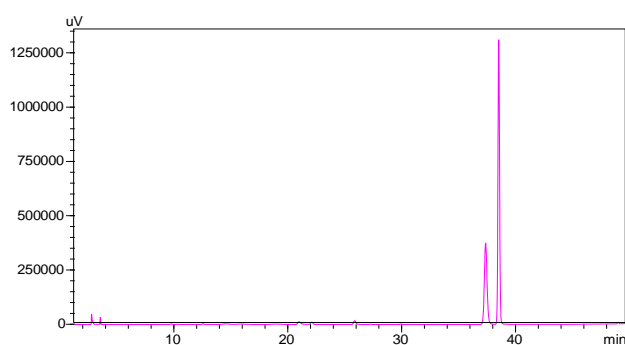


Figure 70 : Chromatogramme d'HPLC d'un mélange réactionnel de pesticide foliette avec la désoxyadénosine après 72h d'incubation sous agitation à 37°C

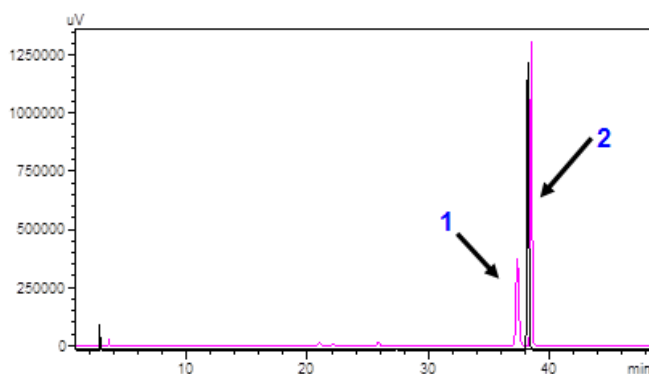


Figure 71 : Superposition des chromatogrammes du mélange réactionnel foliette-désoxyadénosine après 72h d'incubation (1) et de la désoxyadénosine (2)

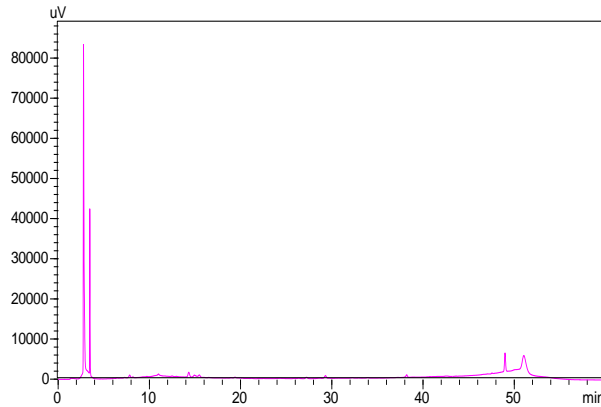


Figure 72 : Chromatogramme d'HPLC d'un mélange réactionnel de pesticide foliette avec la désoxyguanosine après 72h d'incubation sous agitation à 37°C

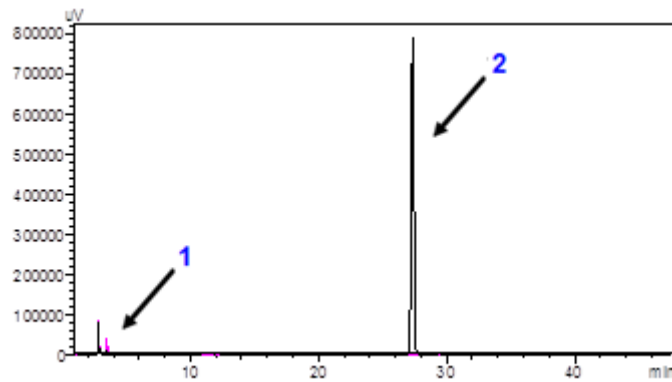


Figure 73 : Superposition des chromatogrammes du mélange réactionnel foliette-désoxyguanosine après 72h d'incubation (1) et de la désoxyguanosine (2)

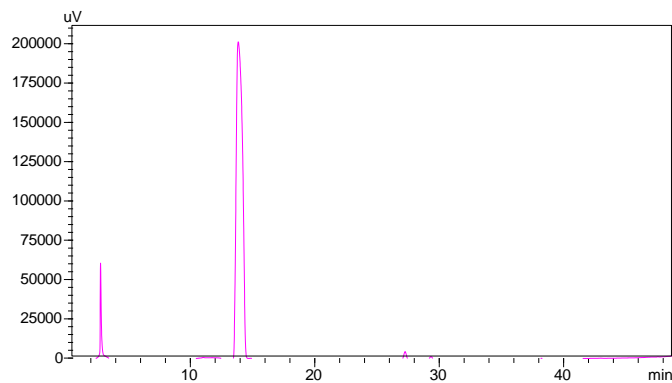


Figure 74: Chromatogramme d'HPLC d'un mélange réactionnel de pesticide foliette avec la désoxycytidine après 72h d'incubation sous agitation à 37°C

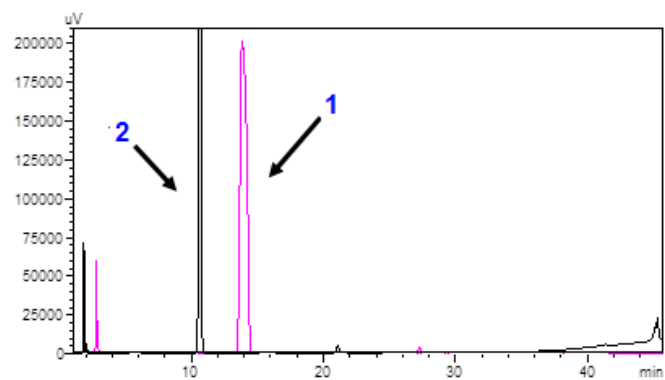


Figure 75 : Superposition des chromatogrammes du mélange réactionnel foliette-désoxycytidine après 72h d'incubation (1) et de la désoxycytidine (2)

Annexe 3 :

Etude électrochimique et chromatographique de kalach

Etude électrochimique de kalach

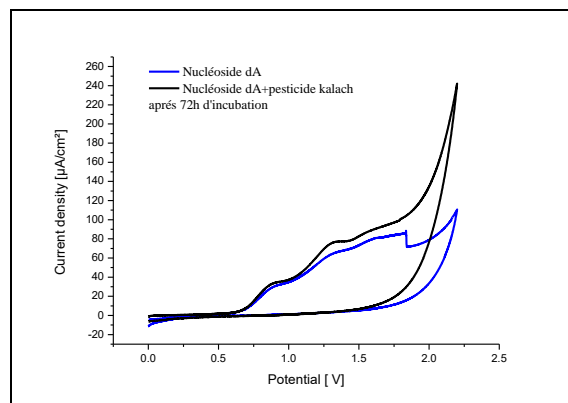


Figure 89 : Évolution des voltammogrammes après 72h heures d'incubation à 37°C d'un mélange réactif de la désoxyadénosine et du pesticide kalach (5mM) et celui de la désoxyadénosine (1mM) avant 72h obtenus sur une électrode de carbone vitreux dans un tampon phosphate de pH = 7.2 à une vitesse de balayage de 100mV/s

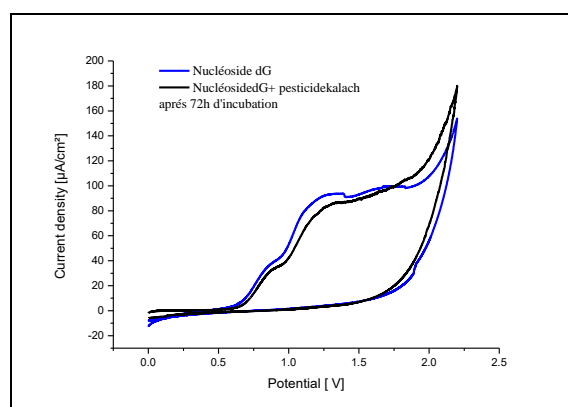


Figure 90 : Évolution des voltammogrammes après 72h heures d'incubation à 37°C d'un mélange réactif de la désoxyguanosine et du pesticide kalach (5mM) et celui de la désoxyguanosine (1mM) avant 72h obtenus sur une électrode de carbone vitreux dans un tampon phosphate de pH = 7.2 à une vitesse de balayage de 100mV/s

