

**REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET
POPULAIRE MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE**

Université de Blida 1



Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

Département de Biologie des Populations et des Organismes

**Mémoire de fin d'études en vue de l'obtention du diplôme de Master en
Biologie**

Spécialité : Biologie et Physiologie de la Reproduction

Thème

**Etude analytique sur la reprotoxicité par pesticide deltaméthrine chez
les rongeurs (rats, souris, lapins) et le rôle amélioratif de divers
antioxydants.**

Réalisé par :

Soutenu le 22 09 2020

M^{elle} HADJ KADDOUR OUARDA & M^{elle} OULD IDIR ALDJIA.

Devant le jury d'examen composé de :

Mr. KAIDI RACHID	Pr.	ISV_USDB	Président
Mme. BENAZOUZ FELLA	MAA	USDB1	Examinatrice
Mr. BESSAAD MOHAMED EL AMINE	MCA	USDB1	Promoteur
Mr. MEDROUH BACHIR	MAA	USDB1	Co-promoteur

2019/2020

Résumé

Plusieurs études ont établi l'effet de la deltaméthrine sur les paramètres de la reproduction masculine, chez les rats, les souris et les lapins.

Ce travail s'articule principalement sur deux parties : une partie pratique et une partie théorique.

Afin d'évaluer l'effet de pesticide deltaméthrine sur les paramètres de la reproduction masculine ; dix-neuf lapins on était réparti en trois lots, un lot témoin (trois lapins adultes) et deux lots expérimentaux exposés à la deltamethrine (huit lapins pour chacun) ; le premier groupe est traité à la vitamine E, le deuxième était sans traitement.

Nous avons commencé notre étude expérimentale par des tests de bases (spermogramme par le CASA, prélèvement sanguin pour effectuer les bilans biochimiques et enzymatique). Vu la propagation de la pandémie du COVID-19, le travail est interrompu et on s'est penché sur une étude théorique en restant sur la même problématique.

De ce fait nous avons choisis vingt- et –un articles pour atteindre les objectifs soulignés.

Les résultats trouvés par les auteurs ont montré une diminution dans les paramètres spermatiques (concentration, motilité, vitalité, morphologie) ainsi que dans les paramètres hormonaux (LH, FSH, testostérone, et l'inhibine B) et enzymatique (SOD, GPx, GSH, et autres) chez les rats, souris.

Prenat l'exemple des rats ; la diminution est important des paramètres spermatique chez certains études (concentration : 48%, motilité : 87%, vitalité : 40.13%, morphologie : 253.74%). Et moins importante chez les articles restants (concentration : <20 %, motilité : <15%, vitalité : 2.5%, morphologie : 44.21%).

Pour le bilan hormonal et enzymatique respectivement, la plupart des articles ont marqués une variation importante des hormones sexuels a était marqué après l'exposition a la deltaméthrine (LH : 52%, FSH : 47%, testostérone : 79.31%, SOD : 28.36%, GPx : 27.07%, GSH : 41.98%). Cette diminution est moins remarquable chez les autres études (LH : 7%, testostérone : <15%).

L'exposition à la deltaméthrine à des effets génotoxique en entraînant des fragmentations d'ADN des suppressions ainsi que des ruptures.

Le traitement de divers antioxydants (extrait de gingembre, vitamine E/sélénium, curcuma, pélagonium, l'huile d'avoine), chez les rats et les souris améliore les performances de la reproduction.

La deltaméthrine provoque une production excessive des ROS, ce qui entraîne un déséquilibre de système de défense contre ces derniers qui est la première cause de l'apparition du stress oxydatif testiculaires et donc le dysfonctionnement du système reproducteur, par l'altération des fonctions physiologique.

L'utilisation des antioxydants ont un effet cyto-protecteur sur les testicules et la réparation des altérations histo-pathologique provoquées par la DEL, ce qui permet d'augmenter la défense par antioxydant telles que GSH, GST, GPx, SOD et le CAT, et la diminution de taux de LPO.

À la fin de cette étude, nous avons pu conclure que l'exposition à la deltaméthrine peut causer une infertilité masculine, et que les antioxydants utilisés peuvent améliorer cette déficience.

Mot clés : deltaméthrine, paramètres spermatiques, reprotoxicité, stress oxydatif, antioxydant.

تلخيص

الهدف من دراستنا هو الحصول على معلومات شاملة نظريا حول تأثير الدلتامثرين على معايير التكاثر لدى الذكور بصفة عامة ، وللوصول لهذا الهدف, اخترنا الجرذان والفئران والأرانب من خلال دراسة 21 مقالة .

وجد المؤلفون أن التعرض للدلتامثرين يؤدي إلى انخفاض في معايير الحيوانات المنوية (وزن الخصية ، وحركة النطاف وحيويتها ، شكلها وكذا تركيزها عند الذكر) بالإضافة إلى انخفاض في التوازن الهرموني (الهرمون اللوتيني ، هرمون التستوستيرون) و الأنزيمية (SOD ، GSH ، GST ، GPx ، LPO).

يتسبب الدلتامثرين أيضاً في إنتاج مفرط لـ ROS ، وهو السبب الرئيسي لظهور الإجهاد التأكسدي في الخصيتين وبالتالي خلل في الجهاز التناسلي.

يؤدي تناول مضادات الأكسدة المختلفة (الكركم وخلاصة الزنجبيل وفيتامين هـ و المزيج بين الفيتامين هـ / السيلينيوم وزيت الشوفان ...) إلى تحسين الأداء التناسلي مقارنة بالمجموعات المعرضة للدلتامثرين وهو الأمر الذي تم اثباته في عدة أبحاث.

في نهاية هذه الدراسة ، تم الاستنتاج أن التعرض للدلتامثرين يمكن أن يسبب العقم عند الذكور ، وأن مضادات الأكسدة يمكن أن تحسن من هذا الضعف الجنسي .

الكلمات المفتاحية: الدلتامثرين ، معاملات الحيوانات المنوية ، السمية التناسلية ، الإجهاد التأكسدي ، مضادات الأكسدة.

Abstract

The objective of our study is to gain a theoretical insight into the effect of deltamethrin on male reproductive parameters, in rats, mice, and rabbits by studying 21 articles.

The authors found that exposure to deltamethrin causes a decrease in sperm parameters (testicular weight, motility, vitality, morphology, and sperm concentration) as well as a decrease in hormonal (LH, FSH, testosterone) and enzymatic balance (SOD, GSH, GST, GPx, LPO).

Deltamethrin also causes an excessive production of ROS, which is the primary cause of the onset of oxidative stress in the testicles and therefore the dysfunction of the reproductive system.

Administration of the various antioxidants (curcuma, ginger extract, vitamin E and vitamin E / selenium, Pelargonium graveolens, oat oil) results in improved reproductive performance compared to groups exposed to deltamethrin.

At the end of this study, it was concluded that exposure to deltamethrin can cause male infertility, and that the antioxidants used can improve this deficiency.

Keywords: deltamethrin, sperm parameters, reprotoxicity, oxidative stress, antioxidant.



REMERCIEMENTS

Le rêve est SOLITAIRE mais sa réalisation est SOLIDAIRE.

C'est fort de cette réalité indubitable qu'on doit mille remerciements :

*Avant tout nous remercions **ALLAH** le tout puissant de nous avoir donné le courage, la volonté et la force de réaliser ce travail qui nous a passionné et motivé durant toute l'année.*

***Mr BESSAAD Mohamed el amine**, tous les mots du monde ne sauraient exprimer la profonde gratitude que nous vous témoignons pour tous les efforts que vous n'avez jamais cessé de consentir pour notre instruction.*

On a beaucoup apprécié travailler à vos côtés, tant sur le plan scientifique que sur le plan humain, on garde toujours beaucoup de plaisir à discuter avec vous et à bénéficier de vos conseils.

Nous gardons aussi dans notre cœur votre générosité, compréhension, efficacité, votre gentillesse, et surtout les très jolis moments qu'on a passé ensemble, on vous remercie très sincèrement monsieur.

*En second lieu, nous tenons à remercier notre co-promoteur **Mr MEDROUH BACHIR** qui n'a pas cessé de nous donner les conseils et les bonnes orientations et nous ne prive pas de son temps, pour sa grande responsabilité, de nous avoir*

suiivi régulièrement pour la réalisation de ce travail et de tout ce qu'il

a fait pour nous permettre d'atteindre ces résultats.

*Je tiens à adresser ma profonde reconnaissance à monsieur **KAIDI. Rachid** qui a accepté de faire partie du jury de ce travail, on le remercie pour l'intérêt qu'il a apporté à ce travail, en lui témoignant de nos sincères remerciements.*

*Nous tenons à remercier madame **BENAZOUZ FELLA** d'avoir accepté d'examiner ce travail, on la remercie pour l'intérêt et la considération qu'elle a portée à ce travail.*

*Merci également à madame **TARZAALI DALILA**, elle nous a appris beaucoup de choses dans le travail pratique, elle était avec nous dans chaque étape*

Nous tenons ensuite à remercier cordialement toutes les personnes qui nous ont apporté leur aide d'une manière ou d'une autre, pour mener à terme ce travail.



DEDICACE

Je dédie ce mémoire :

À tous les musulmans dans le monde entier.

À MES CHERS PARENTS, qui n'ont jamais cessé de formuler des prières a mon égard, de me soutenir, et de m'épauler pour que je puisse atteindre mes objectifs, que Dieu vous accorde santé, bonheur et longue vie.

À mes chères sœurs " Soumia et Amina " que dieu les protègent.

*A mes deux nièces " **chaima et sarah** " et mes deux neveux " **Mohamed et anis** " votre tante vous aime bien mes loulous.*

*À mes chers frères " **Yousef, Hamza, Hocine et Hassen** " à notre grande famille, petits et grands, à ma chère amis **FAIZA** un membre de famille que j'ai choisi moi-même
Grace à toi le mot amitié a pris tout son sens.*

*À mon cher binôme et patiente amie **ALDJIA** je te remercie énormément pour ton sérieux et ton courage durant cette année, on a eu de très beaux souvenirs.*

Et enfin, un grand merci à toutes les personnes qui ont contribués au succès de mon travail et qui m'ont aidée pour finaliser ce mémoire, de près ou de loin.

OUARDA



Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut...

Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude,

L'amour, le respect, la reconnaissance...

Aussi, c'est tout simplement que

Je dédie cette thèse ...

*À MES **CHERS PARENTS** Aucune dédicace ne saurait exprimer, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour moi.*

Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours. Que ce modeste travail soit l'exaucement de vos vœux tant formulés, le fruit de vos innombrables sacrifices, bien que je ne vous en acquitterai jamais assez. Puisse Dieu, le Très Haut, vous accorder santé, bonheur et longue vie et faire en sorte que jamais je ne vous déçoive.

Chaque ligne de cette thèse chaque mot et chaque lettre vous exprime la reconnaissance, le respect, l'estime et le merci d'être mes parents.