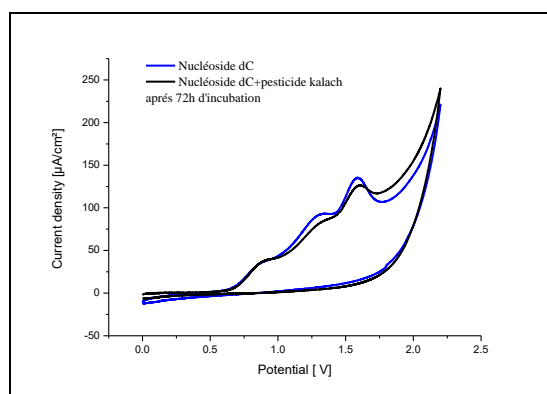


Figure 91 : Évolution des voltammogrammes après 72h heures d'incubation à 37°C d'un mélange réactionnel de la désoxycytidine et du pesticide kalach (5mM) et celui de la désoxycytidine (1mM) avant 72h obtenus sur une électrode de carbone vitreux dans un tampon phosphate de pH = 7.2 à une vitesse de balayage de 100mV/s

Etude chromatographique de kalach

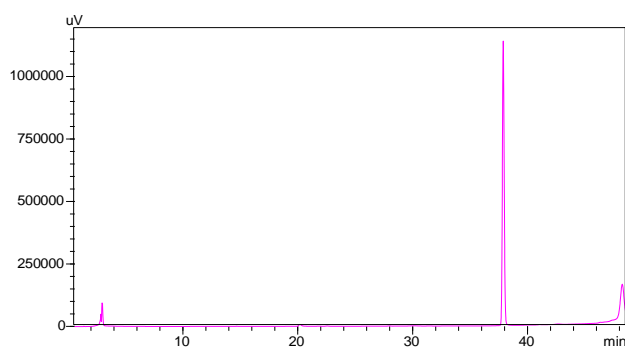


Figure 94 : Chromatogramme d'HPLC d'un mélange réactionnel de pesticide kalach avec la désoxyadénosine après 72h d'incubation sous agitation à 37°C

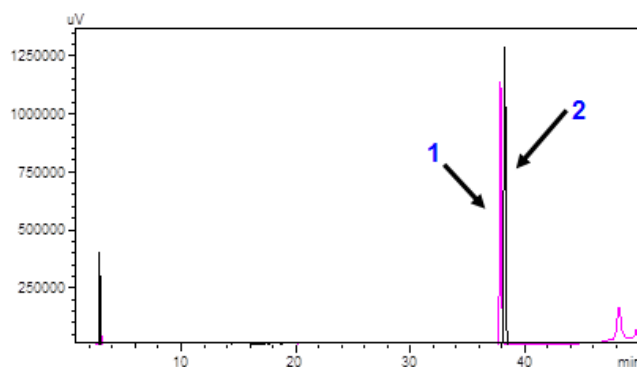


Figure 95 : Superposition des chromatogrammes du mélange réactionnel kalach-désoxyadénosine après 72h d'incubation (1) et de la désoxyadénosine (2)

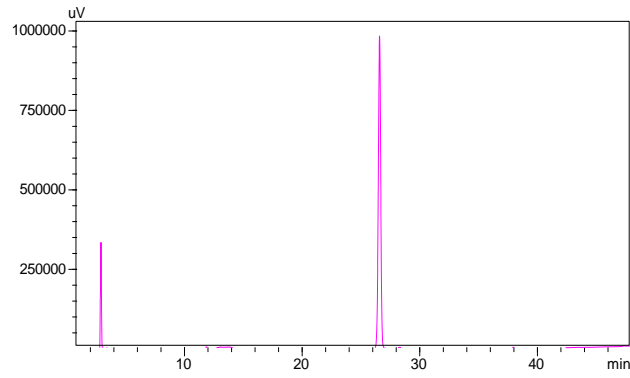


Figure 96 : Chromatogramme d'HPLC d'un mélange réactionnel de pesticide kalach avec la désoxyguanosine après 72h d'incubation sous agitation à 37°C

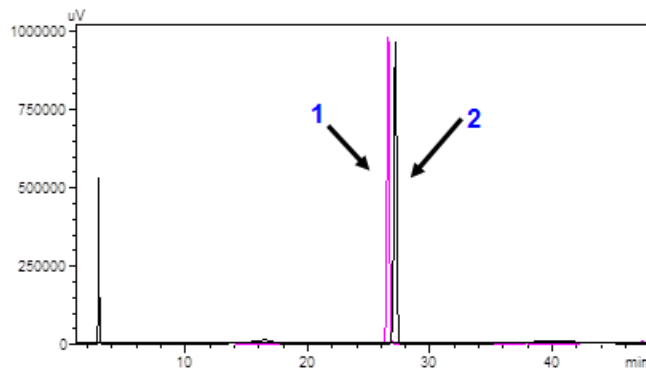


Figure 97 : Superposition des chromatogrammes du mélange réactionnel kalach-désoxyguanosine après 72h d'incubation (1) et de la désoxyguanosine (2)

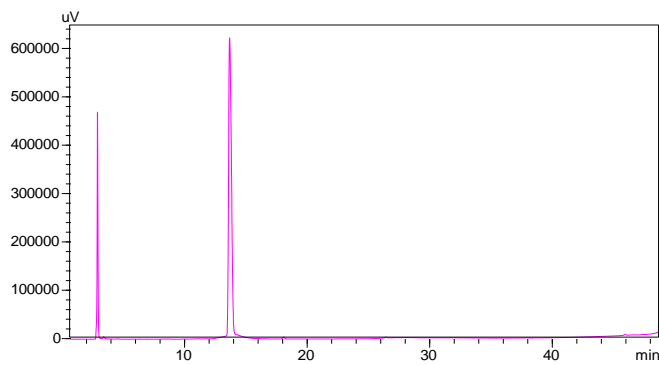


Figure 98 : Chromatogramme d'HPLC d'un mélange réactionnel de pesticide kalach avec la desoxycytidine après 72h d'incubation sous agitation à 37°C

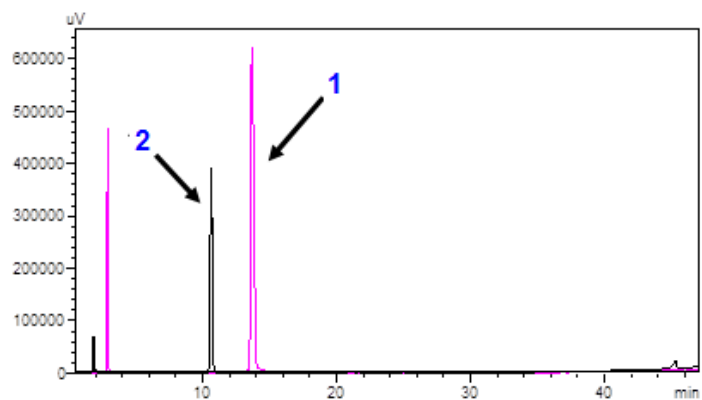


Figure 99 : Superposition des chromatogrammes du mélange réactionnel kalach-désoxycytidine après 72h d'incubation (1) et de la désoxycytidine (2)

Annexe 4 :