A mes chers et adorables frères et sœurs

*À **Lamia** qui m'ont toujours soutenue et encouragée au cours de la réalisation de ce travail, à **Souad** et son **mari** et mes trois adorables nièces **Numidia**, **Dylia** et **Massilia**,*

*À mes frères **Ammar** et **Arezki**. À ma cousine **Tata** que j'aime trop.*

À mes oncles et mes tantes

*À mon binôme adorée et ma copine **Ouarda** merci pour les moments de bonheur et de joie qu'on a partagés ensemble.*

*À toute la famille **OULD IDIR***

TABLE DE MATIERE

Résumé	
Remerciements	
Dédicaces	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Liste des annexes.....	
Liste des abréviations	
INTRODUCTION	
Chapitre I : synthèse bibliographique	
I.1. Partie I : la reproduction	1
I.1.1. Généralité sur la reproduction.....	2
I.1.2. La physiologie de la reproduction	2
I.1.2.A. La spermatogenèse	2
I.1.2.B. Régulation hormonale	3
I.1.3 Rappel anatomique.....	5
I.1.3.A L'appareil génital masculin.....	5
I.1.3.B les testicules masculins	6
I.1.3.B.1 Morphologie masculin.....	6
I.1.3.B.2 Histologie masculin.....	6
I.2. Partie II : Le Pesticide	7
I.2.1. Définition du pesticide	7
I.2.2. Histoire des pesticides.....	8
I.2.3. Classification des pesticides	9
I.2.4. Effet des pesticides sur la reproduction	10
I.3. Partie III : Matière active : Deltaméthrine	11
I.3.1. Formule chimique	11
I.3.2. La définition	11
I.3.3. Toxicocinétique-Métabolisme	12
I.3.3.1. Chez l'animal	12
I.3.3.2.Chez l'homme.....	14
I.4. Partie IV : La reprotoxicité	14
I.4.1. Les mécanismes impliqués dans la reprotoxicité masculine.....	14
I.4.2. Les antioxydants et leur effet sur le stress oxydatif	16
Chapitre II : Matériels et méthode	15
II.1. Schéma représentant le protocole expérimental	19
II.2. Objectif	20
II.2.1. L'objectif de l'étude théorique	21
II.3. la nature des données.....	21
II.4. Les critères d'inclusions et d'exclusions des articles	21
II.4.1. Les critères d'inclusions	21
II.4.2. Les critères d'exclusions	22

II.5. Extraction et classification	22
Chapitre III : Résultats et discussion	22
III.1. lumière sur les résultats selon l'ensemble des articles	26
III.1.1. Nombre d'article	26
III.1.2. Les espèces étudiées	26
III.1.3. La dose de pesticide	26
III.1.4. La durée d'administration	27
III.1.5. La voie d'administration	28
III.2. Résultats par espèces	30
III.2.1. Les paramètres spermatiques	30
III.2.1.A. Rats	30
III.2.1.A.1. Poids testiculaires	30
III.2.1.A.2. Concentration des spermatozoïdes	30
III.2.1.A.3.vitalité des spermatozoïdes	31
III.2.1.A.4. Motilité des spermatozoïdes	31
III.2.1.A.5. morphologie des spermatozoïdes	32
III.2.1.B. Souris	32
III.2.1.B.1. Poids testiculaires	32
III.2.1.B.2. Concentration, motilité, vitalité, morphologie	32
III.2.1.C. Lapins	33
III.2.1.C.1. Concentration des spermatozoïdes	33
III.2.1.C.2. Vitalité des spermatozoïdes	34
III.2.1.C.3. Morphologie des spermatozoïdes	34
III.2.2. Bilan hormonale	36
III.2.2.A. Rats	36
III.2.2.B. Souris	37
III.2.3. Bilan biochimique	38
III.2.3.A. Rats	38
III.2.3.B. Souris	39
III.2.4. Le rôle améliorant des antioxydants pour atténuer les dommages provoqués par la deltaméthrine	43
III.2.4.A. Rats	43
III.2.4.A.1.Extrait de gingembre	43
III.2.4.A.2. Vitamine E/Sélénium	43
III.2.4.A.3. Curcuma	44
III.2.4.A.4. Vitamine E	44
III.2.4.B. Souris	45
III.2.4.B.1. Pélagonium graveolens	45
III.2.4.B.2. L'huile d'avoine	45
III.2.5. L'effet de la deltaméthrine sur les paramètres de la reproduction chez la progéniture	46
III.2.5.A. Rats.....	46
III.2.5.A.1. Variation du poids des organes reproducteurs	47
III.2.5.A.2. Les paramètres spermatiques	47
III.2.5.B. Souris	47
III.2.5.B.1. Variations du poids des organes reproducteurs	47
III.2.5.B.2. Les paramètres spermatiques	48
III.2.6. la génotoxicité par deltaméthrine	49
III.2.6.1. Les paramètres biochimiques	49

III.2.6.2. Le profil d'expression génique	49
III.2.7. L'histologie	52
III.2.7.A. Rats	52
III.2.7.A.1.les aberrations tissulaires	53
III.2.7. B Souris	53
III.2.7.B.1. Les aberrations tissulaires	53
III.2.7.B.2. les anomalies de sperme	55
Discussion générale	56
Chapitre IV : Conclusion et perspectives	58
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	60
Annexes	

Liste des tableaux

Tableau I: Historique de l'évolution des trois plus grandes familles de produits phytopharmaceutiques des années 1900 à nos jours	09
Tableau II: présentation des articles sélectionnés autour de l'effet de la deltaméthrine sur la reproduction	21
Tableau III : tableau représentatif des pourcentages des paramètres spermatiques des Rats exposés	33
Tableau IV : représentation des pourcentages de paramètres hormonaux (LH, FSH, Testostérone) chez des Rats exposés à la DEL	37
Tableau V: représentation des pourcentages des paramètres biochimiques (SOD, GPx , CAT,GST,GSH,LPO) des Rats exposés à la DEL	39
Tableau VI: tableau représentatif des pourcentages des paramètres biochimiques (SOD, GPx , CAT,GSH) des souris exposés à la DEL	39
Tableau VII: tableau représentant le poids testiculaire et paramètres spermatiques des Rats traités avec l'extrait de gingembre	43
Tableau VIII : tableau représentant le poids testiculaire et paramètres spermatiques des Rats traités avec Vitamine E / Sélénium	44
Tableau IX : tableau représentant le poids testiculaire et paramètres spermatiques des Rats traités au Curcuma	44
Tableau X : poids testiculaire et paramètres spermatiques des Rats traités à la vitamine E III.1.2. Les espèces étudiées	44
Tableau XI: Poids testiculaire et paramètres spermatiques des souris traitées avec Pélargonium graveolens	45
Tableau XII : Poids testiculaire et paramètres spermatiques des souris traitées avec l'Huile d'Avoine.....	45
Tableau XIII: tableau représentant les variations de poids des organes reproducteurs et poids corporel après expositions à la DEL chez les rats	47
Tableau XIV: tableau représentant les variations des paramètres spermatiques après exposition à la deltaméthrine chez les rats	47

Tableau XV: tableau représentatif des variations de poids des organes reproducteurs après expositions à la DEL chez les souris 48

Tableau XVI: tableau représentant une comparaison des paramètres spermatiques après exposition à la deltaméthrine chez la Souris 48

Tableau XVII: Effet de la deltaméthrine sur les aberrations chromosomiques dans les cellules de moelle osseuse chez le rat 49

Liste des figures

Figure 01: Représentation schématique d'un testicule et d'un tube séminifère, en coupe Transversale	03
Figure 02 : schéma représentant la régulation hormonale de la fonction reproductrice masculine.....	04
Figure 03 : Appareil génital masculin	05
Figure 04: anatomie d'une coupe testiculaire	06
Figure 05 : schémas représentant la structure histologique générale du testicule.....	07
Figure 06 : Classification des pesticides	10
Figure 07: formule chimique de deltaméthrine	11
Figure 08 : schéma adapté représentant les étapes de la métabolisme d'un pesticide	13
Figure 09 : schéma représentant du Protocole expérimental.....	19
Figure 10 : schéma représentant les critères de classification des différents articles collectés et leur distribution par espèce.....	23
Figure 11 : schéma représentant la méthode de recherche et de classification des articles ...	24

Figure 12 : pourcentages de la répétition des espèces utilisées dans l'étude.	26
Figure 13 : pourcentages des intervalles du poids testiculaire dans les différentes études citées sur les rats.....	27
Figure 14 : pourcentage des articles qui ont étudiés le paramètre de la concentration des spermatozoïdes	28
Figure 15 : pourcentages des intervalles du poids testiculaire dans les différentes études citées sur les rats.	30
Figure 16 : pourcentage des articles qui ont étudiés le paramètre de la concentration des spermatozoïdes chez le rat.....	31
Figure 17 : pourcentages des intervalles de la motilité spermatique dans les différentes études citées sur les rats.	32
Figure 18 : représentation graphique de la variation de concentration des spermatozoïdes des lapins témoins et exposés	33
Figure 19 : variation de pourcentage des spermatozoïdes mort entre les lapins témoins et exposée	34
Figure 20 : variation des valeurs des spermatozoïdes anormaux des lapins exposés à la DEL	34
Figure 21 :schéma représentant la relation entre la surproduction des radicaux libres, le stress oxydatif et les antioxydants , la production des ROS s'effectue par le métabolisme oxydatif dans la chaîne respiratoire mitochondriale ou par les peroxyosomes	42
Figure 22 : Analyse par PCR en temps réel de l'ARNm de GST, HSP et StAR dans les groupes étudiés (Contrôle/Del: Deltaméthrine)	50
Figure 23 : Photomicrographie d'une coupe transversale de testicule des rats	53

Figure 24 : Coupes testiculaires de souris témoins qui montrent une spermatogenèse normale.
..... 54

Figure 25: Spermatozoïdes de souris colorés à l'éosine 55

Liste des abréviations :

DEL : deltaméthrine

HDL : high-density lipoproteins.

LDL : low-density lipoproteins.

ADN : acide désoxyribonucléique.

FSH : Follicule-stimulating hormone.

LH : Luteinizing hormone.

SOD : superoxyde dismutase

GPx : Glutathione peroxidase.

GSH : Glutathione.

CAT : catalase.

GST : Glutathione S-transferases.

LPO : peroxydation des lipides.

TOC : capacity total oxidant

LDH : lactate dehydrogenase.

PARP : Poly (ADP-ribose) polymerase.

HSP : Heat shock proteins.

StAR : Steroidogenic acute regulatory protein.

ARNm : acide ribonucléique messenger.

PCR : Polymerase Chain Reaction.

ROS : reactive oxygen species.

GnRH : Gonadotropin-releasing hormone

NAD : Nicotinamide adenine dinucleotide.

ATP : Adenosine triphosphate.

Glossaire :

Agoniste : C'est un médicament qui, après sa liaison à un récepteur spécifique, provoque un effet comparable à celui du médiateur naturel (on parle aussi d'effet mimétique). **(Réginald.R, 2015)**

Antagoniste : C'est un médicament qui se lie à un récepteur spécifique sans provoquer d'effet mais qui peut ainsi bloquer l'action du médiateur endogène en s'opposant à la liaison du médiateur à son récepteur. **(Réginald.R, 2015).**

Aberration chromosomique : En principe, les aberrations chromosomiques constitutionnelles peuvent exister suite à des erreurs pendant la division préméiotique des cellules germinales, ou pendant la méiose ou précocement pendant la mitose post-zygotique **(Dominique. S, 2001)**

Clastogène : un effet clastogène lorsqu'il cause des anomalies de structure, résultats des cassures des chromosomes, suivies de recollements normaux ou anormaux. D'ailleurs, le mot clastogène dérive du grec et signifie « causer des fragments, des cassures ». **(Thi Cam Van PHAM, 2011).**

Cytoprotecteur : Relatif à la cytoprotection, génération par l'organisme de cellules protectrices contre des agents nocifs. **(Jean-Charles. C ,2015)**

Cytotoxiques : les cytotoxiques sont des médicaments utilisés en thérapies anticancéreuses, rhumatologiques et immunologiques et en néphrologie, dermatologie, gynécologie. Les cytotoxiques n'agissent pas uniquement sur le métabolisme des cellules tumorales mais ils influencent aussi celui des cellules saines. Divers cytotoxiques ont un effet mutagène, tératogène et cancérogène. **(Jean-Charles. C ,2015)**

Cytogénétique : a pour objet l'étude de la structure et du fonctionnement normal et pathologique des chromosomes (condensation, recombinaison, réparation, ségrégation,

transmission) et de la chromatine (organisation et rôle dans la régulation de l'expression des gènes). (**L'Association des Cytogénéticiens de Langue Française, 2014**)

Epigénétique : Ensemble des modifications, transmissibles d'une génération à l'autre, de l'expression des gènes, sans altération des séquences nucléotidiques. (**Simon .G ,2017**)

Mutagénétique : Relatif à la mutagenèse, agent susceptible de provoquer des mutations de l'ADN (étape initiale de la cancérogenèse) à condition que cette mutation porte sur des gènes impliqués dans le processus de cancérogenèse. Les agents dits cancérogènes directs sont également mutagènes. (**FICHE DE DONNÉES DE SÉCURITÉ, 2015**).

paracrine : neurotransmetteur ou neuromédiateurs le médiateur agit à courte distance en diffusant vers sa cible, c'est une substance paracrine. (**Rene. L , Encyclopædia Universalis**).

Xénobiotiques : Le terme *xénobiotique* désigne une «substance étrangère», c'est-à-dire extérieure à l'organisme, par opposition aux composants endogènes. Les xénobiotiques comprennent les médicaments, les produits chimiques industriels, les poisons naturels et les polluants environnementaux. (**Bo Holmberg ,2014**)

Introduction

Les pesticides regroupent plus d'un millier de substances actives ayant comme caractéristique principale de lutter contre des organismes considérés comme nuisibles (animaux, végétaux, champignons) et sont utilisés principalement en milieu agricole. L'exposition aux pesticides peut se produire directement dans le cadre de leur fabrication ou de leurs utilisations professionnelles ou domestiques, mais aussi indirectement par l'air et l'alimentation (**Isabelle Baldi et al 2019**).

L'Algérie est classée parmi les pays qui utilisent de très grande quantité de pesticide, dont l'association algérienne pour la protection de l'environnement tire la sonnette d'alarme « l'Algérie est un grand consommateur de pesticides : 30000 tonnes sont épandues chaque années (**chiali, 2013**).

Les pesticides peuvent également avoir des impacts sur la santé humaine, en nous exposant de manière chronique à de nombreuses substances au cours de notre vie.

En effet, un nombre grandissant d'études établit des liens entre l'exposition aux pesticides et certaines maladies chez l'humain et plus précisément le secteur de la reproduction.

Afin d'évaluer ce points et de montrer l'impact d'une exposition à un pesticide sur la reproduction masculine, un pesticide très utilisé en Algérie a été choisi dans la présente étude (la deltaméthrine).

Pour atteindre cet objectif, nous avons analysé 21 articles, en évaluant l'effet de l'exposition à la deltaméthrine sur les paramètres de la reproduction masculine chez les rongeurs.

Synthèse bibliographique

Synthèse bibliographique

Synthèse bibliographique

I.1. Partie I : la reproduction

I.1.1. Généralités sur la reproduction

La vie des êtres vivants présente plusieurs aspects parmi lesquels la reproduction.

La reproduction est une fonction par laquelle les différentes espèces se perpétuent en se multipliant. La reproduction sexuée est celle qui fait intervenir les gamètes.

L'union d'un gamète mâle (spermatozoïde) et d'un gamète femelle (ovule) est la fécondation. Elle donne naissance à un œuf (zygote) qui est le point de départ d'un nouvel individu.

La reproduction est un processus biologique qui permet la production de nouveaux organismes d'une espèce à partir d'individus préexistants de cette espèce. C'est une des grandes fonctions partagées par tous les organismes vivants, assurant, selon une vision finaliste, la continuité de l'espèce qui, sans reproduction, meurt et s'éteint, mais la survie de l'espèce est un concept scientifique obsolète (**Poncelet C., 2011**).

La reproduction peut-être couplée à un système de dispersion dans l'espace. Il s'agit de systèmes permettant de coloniser de nouveaux biotopes, et d'augmenter les chances de survie des espèces.

Le système endocrinien contrôle et régule de nombreuses fonctions physiologiques et notamment, le développement sexuel et la reproduction.

Les perturbateurs endocriniens peuvent avoir un effet agoniste, en mimant l'action de certaines hormones en produisant des effets délétère pour le bon fonctionnement de la reproduction (**Charline W., 2016**).

I.1.2. La physiologie de la reproduction

I.1.2.A. Spermatogénèse

La spermatogénèse désigne l'ensemble des divisions et des différenciations cellulaires qui conduisent, à partir d'une cellule-souche, à la production des spermatozoïdes.

Synthèse bibliographique

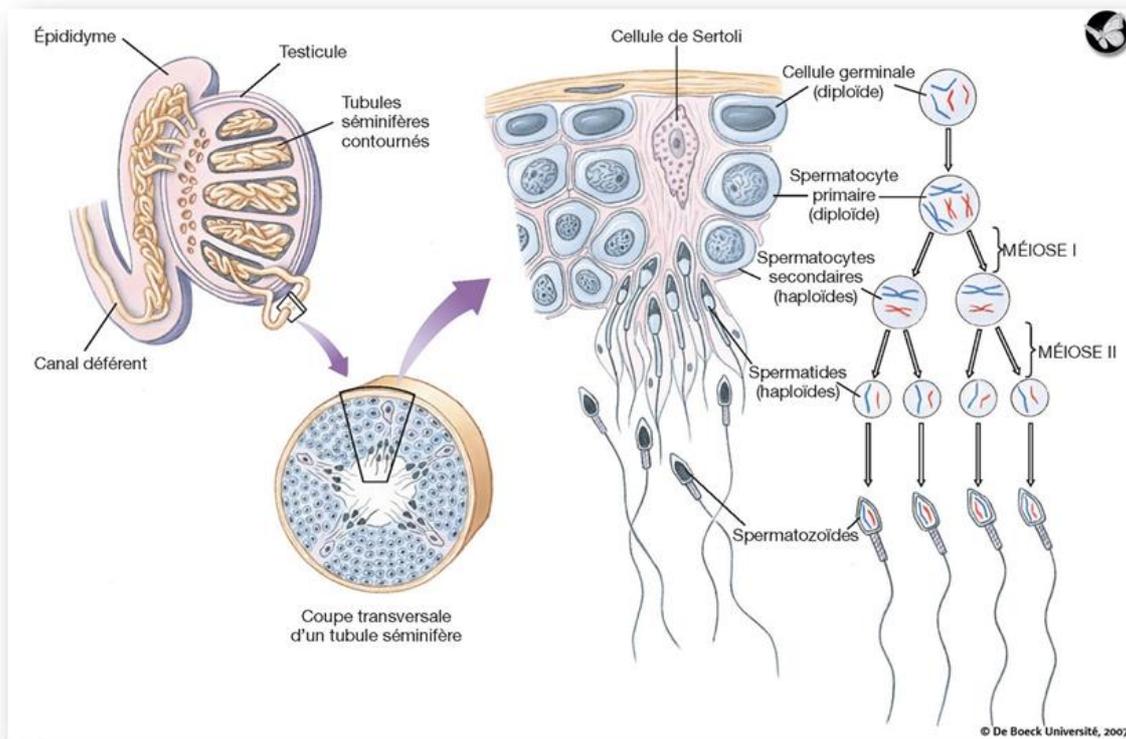


Figure 01: Représentation schématique d'un testicule et d'un tube séminifère, en coupe Transversale (De Boeck Université, 2007)

Ce processus se produit dans la membrane basale des tubes séminifères des testicules. L'ensemble du processus peut-être subdivisé en quatre étapes.

- ✓ **La première étape :** est la mitose des spermatogonies, cela produit des spermatocytes primaires.
- ✓ **La deuxième étape :** la méiose 1, dans laquelle les spermatocytes secondaires sont produits à partir des spermatocytes primaires.
- ✓ **La troisième étape :** la méiose 2 d'où la spermatogenèse, donne naissance aux spermatoïdes.
- ✓ **Le quatrième stade :** la spermiogenèse est la production des spermatozoïdes mobiles (O'donnell., 2014).

Synthèse bibliographique

I.1.2.B. Régulation hormonale

La reproduction est régulée par un système hormonal complexe dans lequel l'hypothalamus et l'hypophyse ont un rôle essentiel. L'élaboration et la maturation des spermatozoïdes sont sous la dépendance étroite des hormones gonadotropes et des androgènes (**Thierry-Gidenne., 2015**).

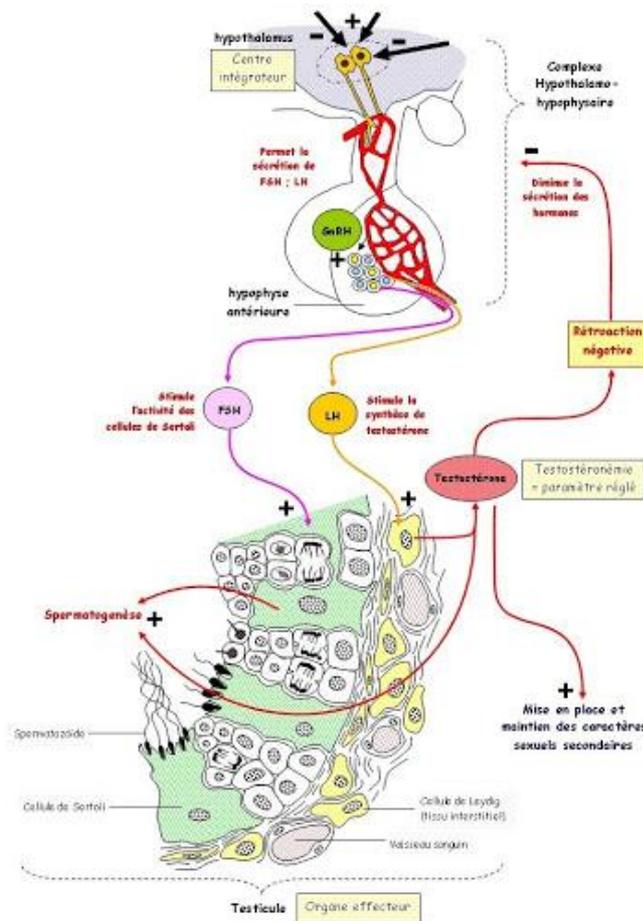


Figure 02 : schéma représentant la régulation hormonale de la fonction reproductrice masculine. (**Sébastien Vigier., 2010**)

Le fonctionnement gonadique est sous la dépendance d'une gonadolibérine la GnRH, La sécrétion du GnRH est pulsatile et se fait dans le système veineux porte hypothalamo-hypophysaire (**Thibault et Levasseur., 2001**).

La GnRH est sécrétée de façon pulsatile, elle se fixe sur des récepteurs localisés sur les cellules gonadotropes de l'antéhypophyse.

Synthèse bibliographique

Cette fixation active le système phosphokinase C et stimule la synthèse et la sécrétion par les cellules gonadotropes des deux gonadotrophines : FSH et ISCH, équivalent de LH (Thibault et Levasseur., 2001).

Elle exerce son action en fixant sur des récepteurs situés sur la cellule de Leydig, ou elle stimule, par l'intermédiaire de l'adénylcyclase, la biosynthèse de la testostérone, essentiellement en favorisant le transport du cholestérol vers la membrane interne de la mitochondrie, La FSH n'a de récepteurs que sur la cellule de sertoli, dont elle stimule l'ensemble des sécrétions et elle agit directement sur les cellules germinales, dont elle active la multiplication (Thibault et Levasseur., 2001).

I.1.3. Rappels anatomiques

I.1.3.A L'appareil génital masculin

Il assure la production des spermatozoïdes, leur transport, nutrition et stockage dans les voies génitales masculines, ainsi que leur expulsion dans les voies génitales féminines lors du coït (HAMAMAH S., 1997).

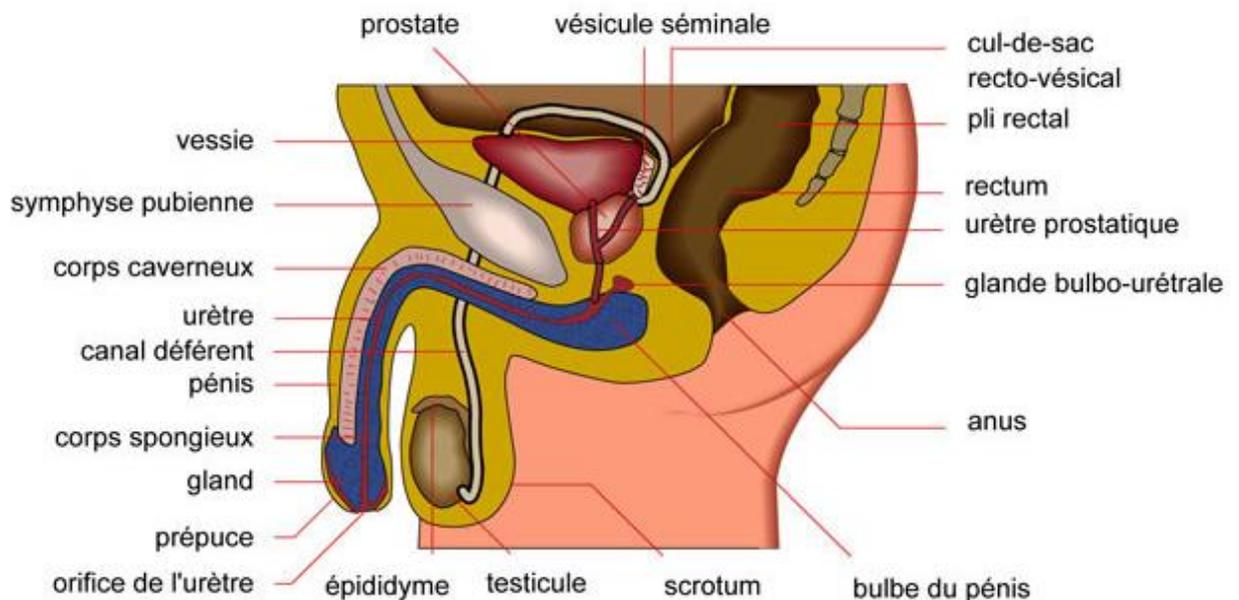


Figure 03 : Appareil génital masculin. (HAMAMAH S., 1997)

Synthèse bibliographique

I.1.3.B Les testicules

I.1.3.B.1 Morphologie (2-3)