Etude électrochimique et chromatographique de méthomyl

Etude électrochimique de méthomyl

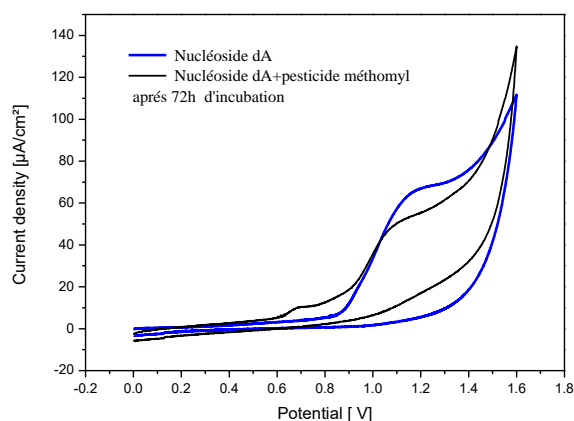


Figure 101 : Évolution des voltammogrammes après 72h heures d'incubation à 37°C d'un mélange réactif de la désoxyadénosine et du pesticide méthomyl (5mM) et celui de la désoxyadénosine (1mM) avant 72h obtenus sur une électrode de carbone vitreux dans un tampon phosphate de pH = 7.2 à une vitesse de balayage de 100mV/s

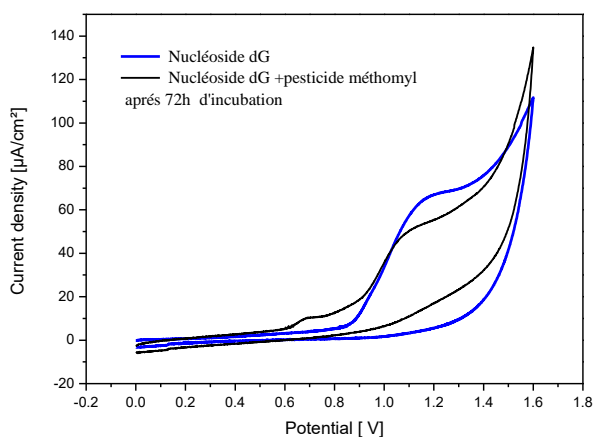


Figure 102 : Évolution des voltammogrammes après 72h heures d'incubation à 37°C d'un mélange réactif de la désoxyguanosine et du pesticide méthomyl (5mM) et celui de la désoxyguanosine (1mM) avant 72h obtenus sur une électrode de carbone vitreux dans un tampon phosphate de pH = 7.2 à une vitesse de balayage de 100mV/s

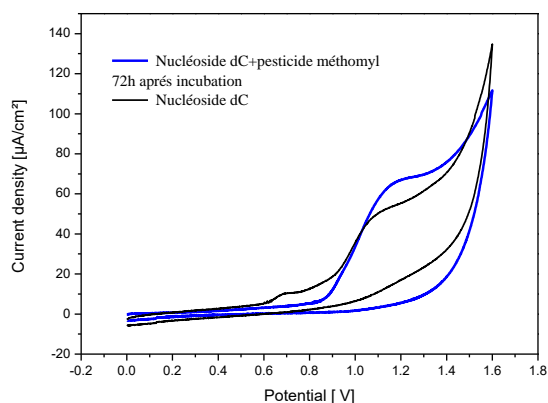


Figure 103 : Évolution des voltammogrammes après 72h heures d'incubation à 37°C d'un mélange réactif de la désoxycytidine et du pesticide méthomyl (5mM) et celui de la désoxycytidine (1mM) avant 72h obtenus sur une électrode de carbone vitreux dans un tampon phosphate de pH = 7.2 à une vitesse de balayage de 100mV/s

Etude chromatographique de méthomyl

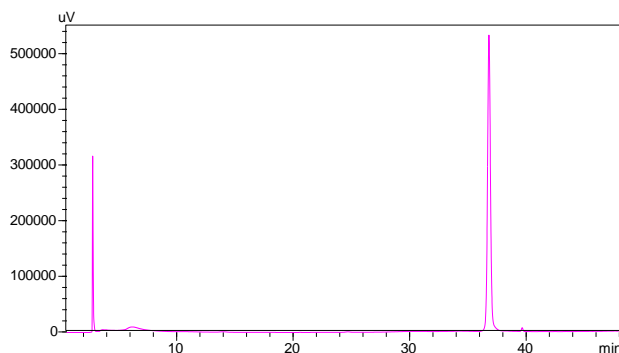


Figure 106 : Chromatogramme d'HPLC d'un mélange réactionnel de pesticide méthomyl avec la désoxyadénosine après 72h d'incubation sous agitation à 37°C

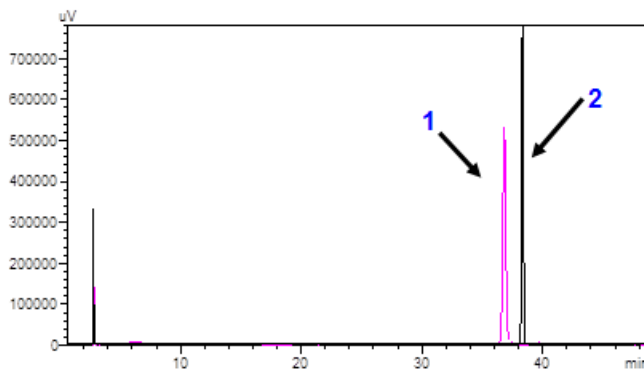


Figure 107 : Superposition des chromatogrammes du mélange réactionnel méthomyl-désoxyadénosine après 72h d'incubation (1) et de la désoxyadénosine (2)

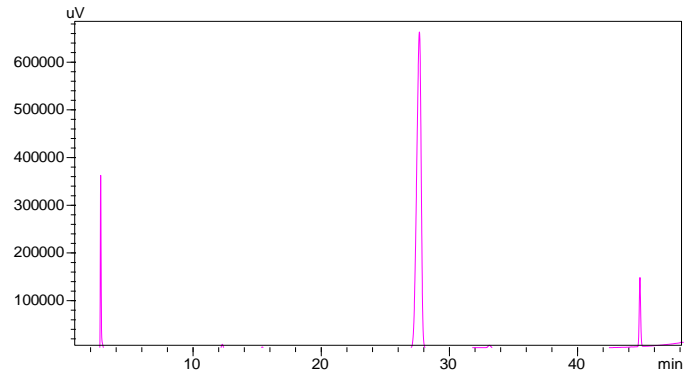


Figure 108 : Chromatogramme d'HPLC d'un mélange réactionnel de pesticide méthomyl avec la désoxyguanosine après 72h d'incubation sous agitation à 37°C

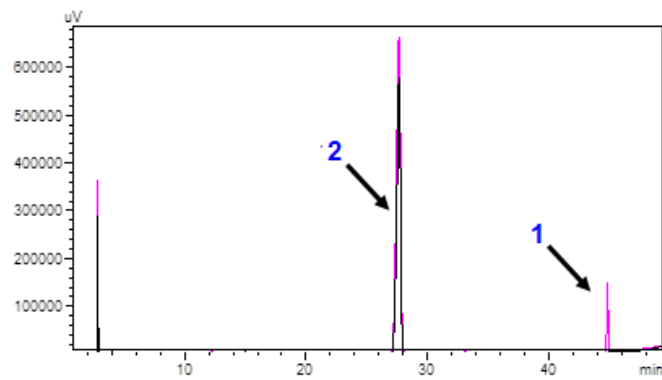


Figure 109 : Superposition des chromatogrammes du mélange réactionnel méthomyl-désoxyguanosine après 72h d'incubation (1) et de la désoxyguanosine (2)

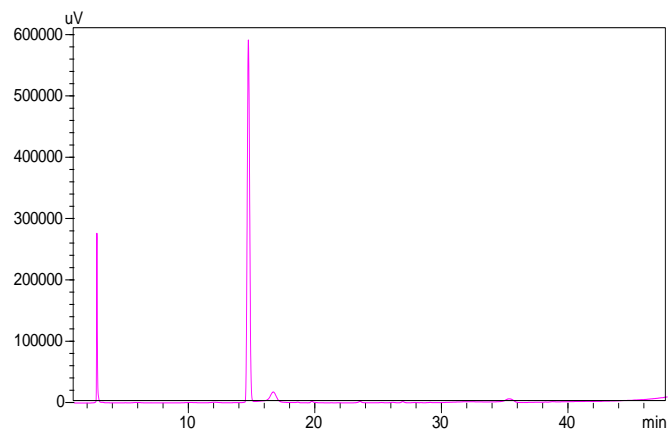


Figure 110 : Chromatogramme d'HPLC d'un mélange réactionnel de pesticide méthomyl avec la desoxycytidine après 72h d'incubation sous agitation à 37°C

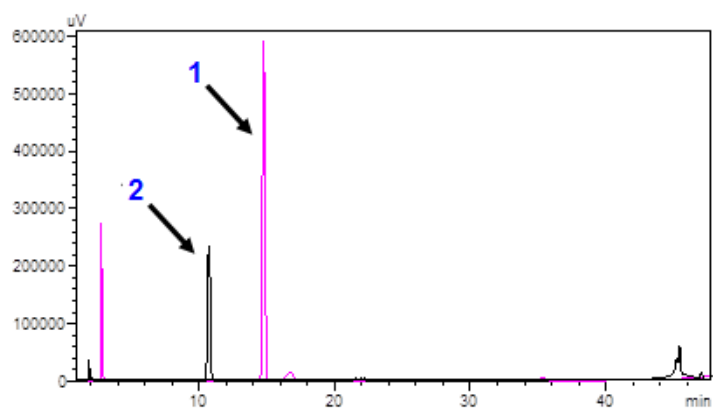


Figure 111 : Superposition des chromatogrammes du mélange réactionnel méthomyl-désoxycytidine après 72h d'incubation (1) et de la désoxycytidine (2)

Annexe5 :

Etude électrochimique et chromatographique de somed

Etude électrochimique de somed

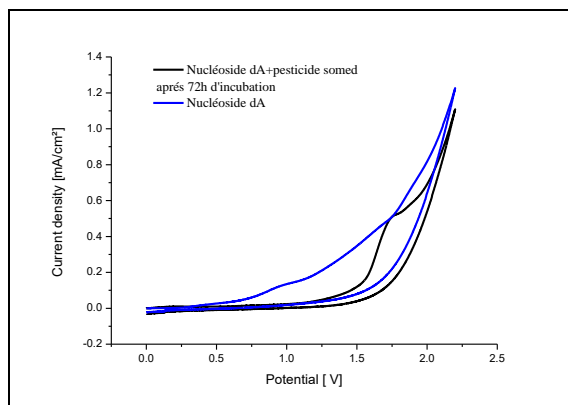


Figure 113 : Évolution des voltammogrammes après 72h heures d'incubation à 37°C d'un mélange réactif de la désoxyadénosine et du pesticide somed (5mM) et celui de la désoxyadénosine (1mM) avant 72h obtenus sur une électrode de carbone vitreux dans un tampon phosphate de pH = 7.2 à une vitesse de balayage de 100mV/s

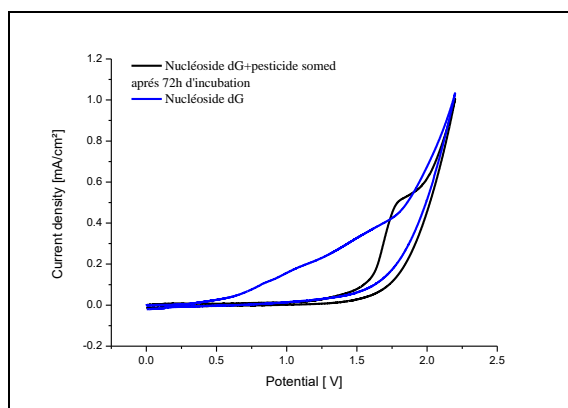


Figure 114 : Évolution des voltammogrammes après 72h heures d'incubation à 37°C d'un mélange réactif de la désoxyguanosine et du pesticide somed (5mM) et celui de la désoxyguanosine (1mM) avant 72h obtenus sur une électrode de carbone vitreux dans un tampon phosphate de pH = 7.2 à une vitesse de balayage de 100mV/s

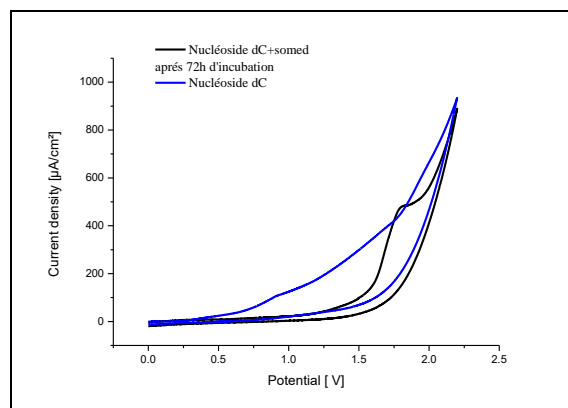


Figure 115 : Évolution des voltammogrammes après 72h heures d'incubation à 37°C d'un mélange réactif de la désoxycytidine et du pesticide somed (5mM) et celui de la désoxycytidine (1mM) avant 72h obtenus sur une électrode de carbone vitreux dans un tampon phosphate de pH = 7.2 à une vitesse de balayage de 100mV/s

Etude chromatographique de somed

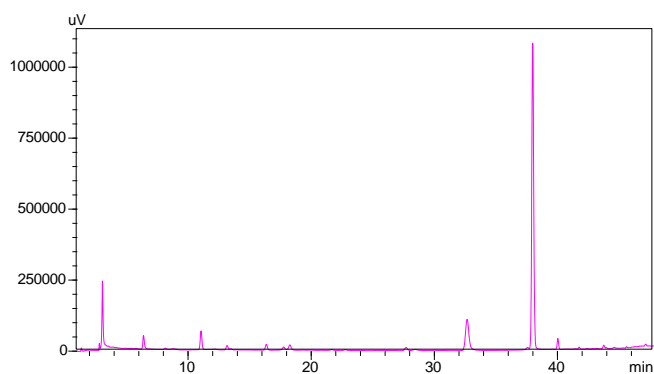


Figure 118 : Chromatogramme d'HPLC d'un mélange réactionnel de pesticide somed avec la désoxyadénosine après 72h d'incubation sous agitation à 37°C

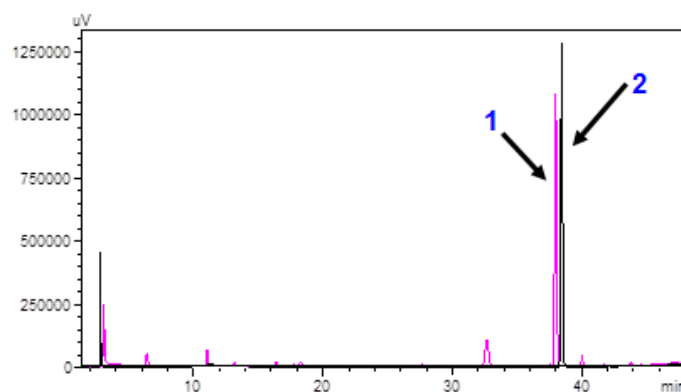


Figure 119: Superposition des chromatogrammes du mélange réactionnel somed-désoxyadénosine après 72h d'incubation (1) et de la désoxyadénosine (2)