Ce sont des organes pairs ovoïdes de 5 cm de long sur 3 cm de large et 2,5 cm d'épaisseur ; chaque testicule est logé dans une poche revêtue de peau, le scrotum. Il est coiffé par l'épididyme, est suspendu dans le sac scrotal par le cordon spermatique qui contient le canal déférent, des vaisseaux sanguins et lymphatiques, et des fibres nerveuses. Il est fixé à la base du scrotum par le ligament scrotal (JP.Dadoune., 1991)

I.1.3.B.2. Histologie

Le testicule est entouré d'une capsule conjonctive séreuse épaisse et résistante, l'albuginée, qui lui donne sa couleur blanche in vivo ; cette capsule s'épaissit encore au niveau de la coiffe épидидymaire et s'enfonce à l'intérieur du testicule pour former un cône fibreux, le corps d'Highmore, parcouru par un réseau de canalicules, le rete testis ; du corps de Highmore partent des cloisons conjonctives radiaires, les septa testis, délimitant 200 à 300 lobules testiculaires ; chaque lobule testiculaire contient 2 à 4 tubes séminifères débouchant dans le rete testis par de courts segments rectilignes, les tubes droits (G.Tobelem ., 1983)

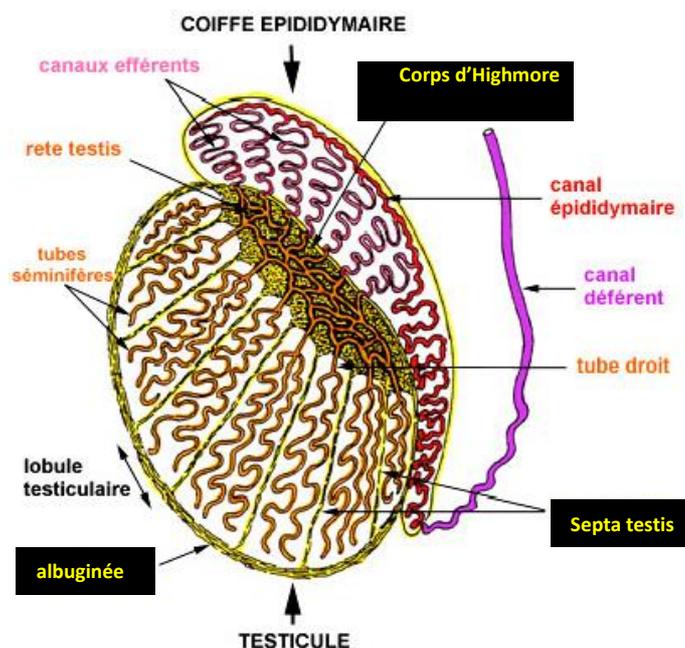


Figure 04 : anatomie d'une coupe testiculaire (G.Tobelem ., 1983).

Synthèse bibliographique

Le tube séminifère est limité par une gaine tubulaire mince, entre les tubes, un tissu conjonctif lâche contient des cellules endocrines isolées ou en petits îlots situés à proximité des capillaires, les cellules de Leydig. La paroi du tube séminifère est formée d'un épithélium stratifié comprenant deux types de cellules : les cellules de la lignée germinale disposées sur 4 à 8 couches et les cellules de Sertoli.

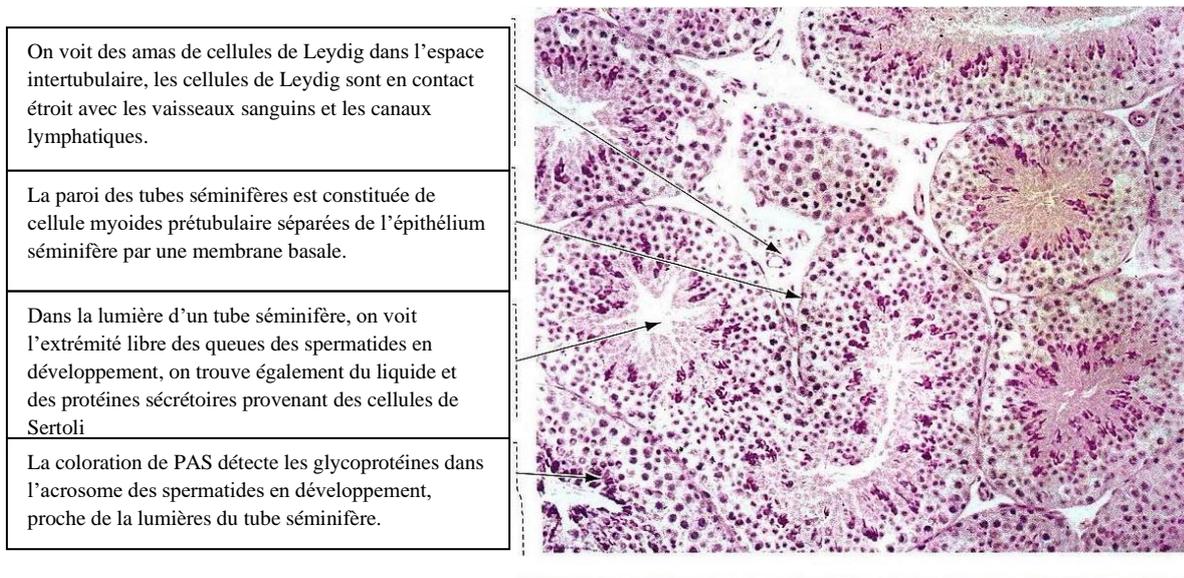


Figure 05: schéma représentant la structure histologique générale du testicule. (Kierszenbaum, 2006)

I.2. Partie II : le pesticide

I.2.1. Définition de Pesticide

Le terme pesticide est une appellation générique couvrant toutes les substances (Molécules) ou produits (formulations) qui éliminent les organismes nuisibles, qu'ils soient utilisés dans le secteur agricole ou dans d'autres applications (ACTA., 2005).

Le terme pesticide comme additifs ajouté intentionnellement par l'homme pour améliorer la qualité de son environnement, et de ses plantes.

Un pesticide peut-être utilisé contre toute forme de vie terrestre et aquatique, plante, animale ou microorganisme, considéré comme étant un organisme nuisible. Cependant, en général, il

Synthèse bibliographique

peut-être défini comme une substance qui exerce une action toxique sur les ravageurs (George Ware., 2004).

I.2.2. Histoire des pesticides

Depuis plusieurs siècles la production agricole ainsi que la productivité par actif agricole et par heure de travail a augmentée plus fortement que le travail industriel.

Ci-dessous un tableau qui résume l'Historique de l'évolution des trois plus grandes familles de produits phytopharmaceutiques des années 1900 à nos jours.

Tableau I : Historique de l'évolution des trois plus grandes familles de produits phytopharmaceutiques des années 1900 à nos jours. **Source** : Sénat.

Evolution des produits			
	herbicides	Fongicides	Insecticides
Avant 1900	Sulfate de cuivre Sulfate de fer	Soufre Sels de cuivre	Nicotine
1900-1920	Acide sulfurique		
1920-1940	Colorants nitrés		
1940-1950	Phytohormones		Organo-chlorés Organo-phosphorés
1950-1960	Triazines, Urées substituées Carbamates	Dithiocarbamates Phtalimides	Carbamates
1960-1970	Dipyridyles, Toluidines...	Benzimidazoles	
1970-1980	Amino-phosphonates Propionates...	Triazoles Dicarboximides Amides, Phosphites Morholines	Pyréthroïdes Benzoyl-urées (régulateurs de croissance)
1980-1990	Sulfonyl urées...		
1990-2000		Phénylpyrroles Strobilurines	Néonicotinoïdes

I.2.3. Classification des pesticides

Les pesticides disponibles aujourd'hui sur le marché sont caractérisés par une telle variété de structure chimique, de groupes fonctionnels et d'activité que leur classification est complexe. D'une manière générale, ils peuvent être classés en fonction de la nature de l'espèce à combattre mais aussi en fonction de la nature chimique de la principale substance active qui les compose.

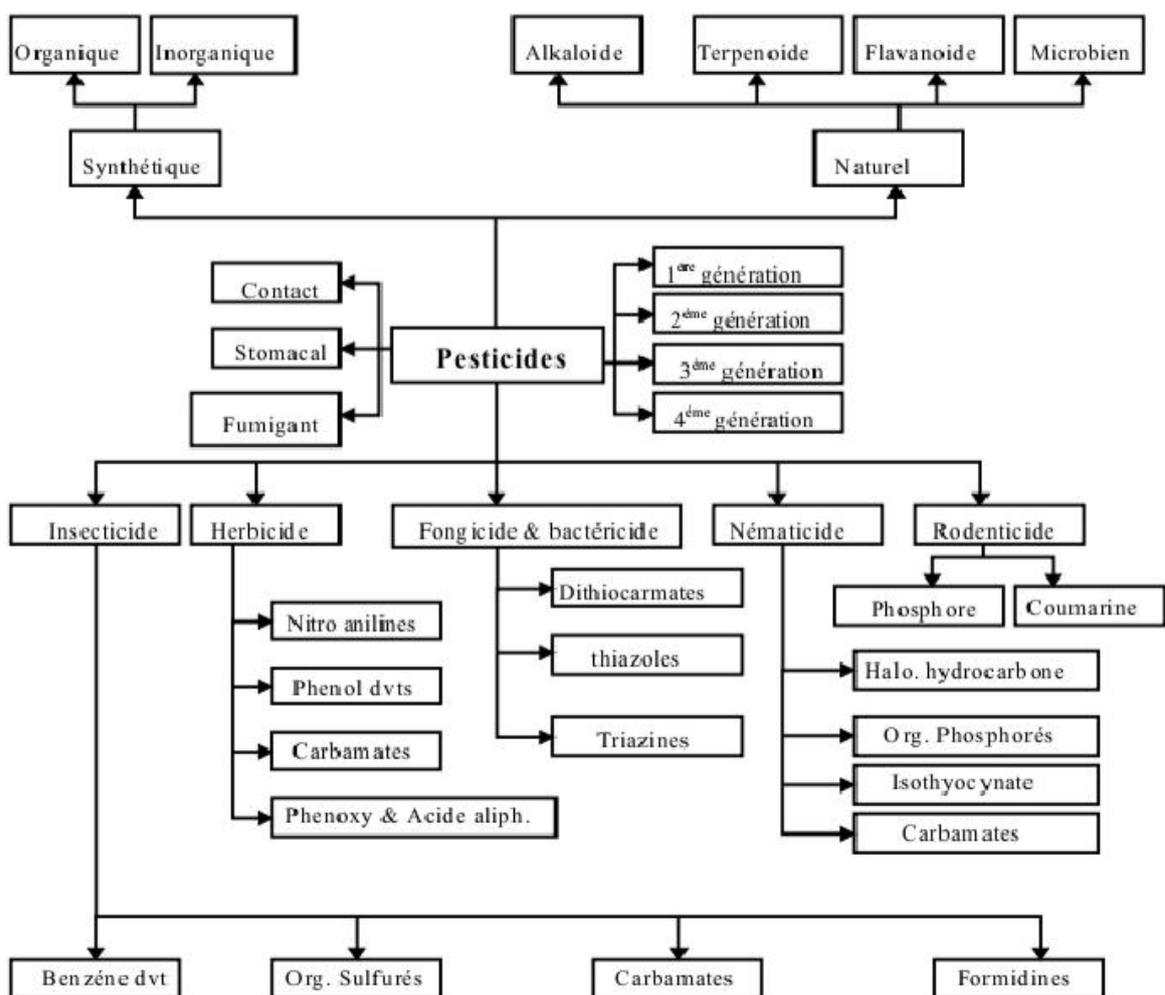


Figure 06 : Classification des pesticides (Nollet Hamire et Singh Rathore., 2010).

Synthèse bibliographique

I.2.4. Effet de pesticide sur la reproduction

Bien qu'une telle démonstration ne puisse être facilement faite chez l'humain, plusieurs études animales indiquent que certains pesticides pourraient produire des effets sur la reproduction et/ou sur le développement.

Parmi les effets possibles, nous pouvons noter les anomalies du développement embryonnaire qui incluent les lésions structurales (malformations) et les lésions fonctionnels (retard de croissance et de développement).

L'avortement spontané, la prématurité, la diminution de la fertilité, l'infertilité, la baisse de libido et la diminution de la production et de la mobilité des spermatozoïdes font partie des effets non tératogène potentiels (Samuel et Saint-Laurent., 2010)

I.3. Partie III : Matière active : Deltaméthrine

I.3.1. Formule chimique (C₁₂H₁₉Br₂No₃)

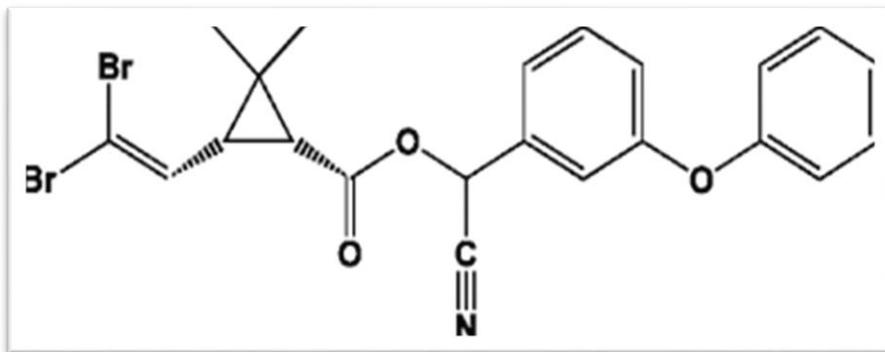


Figure 07: formule chimique de deltaméthrine (C. Bavoux et al.,2007)

I.3.2.Définition

(S) - α -cyano-3-phénoxybenzyl- (1R) -cis-3- (2,2-dibromovinyl) -2,2-le carboxylate de diméthylcyclopropane composé de 12 molécules de carbone, 19 molécules d'hydrogène, 2 molécules de brome et 3 molécules de monoxyde d'azote est un pyréthroïde synthétique de type II utilisé comme insecticides et acaricides dans le monde (Anadón et al., 2013 ; Anadon et al., 2009). C'est un des insecticides les plus puissants connus et largement utilisé pour lutter contre un large éventail d'ectoparasites (p. ex. poux, mouches et tiques) pour

Synthèse bibliographique

protéger les cultures, les fruits, les légumes et les poissons contre les ravageurs et parasites dans les industries des animaux terrestres et aquacoles (**Abdelkhalek et al., 2015; Chandra et al., 2013; Guardiola et al., 2014; Suwanchaichinda et al., 2005; Werner., 2008**).

Les pyréthroïdes synthétiques ont une puissance insecticide élevée et une faible toxicité pour les oiseaux et les mammifères (**Bradbury et Coats., 1989; Chargui et al., 2012; Wang et al., 2016**).

Depuis la mise en œuvre des restrictions de vente d'insecticides organophosphorés (OP), l'utilisation des pyréthroïdes a considérablement augmenté et ils sont devenus le choix préféré dans de nombreux au cours des deux dernières décennies (**Kumar et al., 2016; Nieradko-Iwanicka et Borzecki., 2015**). Dans les pays européens, comme la Pologne, la consommation de pyréthroïdes a doublé entre 2005 et 2010; il dépassait 87 000 kg par rapport à d'autres substances actives (**Nieradko-Iwanicka et Borzecki., 2015**).

I.3.3. Toxicocinétique - Métabolisme

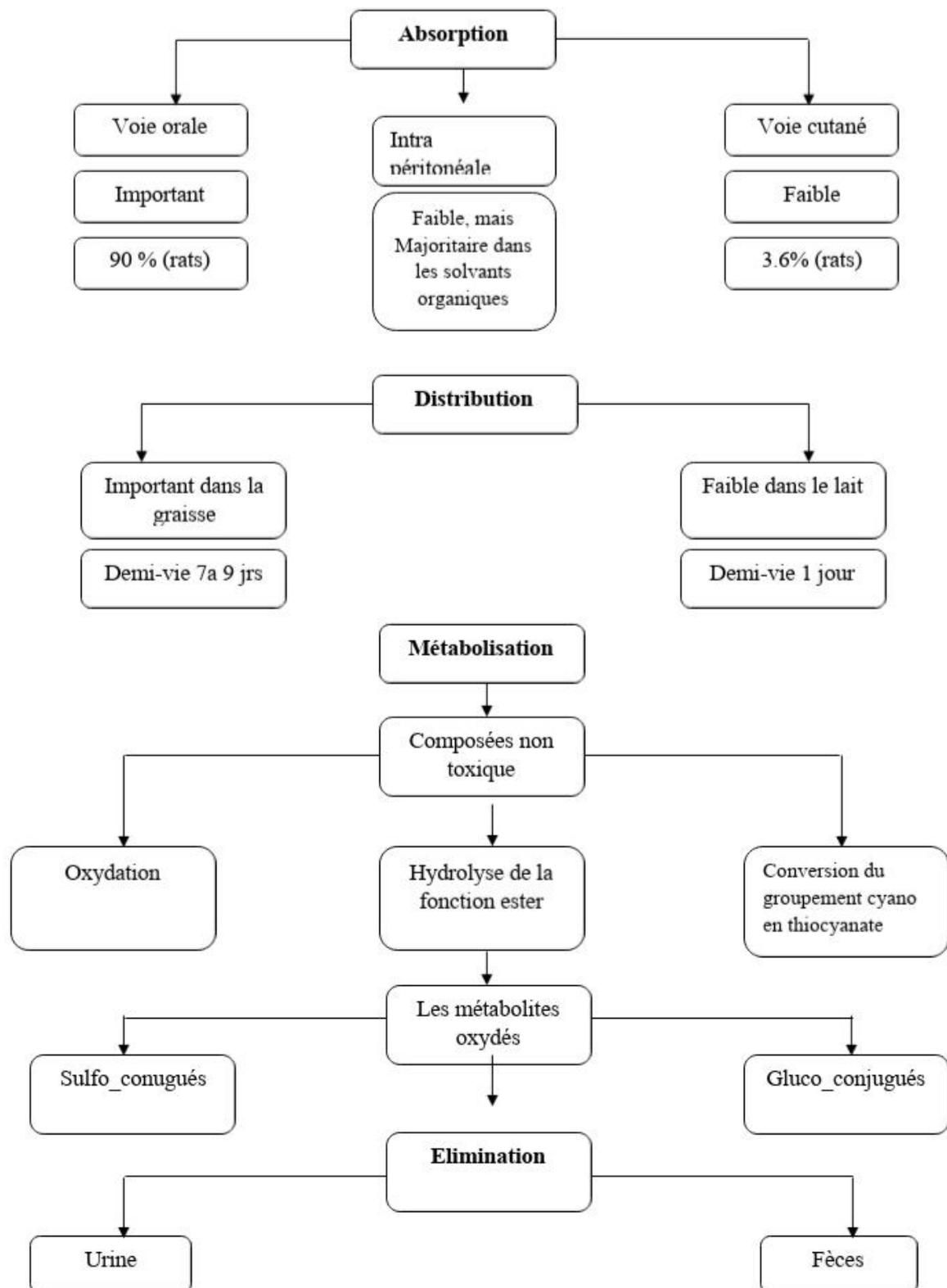
La deltaméthrine est une molécule lipophile, peu soluble dans l'eau, qui peut-être absorbée par les différentes voies d'exposition.

Elle est éliminée dans les urines et les fèces sous forme de métabolites résultant de son hydrolyse et de son oxydation dans l'organisme.

I.3.3.1. Chez l'animal

Le métabolisme de la deltaméthrine passe par 4 grandes étapes : absorption, distribution, métabolisation, et élimination, le schéma suivant résume le chemin d'un pesticide de l'absorption à l'élimination.

Synthèse bibliographique



Synthèse bibliographique

Figure 08: schéma adapté représentant les étapes de la métabolisme d'un pesticide (C. Bavoux *et al.*, 2007).

I.3.3.2. Chez l'homme

La deltaméthrine est absorbée par voie digestive et principalement par voie cutanée et respiratoire (sous forme de poussière ou sous forme diluée dans des dissolvants) lors d'exposition professionnelle.

Elle est rapidement métabolisée au niveau hépatique avec formation d'acide 3-phénoxybenzoïque (3-PBA), d'acide décamétrique (ou acide *cis*-3-(2,2-dibromovinyl)-2,2-diméthylcyclopropane-1-carboxylique ou *cis*-Br₂CA).

L'élimination urinaire représente entre 51 et 59 % de la dose absorbée, l'élimination fécale de 10 à 26 %. La deltaméthrine peut être éliminée soit sous forme de 3-PBA, de *cis*-Br₂CA, soit sous forme inchangée.

La demi-vie d'élimination varie entre 10 et 13,5 heures (C. Bavoux *et al.*, 2007).

I.4. Partie IV : La reprotoxicité

Le développement de l'appareil reproducteur des mammifères est un processus étroitement réglementé qui peut-être perturbés suite à une exposition à des médicaments, des substances toxiques (pesticides), des perturbations endocriniennes, produits chimiques (EDC) ou autres composés via des altérations de l'expression des gènes et des protéines ou régulation épigénétique.

En effet, les impacts de l'exposition au certains toxiques sur le développement ne peuvent être pleinement réalisés qu'à la puberté ou à l'âge adulte, d'où l'appareil reproducteur devient sexuellement mature et une fonctionnalité altérée se manifeste (Kim Boekelheide *et al.*, 2012).

I.4.1. Les mécanismes impliqués dans la reprotoxicité masculine

Après exposition, le toxique est absorbé et distribué dans les organes cibles où il exerce ses effets indésirables. Les xénobiotiques peuvent avoir une toxicité directe sur l'organe reproducteur ou peuvent interrompre la reproduction indirectement.

Synthèse bibliographique

Le toxique, interagit avec les composants cellulaires ou subcellulaires et perturbe les événements normaux nécessaires à la fonction reproductrice (**Foley., 2001**).

Les mécanismes reprotoxiques masculins sont complexes et impliquent divers facteurs, les différences entre espèces, la période critique du développement de la reproduction (**Wangikar et al., 2011**).

Des barrières spécialisées sont présentes dans les testicules qui limitent l'accès des reprotoxiques hydrosolubles aux cellules de la spermatogénèse (**figure 06**).

Les cellules de Sertoli étroitement liées qui supportent les cellules de la spermatogénèse dans le testicule.

Bien que le transfert de médicaments hydrophiles à travers ces barrières soit limité, Ils sont inefficaces contre les médicaments lipophiles. Les substances reprotoxiques à action directe peuvent endommager le système reproducteur en raison de la similitude structurelle avec des composés endogènes tels que les hormones et les vitamines ou en raison de la réactivité chimique.

La similitude structurelle de ces médicaments avec des molécules biologiquement importantes telles que les hormones permettent un accès facile aux sites cible et induit en erreur les processus biologiques normaux.

Les xénobiotiques de cette catégorie sont soit des agonistes, soit des antagonistes des hormones endogènes (**Wangikar et al., 2011**).

La spermatogénèse repose sur un support coordonné et des interactions des cellules germinales, des cellules de Sertoli, des cellules de Leydig, des cellules péritubulaires, des macrophages interstitiels et des vaisseaux sanguins. Le processus global est régulé par l'axe endocrinien hypothalamus-hypophyse-testiculaire et des facteurs locaux tels que le contrôle de la paracrine et de l'autocrine interviennent également dans la régulation de ces processus (**Creasy., 2001**).

Il existe quatre principaux sites cibles cellulaires pour la toxicité dans les testicules : Les cellules de Sertoli, les cellules de Leydig, les cellules germinales et les cellules endothéliales vasculaires. (**Wangikar et al., 2011**).

Synthèse bibliographique

I.4.2. Les antioxydants et leur effet sur le stress oxydatif

Un antioxydant est un agent qui empêche ou ralentit l'oxydation en neutralisant des radicaux libre (**Bjelakovic G., 2012**).

Dans l'organisme, la respiration cellulaire génère des espèces réactive des l'oxygène qui peuvent être à l' origine des radicaux libre.

Les radicaux libre en excès sont responsables de dommage cellulaire, notamment sur l'ADN, et peuvent favoriser des maladies. À l'inverse, les antioxydants luttent contre le stress oxydatif responsable du vieillissement cellulaire, ils auraient donc un effet anti-âge (**Joel pincemail., 2002**).

Le gingembre :

Le gingembre est une espèce de plantes originaire d'Inde, du genre Zingiber et de la famille des Zingiberaceae dont on utilise le rhizome en cuisine et en médecine traditionnelle.

Le gingembre, contient plus d'une quarantaine de composés antioxydants appartenant aussi bien à la classe des polyphénols (gingérols, shogaols) qu'à celle des sesquiterpènes, est ainsi une plante très prisée pour lutter contre le vieillissement prématuré de l'organisme.

Ces mêmes composés inhibent également l'oxyde nitrique (NO) et bloquent l'action de l'eau oxygénée (H₂O₂), deux espèces réactives de l'oxygène majeures (**Arshad H.,2014**).