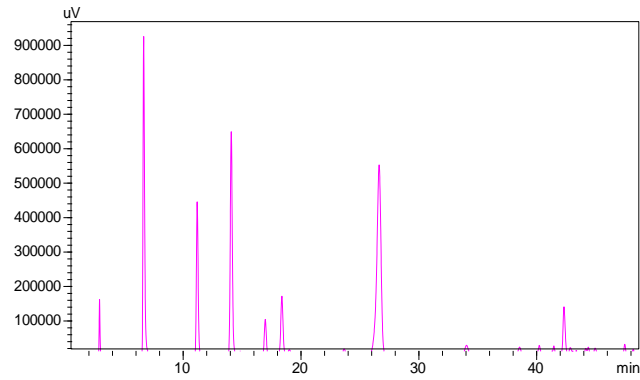


Figure 120 : Chromatogramme d'HPLC d'un mélange réactionnel de pesticide somed avec la désoxyguanosine après 72h d'incubation sous agitation à 37°C

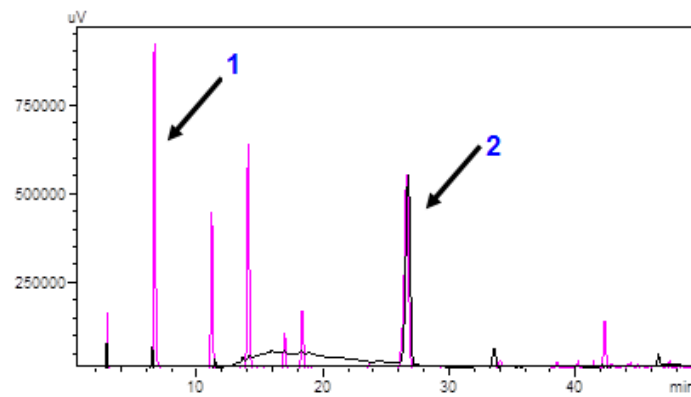


Figure 121 : Superposition des chromatogrammes du mélange réactionnel somed-désoxyguanosine après 72h d'incubation (1) et de la désoxyguanosine (2)

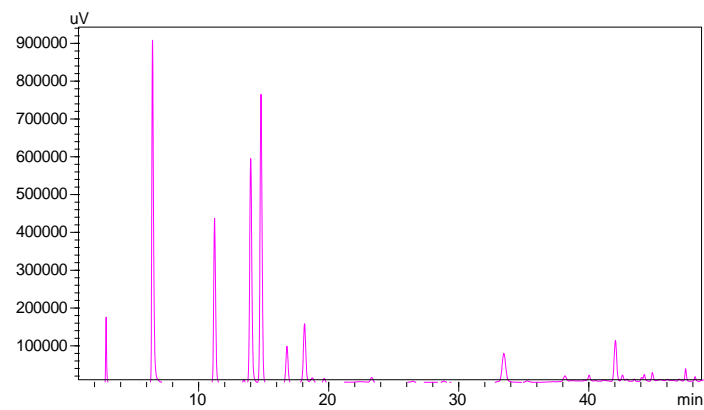


Figure 122 : Chromatogramme d'HPLC d'un mélange réactionnel de pesticide somed avec la désoxycytidine après 72h d'incubation sous agitation à 37°C

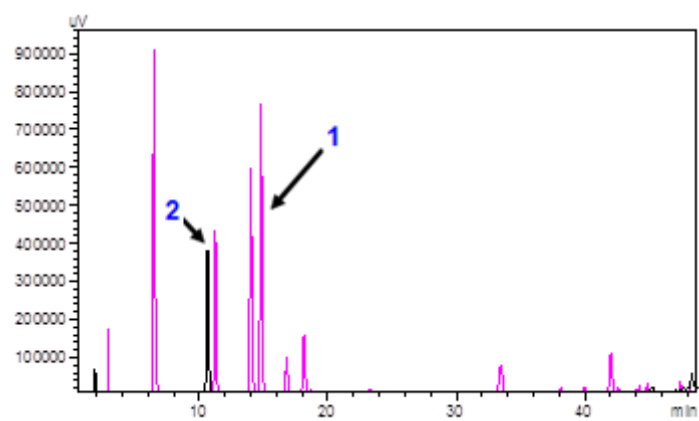


Figure 123 : Superposition des chromatogrammes du mélange réactionnel somed-désoxycytidine après 72h d'incubation (1) et de la désoxycytidine (2)

Annexe 6 :

Etude électrochimique et chromatographique de vapcor

Etude électrochimique de vapcor

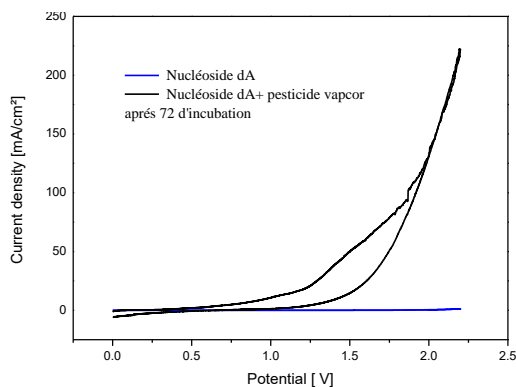


Figure 125 : Évolution des voltammogrammes après 72h heures d'incubation à 37°C d'un mélange réactif de la désoxyadénosine et du pesticide vapcor (5mM) et celui de la désoxyadénosine (1mM) avant 72h obtenus sur une électrode de carbone vitreux dans un tampon phosphate de pH = 7.2 à une vitesse de balayage de 100mV/s

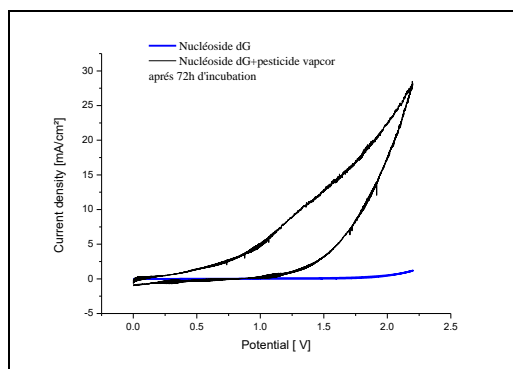


Figure 126 : Évolution des voltammogrammes après 72h heures d'incubation à 37°C d'un mélange réactif de la désoxyguanosine et du pesticide vapcor (5mM) et celui de la désoxyguanosine (1mM) avant 72h obtenus sur une électrode de carbone vitreux dans un tampon phosphate de pH = 7.2 à une vitesse de balayage de 100mV/s

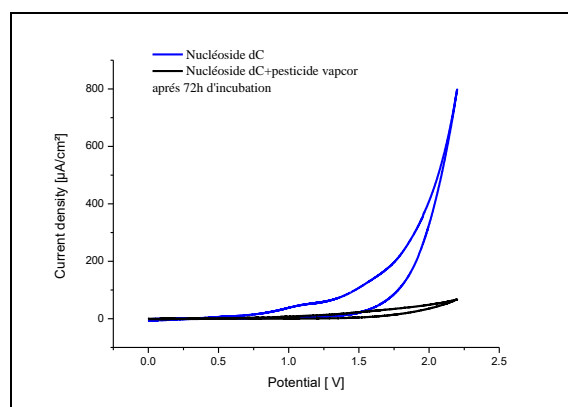


Figure 127 : Évolution des voltammogrammes après 72h heures d'incubation à 37°C d'un mélange réactif de la désoxycytidine et du pesticide vapcor (5mM) et celui de la désoxycytidine (1mM) avant 72h obtenus sur une électrode de carbone vitreux dans un tampon phosphate de pH = 7.2 à une vitesse de balayage de 100mV/s

Etude chromatographique de vapcor

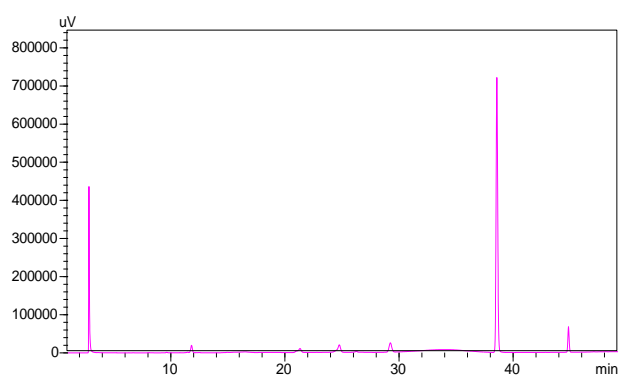


Figure 130 : Chromatogramme d'HPLC d'un mélange réactionnel de pesticide vapcor avec la désoxyadénosine après 72h d'incubation sous agitation à 37°C

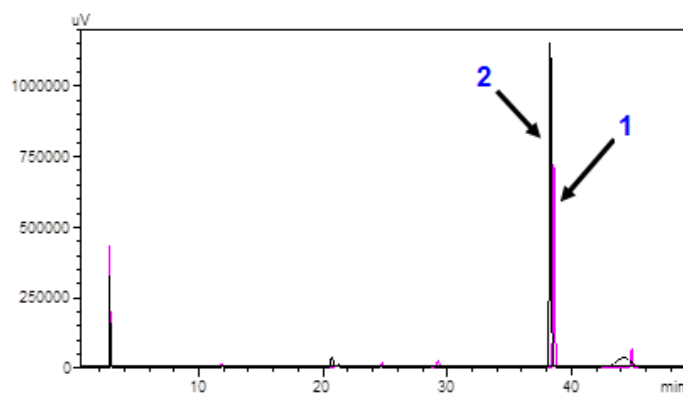


Figure 131 : Superposition des chromatogrammes du mélange réactionnel vapcor-désoxyadénosine après 72h d'incubation (1) et de la désoxyadénosine (2)

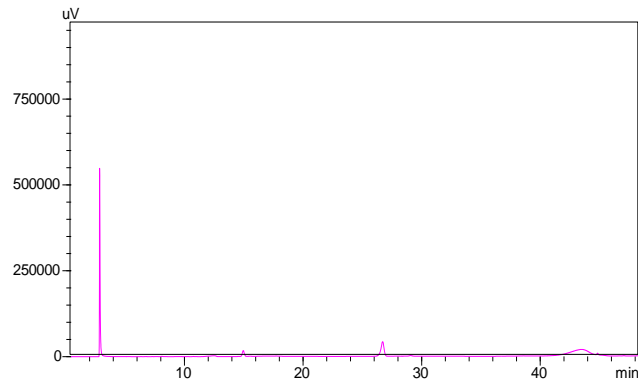


Figure 132 : Chromatogramme d'HPLC d'un mélange réactionnel de pesticide vapcor avec la désoxyguanosine après 72h d'incubation sous agitation à 37°C

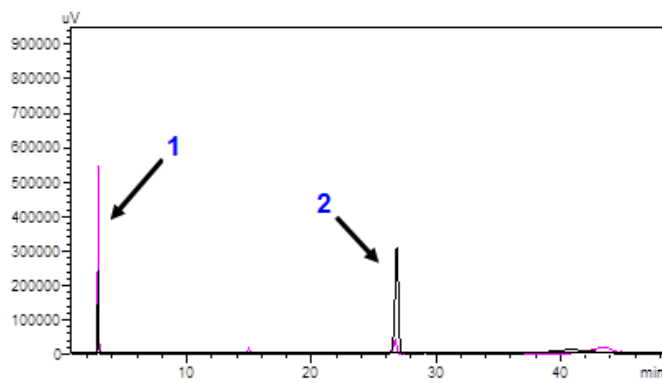


Figure 133 : Superposition des chromatogrammes du mélange réactionnel vapcor-désoxyguanosine après 72h d'incubation (1) et de la désoxyguanosine (2)

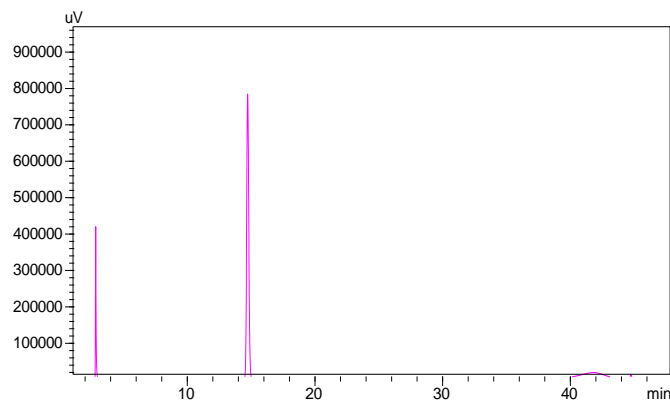


Figure 134 : Chromatogramme d'HPLC d'un mélange réactionnel de pesticide vapcor avec la désoxycytidine après 72h d'incubation sous agitation à 37°C

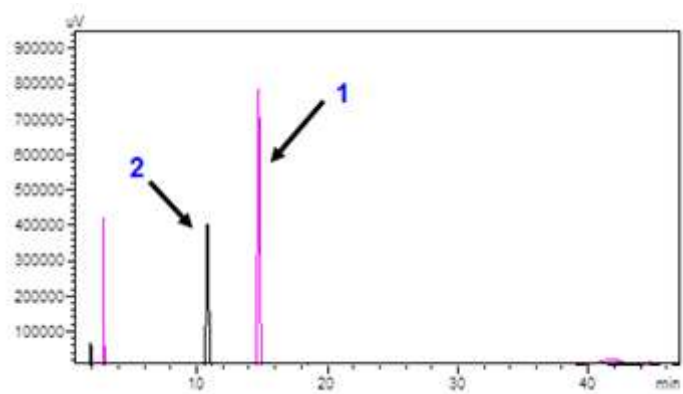


Figure 135 : Superposition des chromatogrammes du mélange réactionnel vapcor-désoxycytidine après 72h d'incubation (1) et de la désoxycytidine (2)

Annexe 7 :

Etude électrochimique et chromatographique de tiodanate

Etude électrochimique de tiodanate

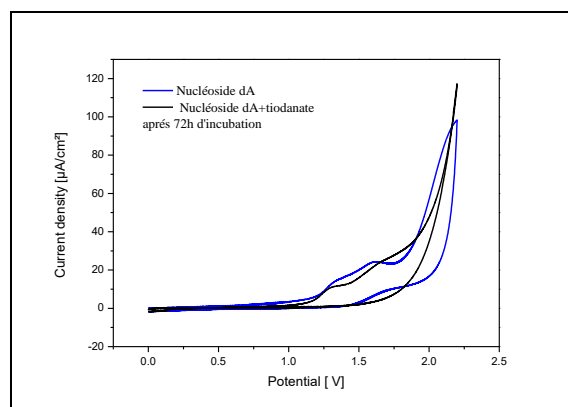


Figure 137 : Évolution des voltammogrammes après 72h heures d'incubation à 37°C d'un mélange réactif de la désoxyadénosine et du pesticide tiodanate (5mM) et celui de la désoxyadénosine (1mM) avant 72h obtenus sur une électrode de carbone vitreux dans un tampon phosphate de pH = 7.2 à une vitesse de balayage de 100mV/s