Le curcuma :

Le curcuma (*Curcuma longa*) est une plante herbacée rhizomateuse vivace du genre *Curcuma* de la famille des Zingibéracées originaire du sud ou sud-est asiatique. De ses rhizomes réduits en poudre est extraite l'épice homonyme.(**P. N. Ravindran. , 2007**)

L'effet de la curcumine sur la peroxydation lipidique a été étudié par plusieurs

Synthèse bibliographique

auteurs et sur des modèles variés. La curcumine est un bon antioxydant et inhibe la peroxydation lipidique qui joue un rôle important dans l'inflammation, les maladies cardiovasculaires et le cancer.

L'activité antioxydante de la curcumine est médiée par des enzymes antioxydantes telles que le superoxyde dismutase, la catalase et la glutathion peroxydase. **(AGGARWAL BB., 2008)**

Pélargoniums :

Pélargonium graveolens est une plante vivace, de 40 à 50 cm de haut, plein de suc en début de végétation, puis ligneux à écorce brun clair. Le genre Pélargonium compte plus de 200 espèces dont plusieurs dizaines sont odorantes, le Pélargonium graveolens a des feuilles persistantes, rondes à marges festonnées. Ses fleurs roses, à cinq pétales sont souvent veinées d'une coloration plus foncée **(Bossier et al., 1987)**.

La vitamine E :

La vitamine E, particulièrement l- α -tocophérol, est un antioxydant liposoluble. De ce fait, elle est capable d'empêcher ou d'arrêter la propagation de la peroxydation lipidique. Elle réagit directement avec les ROS dérivés des PUFA ou d'autres molécules radicalaires et devient elle-même une espèce radicalaire α -Toc. avant d'être de nouveau réduite de manière non-enzymatique par les caroténoïdes par exemple. La vitamine E est produite dans les chloroplastes des plantes, en revanche les animaux doivent la trouver dans leur alimentation.

Sa concentration est assez faible dans les membranes dans la mesure où elle est continuellement recyclée en sa forme réduite **(Jean-Philippe., 2012)**

Chapitre II : Matériel et méthodes

II.1. Protocole expérimental

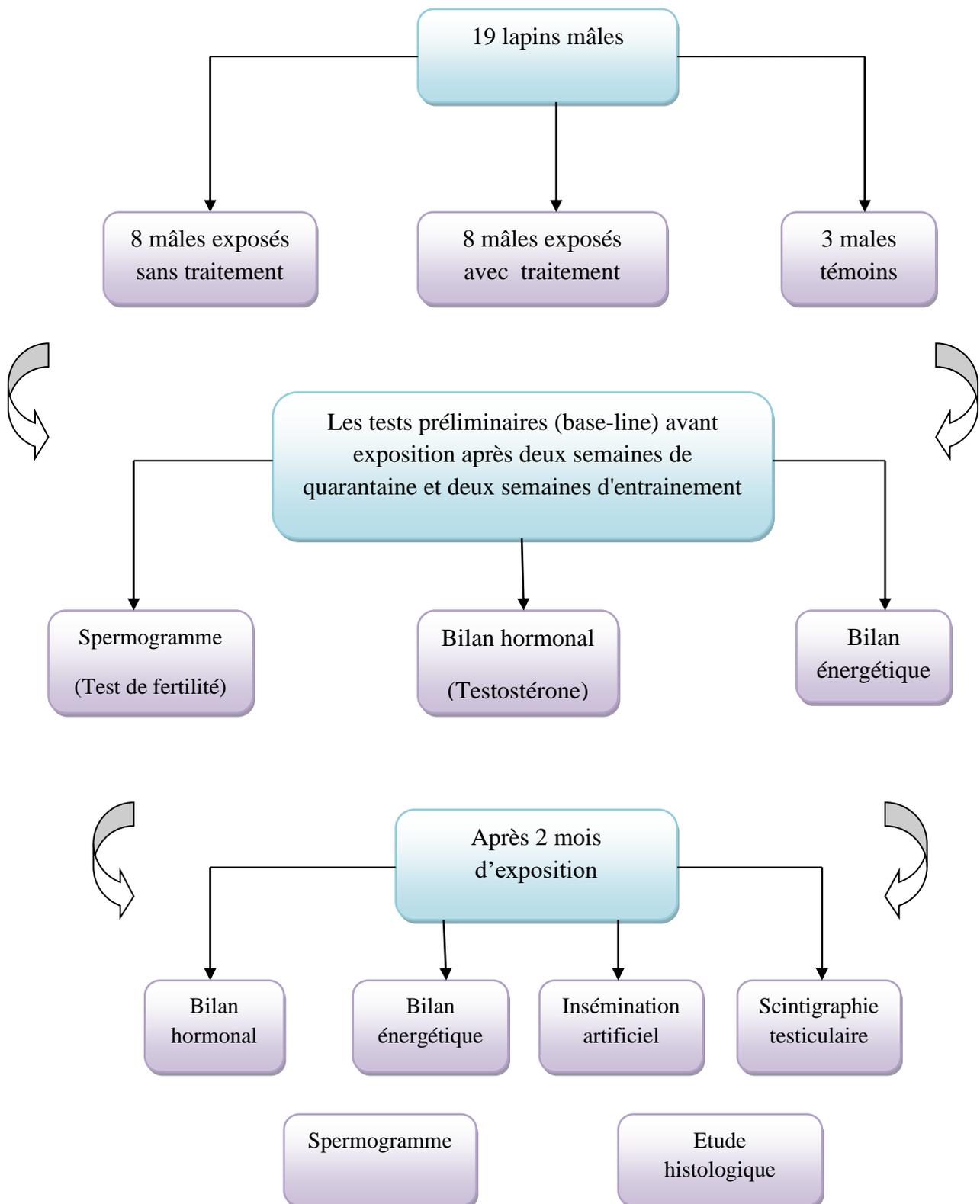


Figure 09: schéma représentant du Protocole expérimental.

Matériel et méthodes

II.2. Objectif

L'objectif de ce travail est comme suit :

- Etude de l'effet des pesticides sur la fertilité des lapins mâles de souche synthétique à travers l'évaluation quantitative et qualitative de la production spermatique et le dosage de l'androgène testiculaire (testostérone).
- étudier l'effet de la vitamine E sur le plan préventif.

La partie expérimentale s'étale sur une période de 12 semaines ; elle comporte une période d'adaptation et d'entraînement des lapins qui durent 4 semaines pour préparer les mâles à la récolte spermatique et une période expérimentale d'exposition au pesticide durant 8 semaines.

L'expérimentation est effectuée au niveau de la station expérimentale de l'université de BLIDA 1.

Les lapins utilisés dans cette étude appartiennent à la souche synthétique Californien, ils proviennent d'une exploitation canicule privé située à Draria.

Pour atteindre nos objectifs 19 mâles reparties en 3 lots : un lot témoin (3lapins), un lot exposé a la DEL (08 lapins) et un 3ème lot exposé à la DEL auquel nous avons administré de la vitamine E.

Des tests de bases ont été commencés, dans le laboratoire LBRA institue de vétérinaire à l'USDB, afin d'évaluer, de manière préliminaire, quelques paramètres spermatiques tels que la concentration en spermatozoïdes avec la cellule de THOMAS, la motilité, la vitalité et la morphologie en utilisant la coloration éosine/nigrosine.

Les prélèvements sanguin ont été prévus pour le bilan biochimique (glycémie, triglycéride, cholestérol, HDL/LDL) au niveau de l'hôpital de MEFTAH ; et le bilan hormonale (testostérone) au niveau de laboratoire de Mr.BENHELLAL.

Mais vu l'apparition de la pandémie du covid19 notre travail à été interrompu et nous avons décidé de continuer sur la même problématique mais d'un point de vue théorique, en se basant sur l'étude de différents articles scientifiques.

Matériel et méthodes

II.2.1. L'objectif de l'étude théorique

Pour avoir un aperçu sur l'effet de l'exposition chronique à la deltaméthrine (insecticide largement utilisé en agriculture) sur la fertilité masculine, nous avons suivi une analyse réalisée sur 21 articles traités théoriquement.

II.3. La nature des données :

Les publications traitant l'effet de la deltaméthrine sur la reproduction ont été sélectionnées selon les informations citées dans le tableau ci-dessous.

Tableau II : présentation des articles sélectionnés autour de l'effet de la deltaméthrine sur la reproduction.

Cites de téléchargement	Mots clés	Langues utilisées	Année d'articles	Nombre d'articles	
				Inclus : 21	Éliminé : 13
-Google scholars - NCBI - Pub Med	-la reprotoxicité par la deltaméthrine. - l'effet toxique de la deltaméthrine sur les paramètres de la reproduction. -deltamethrin induced a reprotoxicity in rats male. - effet de la DEL sur la reproduction masculine	- anglais	Entre 1988 et 2018	34articles	

II.4. Les critères d'inclusions et d'exclusions des articles

Nous avons traité dans notre étude l'effet de l'utilisation de pesticide DELTAMETHRINE et son impact sur les paramètres de la reproduction masculine, pour atteindre cet objectif nous avons restreint le choix des articles selon les critères suivants.

II.4.1. Les critères d'inclusions

- Le lien avec la reproduction : Le premier critère c'est le lien avec la reproduction, nous avons ciblé les articles qui traitent le lien avec l'exposition à cet insecticide et la reproduction masculine.

Matériel et méthodes

- L'espèce : Les articles qui ont étudié l'effet du pesticide sur les mammifères (rats, souris, lapins).
- L'effet chronique : l'expérimentation avec une durée d'exposition supérieure à 21 jours pour cibler l'effet chronique ou sub-chronique du pesticide.
- Etude in vivo : les expériences doivent être effectuées in vivo.
- Pour élargir notre étude nous avons inclus les articles qui traitent le côté moléculaire les aberrations chromosomiques et la fragmentation d'ADN (la génotoxicité).
- La progéniture : les articles qui ont étudié l'effet sur les progénitures pour voir l'effet tératogène du deltaméthrine.
- Les antioxydants : les articles qui s'intéressent au rôle amélioratif des antioxydants à titre préventif.

II.4.2. Les critères d'exclusions :

Ils sont basés sur tous qui ne convient pas à notre thématique ou objectif du travail.

- Comme les espèces qui diffère aux mammifères (insectes, espèces aquatiques...)
- les expositions aux doses très élevées.
- les études qui ne parlent pas d'effets sur la reproduction.
- des expositions accidentelles aux pesticides (très petites durées).

II.5. Extraction et classification :

Afin de pouvoir clarifier le travail et organiser les articles ; nous avons classé les articles selon quelque critères (espèce, race, dose, durée, voie d'administration et autres).

Le schéma suivant représente les critères de classification des différents articles collectés.

Matériel et méthodes

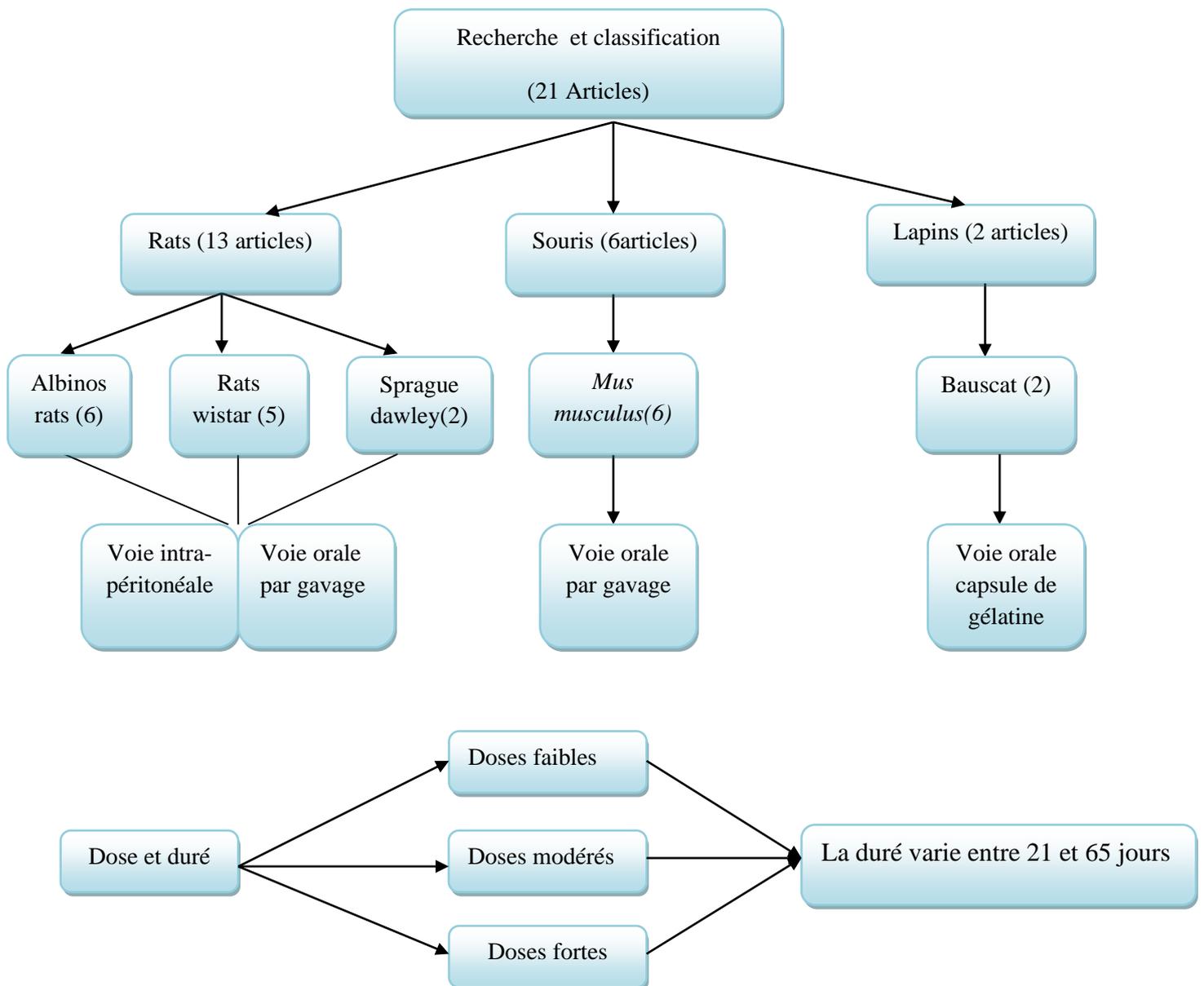


Figure 10 : schéma représentant les critères de classification des différents articles collectés et leur distribution par espèce.

Le schéma de la méthodologie de recherche et de classification

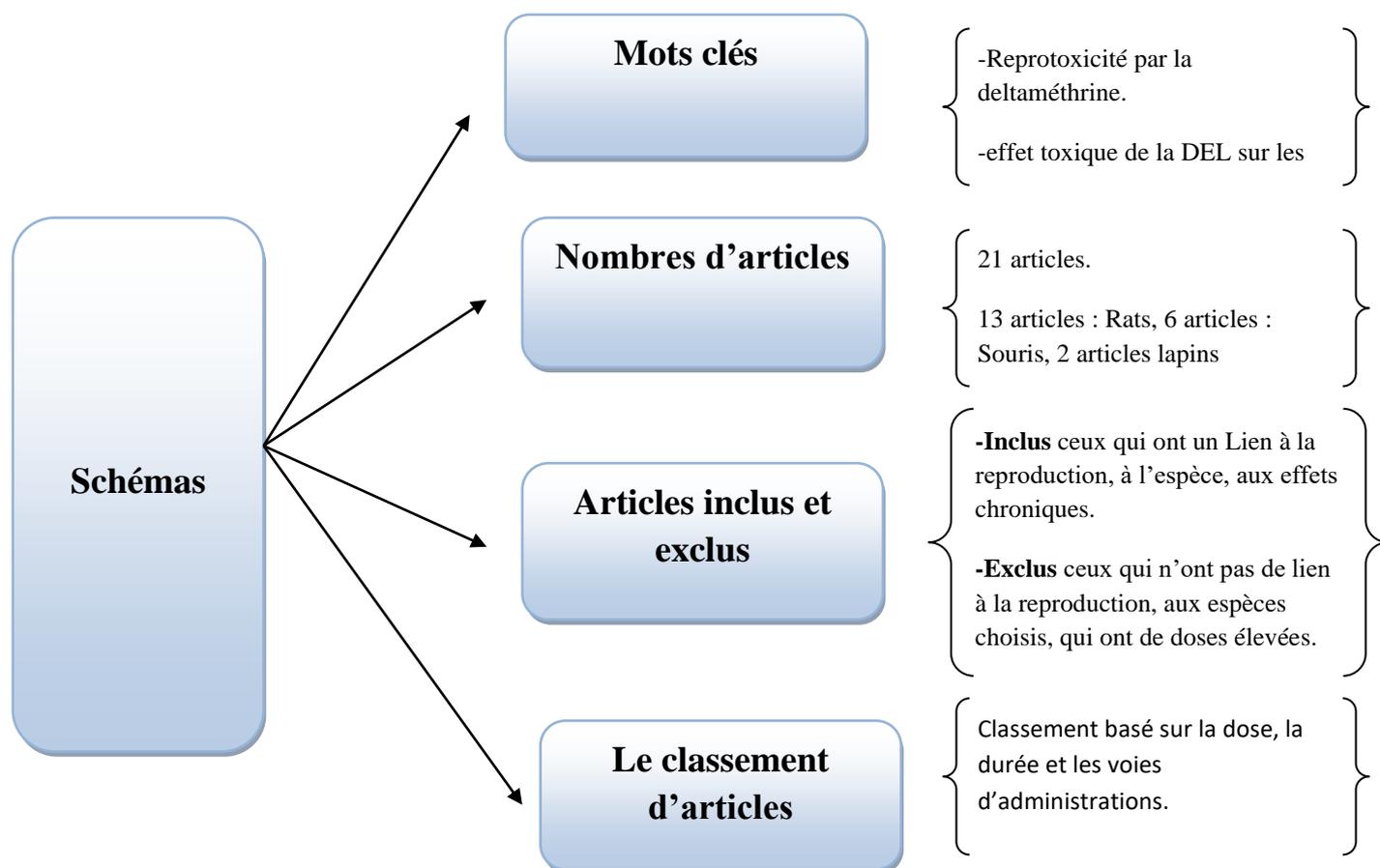


Figure 11 : schéma représentant la méthode de recherche et de classification des articles.

Chapitre III : Résultats et discussion

Résultats et discussion

III.1 lumière sur les résultats selon l'ensemble des articles

III.1.1 Nombre d'articles

Le nombre d'articles ciblés a été de 34 articles, ces derniers répondent à notre thématique ; 62% d'articles (21 publications) répondent aux objectifs de cette partie, et donc ils ont été inclus. Les 38% d'articles, ne correspondant pas à notre thématique, ont été exclus.

III.1.2. les espèces étudiées

Les espèces utilisées dans les protocoles expérimentaux des différentes publications sont le rat, la souris et le lapin. Les taux par espèce sont représentés dans la figure ci-dessous.

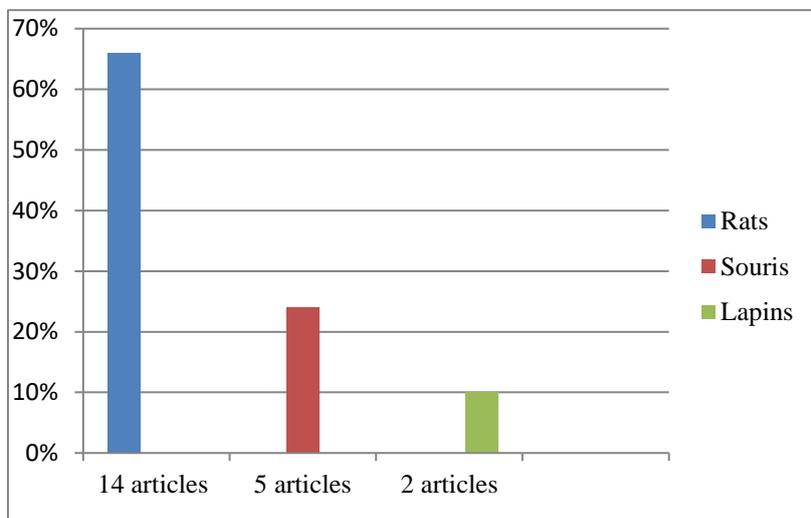


Figure 12: pourcentages de la répétition des espèces utilisées dans l'étude.

III.1.3. la dose de pesticide

À partir des doses étudiées, nous pouvons faire sortir 4 intervalles, nous avons trouvé : des doses faibles, des doses modérées et de fortes doses (voir figure 9).

Les doses entre (0.6mg/kg et 2mg/kg) sont les doses les plus utilisées dans la majorité des études (42%).

Chez les souris, une seule dose est utilisée (5mg/kg) dans tous les articles étudiés avec des durées différentes.

Chez les lapins, nous avons pu collecter seulement deux articles d'où les doses ont été 1/10 dl 50 et 1/100 dl 50.

Résultats et discussion

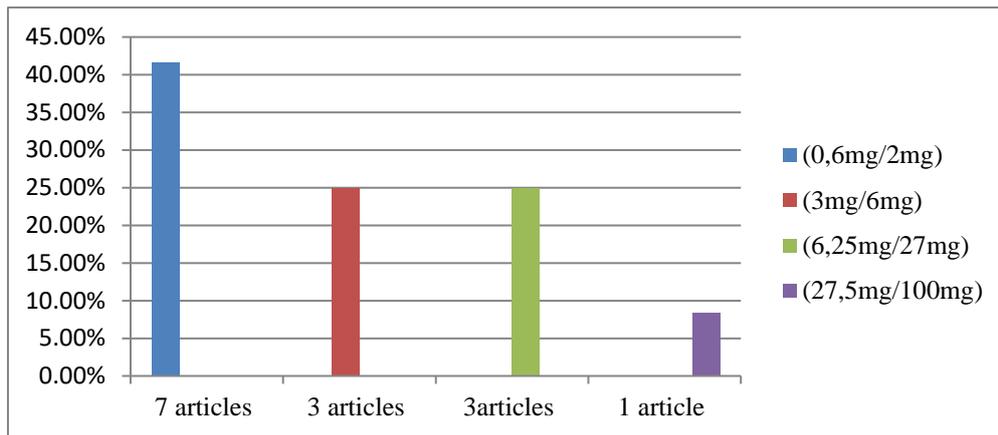


Figure 13 : pourcentages des intervalles des doses utilisées dans les différentes études cités sur les rats.

III.1.4. La durée d'administration

La durée d'administration de DEL varie entre 21 et 67 jours, nous signalant que dans un seul article la durée été 6 jours (figure12).

Dans l'ensemble de cette étude sur les souris (5 articles), 60% (3 articles) ont utilisés la durée de 35 jours, 40 % (2articles) ont administré le pesticide pendant une période de 21 jours.

La duré d'administration chez les lapins est 6 semaines pour le premier article et 5 mois pour le 2éme.

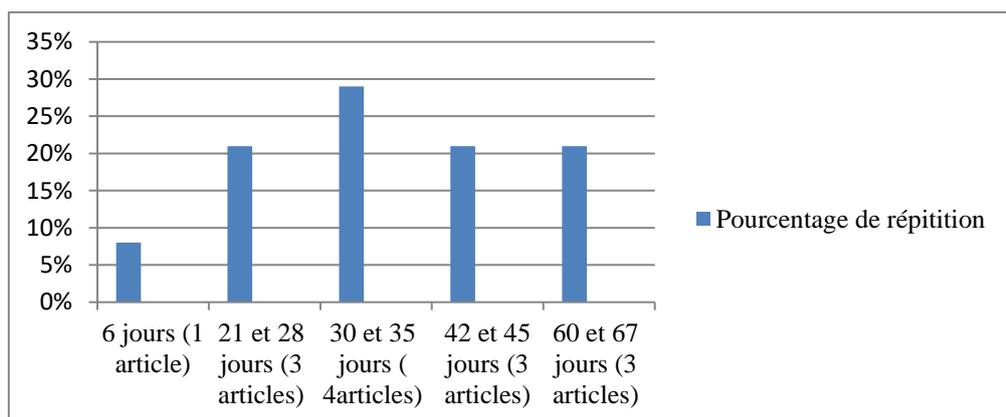


Figure14 : variation de durées d'exposition à la DEL chez les rats.

Résultats et discussion

III.1.5. la voie d'administration

Dans la présente étude, 78% de l'ensemble des travaux (11 articles) ont utilisé la voie orale par gavage, les 22% restant ont administré le pesticide par voie intra péritonéale (03articles).

Chez les souris la voie d'administration de pesticide est à 100% par voie orale (gavage).

Le pesticide est administré par voie orale (capsule de gélatine) chez les lapins.