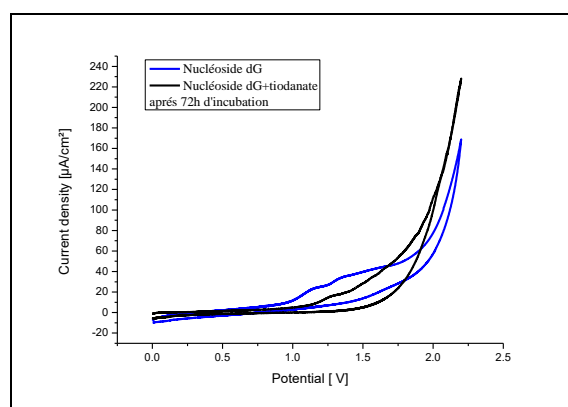


Figure 138 : Évolution des voltammogrammes après 72h heures d'incubation à 37°C d'un mélange réactif de la désoxyguanosine et du pesticide tiodanate (5mM) et celui de la désoxyguanosine (1mM) avant 72h obtenus sur une électrode de carbone vitreux dans un tampon phosphate de pH = 7.2 à une vitesse de balayage de 100mV/s

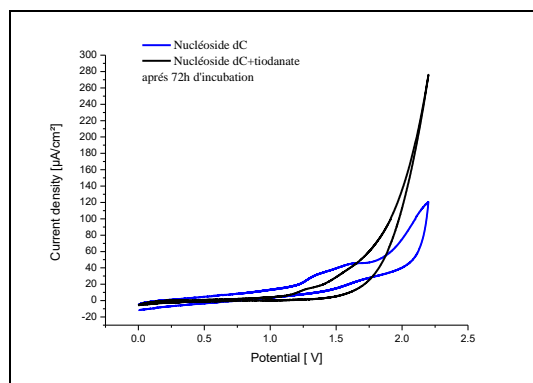


Figure 139 : Évolution des voltammogrammes après 72h heures d'incubation à 37°C d'un mélange réactif de la désoxycytidine et du pesticide tiodanate (5mM) et celui de la désoxycytidine (1mM) avant 72h obtenus sur une électrode de carbone vitreux dans un tampon phosphate de pH = 7.2 à une vitesse de balayage de 100mV/s

Etude chromatographique de tiodanate :

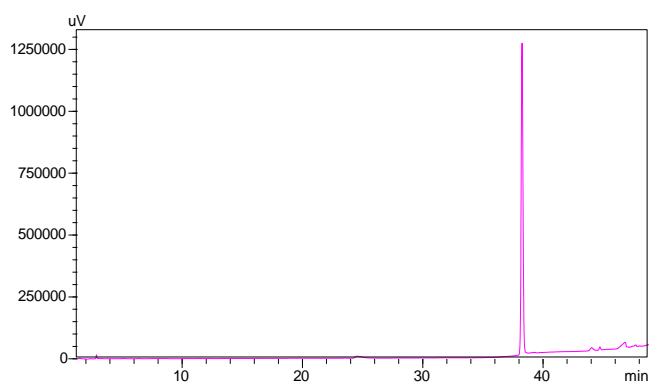


Figure 142 : Chromatogramme d'HPLC d'un mélange réactionnel de pesticide tiodanate avec la désoxyadénosine après 72h d'incubation sous agitation à 37°C

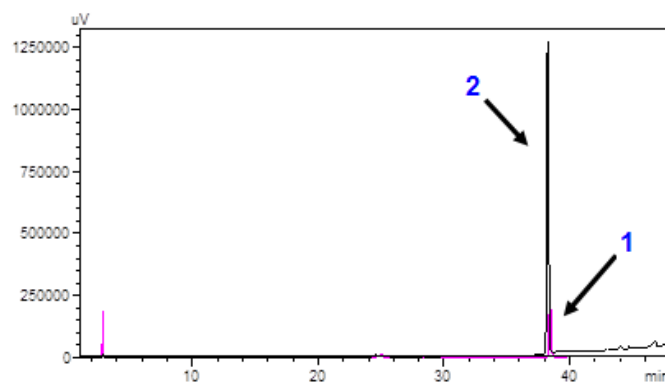


Figure 143 : Superposition des chromatogrammes du mélange réactionnel tiodanate-désoxyadénosine après 72h d'incubation (1) et de la désoxyadénosine (2)

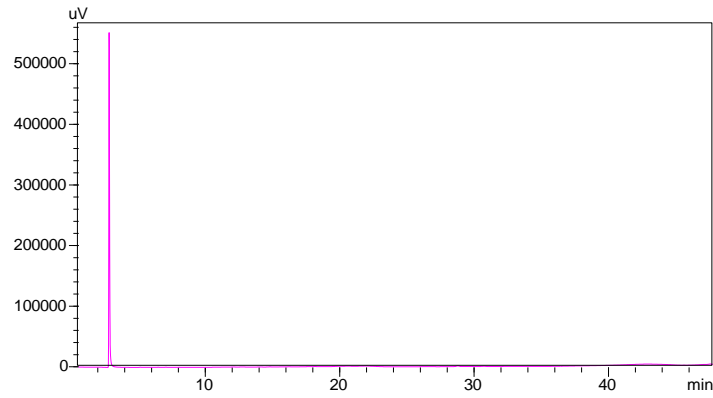


Figure 144: Chromatogramme d'HPLC d'un mélange réactionnel de pesticide tiodanate avec le nucléoside desoxyguanosine après 72h d'incubation sous agitation à 37°C

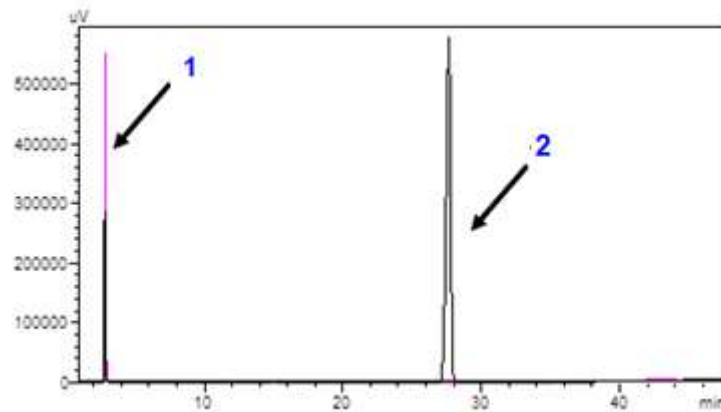


Figure 145 : Superposition des chromatogrammes du mélange réactionnel tiodanate-désoxyguanosine après 72h d'incubation (1) et de la désoxyguanosine (2)

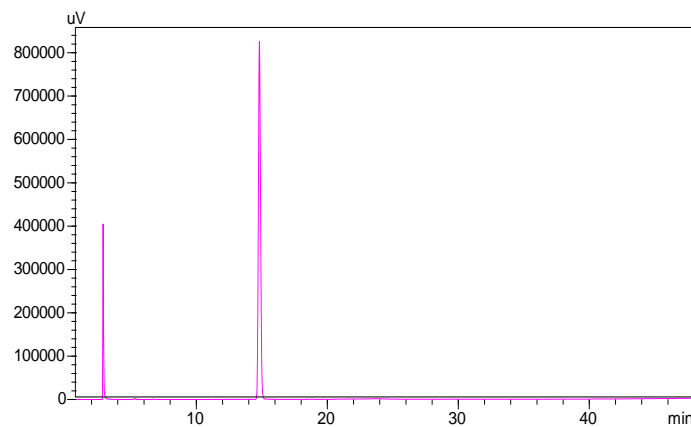


Figure 146 : Chromatogramme d'HPLC d'un mélange réactionnel de pesticide tiodanate avec la désoxycytidine après 72h d'incubation sous agitation à 37°C

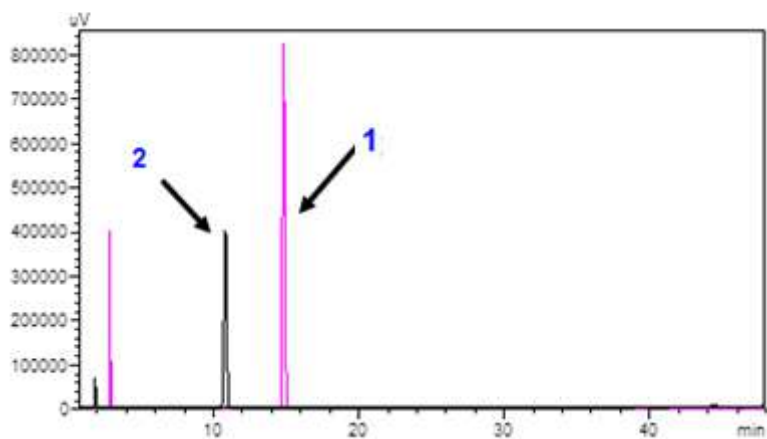


Figure 147 : Superposition des chromatogrammes du mélange réactionnel tiodanate-desoxyctidine après 72h d'incubation (1) et de la desoxyctidine (2)

Résumés

Résumé

La présente étude porte sur deux méthodes d'évaluation *in vitro* de risques mutagènes et/ou cancérogènes de onze pesticides les plus utilisés par les agriculteurs de la région d'El-Oued.

Le suivi de l'interaction des différents pesticides choisis avec les nucléosides laisse apparaître 4 groupes catégorisés. Le premier groupe (dicofol, cyperméthrine, méthomyl, abaméctine et tiodanate), montre une forte interaction avec les bases nucléosidiques. Le dicofol réagit avec la thymidine (RE=44.40%), avec la désoxyadénosine (RE=39.43%), la désoxyguanosine (RE=3.27%), avec la désoxycytidine (RE=50.89%). Quant au cyperméthrine, il réagit avec la thymidine (RE=17.20%), la désoxyadénosine (RE=25.05%), la désoxyguanosine (RE=34.81%), et la désoxycytidine (RE= 4. 22%). Le méthomyl réagit avec la thymidine (29.43%), avec la désoxyadénosine (RE=21.20%), la désoxyguanosine (RE=21.54%), avec la désoxycytidine (RE=21.39%). L'abaméctine réagit avec la thymidine (RE=81.13%), avec la désoxyadénosine (RE=7.95%), et avec la désoxyguanosine (RE=15.28%). Et le tiodanate réagit avec la thymidine (RE=5.07%), et avec la désoxyguanosine (RE=29.69%), la désoxycytidine (RE=36,20%). Deux types d'interactions avec les nucléosides, sont observés avec le 2^{ème} groupe de pesticides (foliette, somed). Le foliette réagit avec la thymidine (RE=32.36%) et la désoxyadénosine (RE=39.18%), le somed avec la thymidine (RE=91.66%) et la désoxyadénosine (RE=6.52%). Il n'est observé avec le 3^{ème} groupe (filex, kalach, vapcor) qu'une seule interaction par type de pesticide avec le nucléoside désoxycytidine. Il est remarqué que le filex réagit avec la désoxycytidine (RE=4%), le kalach avec la désoxycytidine (RE=7.40%), le vapcor réagit avec désoxycytidine (RE=79.65%). Il n'est noté aucune interaction avec le quatrième groupe de pesticide himexate.

Ces pesticides présentent une capacité d'interactions, dont le premier groupe avec les bases nucléosidiques ce qui pourra lui confère un pouvoir cancérigène très élevé.

Mots clés : pesticide, nucléoside, adduit, risque mutagène, cancérogène.

Abstract

The present study relies on the use of two methods for the *in vitro* evaluation of the mutagenic and/or carcinogenic risks of eleven most used pesticides by the farmers in the region of El-Oued.

The tacking of the interaction of the studied pesticides with nucleosides revealed four types of pesticides. The first type (dicofol, cypermethrine, methomyl, abamectine and tiodanate) shows a strong interaction with the nucleosides. The yield of the reaction of dicofol with the thymidine, deoxyadenosine, deoxyguanosine and the deoxycytidine is respectively, 44.40, 39.43, 3.27 and 50.89 %. However, the yield of the reaction of the pesticide cypermethrine with the same above nucleosides is as follows 17.20, 25.05, 34.81 and 4.22%. Meanwhile the yield of methomyl is 29.43, 21.20, 21.54 and 21.39%. In addition, the yield of the reaction of the abamectine with the thymidine is 81.13, with the deoxyadenosine is 7.95 and with deoxyguanosine is 15.28 %. Finally the tiodanate reacts only with the thymidine, the desoxyguanosine and the desoxycytidine with a yield equal to 5.07, 29.69 and 36.20 % respectively. The second types of interaction of nucleosides with pesticides was observed for foliette and somed, the yield of the former with the thymidine is 32.36% and with desoxyadenosine is 39.18%. The latter react with the same nucleosides in 91.66 and 6.52 % yield. It has been observed that the third type which gathers the pesticides filex, kalach and vapcor, react only with desoxycytidne, the yield of the reaction of the three pesticides is respectively, 4.00, 7.40 and 79.65 %. Finally, no reaction was detected between nucleosides and the fourth type of pesticides which regroupes the himexate.

The studied pesticides, specially the first type showed ability of interactions with nucleoside bases which may give it a very high carcinogenic character.

Keywords: pesticide, nucleosides, adduct, mutagenic risk, carcinogenic.

ملخص

ترتكز دراستنا على طريقتين للتقدير المخبري لخطر حدوث الطفرات و/أو السرطان لإحدى عشر مبيد تم اختيارهم للدراسة والأكثر استعمالا من طرف المزارعين في منطقة الوادي.

لقد بينت متابعة التفاعل بين مختلف المبيدات قيد الدراسة والنكليوزيدات ظهور أربع مجموعات. وقد سجلت المجموعة الأولى (dicofol, cyperméthrine, méthomyl, abaméctine et tiodanate) تفاعل قوي مع النكليوزيدات، حيث سجل تفاعل dicofol مع thymidine (RE=44.40%)، و désoxyadénosine (RE=39.43%)، مع désoxyguanosine (RE=3.27%) ومع désoxycytidine (RE=50.89%) أيضا بالنسبة cyperméthrine يتفاعل مع thymidine (RE=17.20%)، و désoxyadénosine (RE=25.05%)، مع désoxyguanosine (RE=34.81%) ومع désoxycytidine (RE=4.22%) أما méthomyl يتفاعل مع thymidine (RE=29.43%)، مع désoxyadénosine (RE=21.20%)، و désoxyguanosine (RE=21.54%) و désoxycytidine (RE=21.39%)، ونجد abaméctine يتفاعل مع thymidine (RE=81.13%)، مع désoxyadénosine (RE=7.95%)، و désoxyguanosine (RE=15.28%) أيضا. تiodanate تفاعل مع thymidine (RE=5.07%)، ومع désoxyguanosine (RE=29.69%)، و مع désoxycytidine (RE=36,20%)، لقد لوحظ ان هناك نوعين من التفاعل مع النكليوزيدات في المجموعة الثانية للمبيدات (foliette, somed) حيث يتفاعل foliette مع thymidine (RE=32.36%) و désoxyadénosine (RE=39.18%)، أيضا somed مع thymidine (RE=91.66%)، و désoxyadénosine (RE=6.52%)، في حين لوحظ ان هناك تفاعل وحيد في المجموعة الثالثة (filex, kalach, vapcor) مع النكليوزيد désoxycytidine حيث سجل مردود التفاعل على التوالي: (RE=79.65%)، (RE=7.40%) و (RE=4%)، اما بالنسبة للمجموعة الرابعة himexate فهو لا يتفاعل مع أي من النكليوزيدات.

هذه المبيدات لها قدرة عالية للتفاعل مع النكليوزيدات خاصة مبيدات المجموعة الاولى ولهذا فان خطر التسبب بالسرطان عال جدا.

الكلمات المفتاحية: المبيدات، النكليوزيدات، adduit، التطفر، المواد المسرطنة.