L'utilisation des pyréthroïdes synthétiques ont augmenté ces dernières années en raison de sa biodégradabilité rapide et de son mode d'action insecticide spécifique. Cependant, l'utilisation répandue et abusive de la deltaméthrine a augmentée le risque de toxicité chez l'homme (**Poonam S., 2014**).

Récemment, un certain nombre d'effets secondaires de la deltaméthrine, y compris la neurotoxicité (**Husain, R., 1994**) l'immunosuppression, (**Lukowicz-Ratajczak J., 1992**) et les effets secondaires sur la reproduction (**Issam C., 2009**) sont documentés.

Nous avons choisi ce thème, afin d'évaluer objectivement les risques de l'utilisation de la deltaméthrine sur la reproduction masculine et les caractères spermatiques chez le mâle car il est plus touché par ce risque par rapport à la femelle en raison de sa nature de travail (agriculteurs, travailleurs dans les usines de production des pesticides).

Comme tous les travaux scientifiques, notre travail a des points forts tout comme il a des points faibles, parmi les points les plus importants dans notre étude, c'est que nous n'avons pas pu toucher presque tous les aspects de notre travail, morphométrie, histologie, génétique, voir même progéniture.

Parmi les faiblesses de ce travail le nombre réduit d'articles sur les lapins (seulement 2articles).

L'homme et les rongeurs appartient à la classe des mammifères, c'est ce qui leur permet de partager certains critères.les propriétés zootechniques des rongeurs (petite taille, reproduction rapide et en grand nombre) leur confèrent une qualité indéniable d'organismes-modèles (**Lee JG., 2018**).

Résultats et discussion

Dans la présente étude la majorité des expériences (66%) faites sur les rats car le rat présente l'avantage, par rapport à la souris, d'être plus proche physiologiquement de l'homme, conférant ainsi aux résultats des recherches une meilleure performance transrationnelle ainsi que de par sa plus grande taille que la souris (environ 10 fois plus). Il est donc plus facile à manipulé, ceci autorise ainsi des volumes de prélèvements plus importants **(Creed RB., 2018)**.

La dose la plus utilisée dans les études ciblées varie entre 0.6 mg/kg et 2mg/kg.

Nous avons remarqué que ce résultat est adéquat si nous voulons extrapoler nos résultats pour évaluer l'effet de pesticide chez l'homme, car l'exposition professionnelle au pesticide chez les agriculteurs ce fait dans une longue durée (effet chronique) à des doses infimes.

La durée d'exposition à la deltaméthrine dans les articles traités varie principalement entre 21et 45 jours, probablement pour toucher toute la période de spermatogenèse chez les rats et les souris. La période de spermatogenèse étant de 40 à 50 jours chez le rat et de 34 jours chez la souris (**Clermont.Y ., 1972**).

Dans certains travaux la période s'est étalée jusqu'à 67 jours, la cause la plus probable est d'évaluer l'effet de pesticide sur les tissus testiculaires ainsi que sur le système endocrinien.

La voie d'administration la plus utilisée est la voie orale (78%), c'est une voie utilisée normalement car le pesticide pénètre dans le corps par la voie orale en premier lieu (il peut pénétrer par voie respiratoire ou même cutané).

Dans 22% de notre étude la voie utilisée pour administrer le pesticide a été la voie intra-péritonéale, c'est une voie inhabituelle pour administrer un pesticide. Dans ces travaux, le choix de cette voie n'est pas justifié.

Les auteurs qui ont choisis cette voie, ont utilisé une dose faible (1mg/kg), sachant que l'administration par voie intra-péritonéale peut entraîner une prolongation de la durée d'action, la durée parait justifiée **(Gharbi.M., 2017)**.

III.2. Résultats selon les espèces

III.2.1. Les paramètres spermatiques

III.2.1.A. Rats

III.2.1.A.1.poids des testicules

- Dans 12 articles sur l'étude des rats, 9 articles (75%) ont étudié le paramètre du poids testiculaire.
- Les résultats dans l'ensemble des articles étaient représentatifs, nous avons marqué une diminution du poids testiculaires.
- Dans 56 % des articles (5articles), la différence varie entre 28.2% et 40% elle est presque 5 fois plus forte que chez les 34% des articles restant.
- Dans un seul article, la différence n'était pas représentative (figure13).

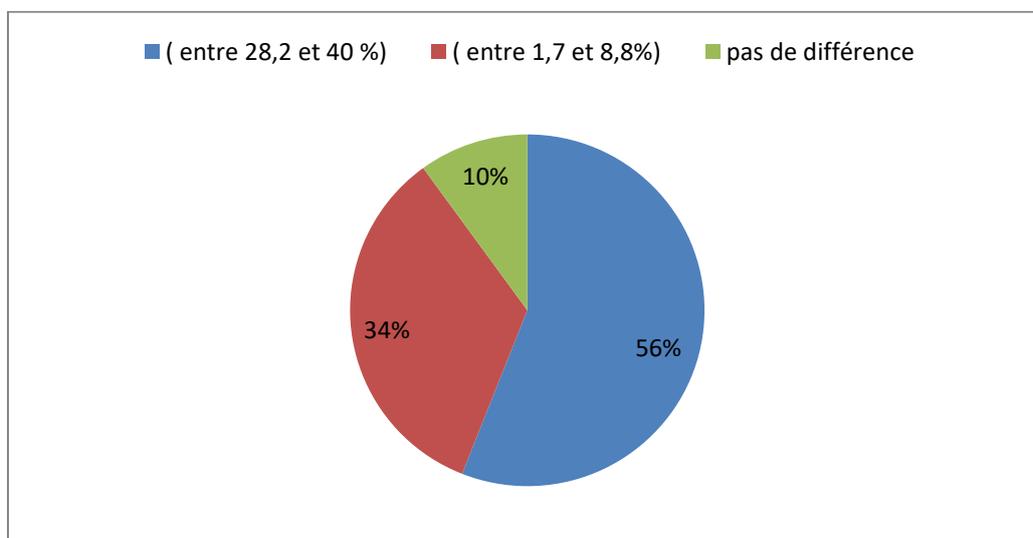


Figure 15 : pourcentages des intervalles du poids testiculaire dans les différentes études citées sur les rats.

III.2.1.A.2. Concentration des spermatozoïdes

- 50% des travaux effectués sur les rats ont étudié ce paramètre (6 articles).

Résultats et discussion

- L'exposition à la DEL chez les rats provoque une diminution de la concentration des spermatozoïdes dans l'ensemble des travaux effectués (6 articles).
- dans 67% de nos articles (4 articles) la diminution de la concentration des spermatozoïdes était entre 27% et 48% donc la différence est remarquable.
- Alors que chez 33% des articles qui restent (2 articles) la différence était 2 fois moins importante par rapport aux autres articles (inférieure à 20%).

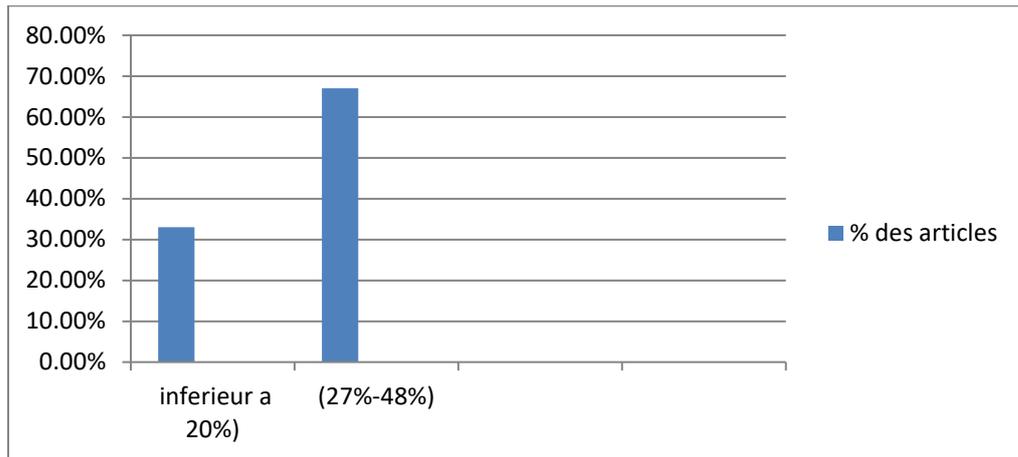


Figure 16 : pourcentage des articles qui ont étudiés le paramètre de la concentration des spermatozoïdes chez le rat.

III.2.1.A.3. Vitalité des spermatozoïdes

- Une diminution du pourcentage des spermatozoïdes vivants a été remarquée après exposition à la DEL dans 25% des travaux (3 articles).
- Cette diminution varie entre 2.5% et 40.13% chez l'ensemble des articles.

III.2.1.A.4. Motilité des spermatozoïdes

- ce paramètre a été étudié par 58% de l'ensemble des travaux effectués sur les rats soit 7 articles
- Une diminution de la motilité des spermatozoïdes après l'exposition à la DEL était notée dans l'ensemble des travaux.
- Chez 70% des travaux (5 articles), la diminution est 5 fois plus importante que chez les articles restant (2 articles).

Résultats et discussion

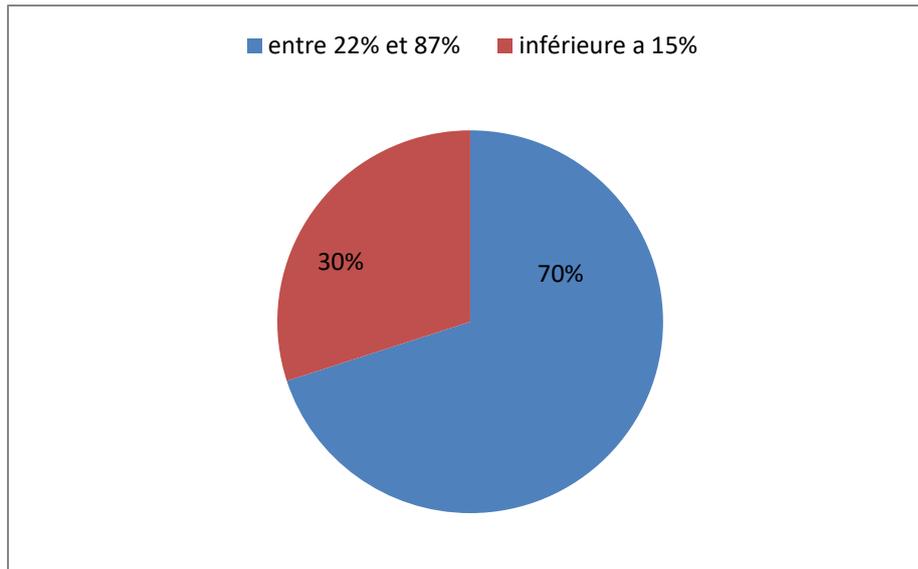


Figure 17 : pourcentages des intervalles de la motilité spermatique dans les différentes études citées sur les rats.

III.2.1.A.5. Morphologie des spermatozoïdes

- ce paramètre a été étudié par 40% des travaux faites sur les rats (5 articles).
- Une augmentation des anomalies des spermatozoïdes a été marquée après l'exposition à la DEL dans l'ensemble des articles étudiés (5 articles).
- Cette augmentation varie entre (44.21% et 253.74%).

III.2.1.B. Souris

III.2.1.B.1. Poids testiculaires :

-Chez les souris, dans l'ensemble d'articles (2 articles), nous n'avons pas remarqué une différence importante entre les groupes témoins et ceux exposés à la DEL (0.03g _ 0.02g).

III.2.1.B.2. Concentration, Motilité, vitalité, morphologie :

- Une diminution remarquable des paramètres spermatiques, dans l'ensemble d'articles qui étudient ce paramètre.
- 80% des articles (4articles) ont étudié la concentration, motilité, vitalité ainsi que la morphologie.

Résultats et discussion

- Les résultats étaient homogènes entre les articles car nous avons marqué une diminution importante de la concentration ainsi que de la motilité.
- Une augmentation importante de pourcentage des spermatozoïdes morts ainsi qu'une augmentation d'anomalies des spermatozoïdes.

Tableau III: tableau représentatif des pourcentages des paramètres spermatiques des souris exposés à la DEL.

Résultats	Article 01	Article 02	Article 03	Article 04
Concentration	58.40 %	66.83 %	35.29 %	66.77 %
Motilité	19.16 %	69.33 %	78.20 %	49.85 %
Vitalité	32.30 %	05.15 %	10.60 %	17.22 %
Morphologie	10.00 %	14.66 %	17.38 %	15.00 %

III.2.1.C. Lapins

III.2.1.C.1. La concentration de spermatozoïdes

Le traitement aux pesticides a provoqué une baisse significative de la concentration des spermatozoïdes (figure16).

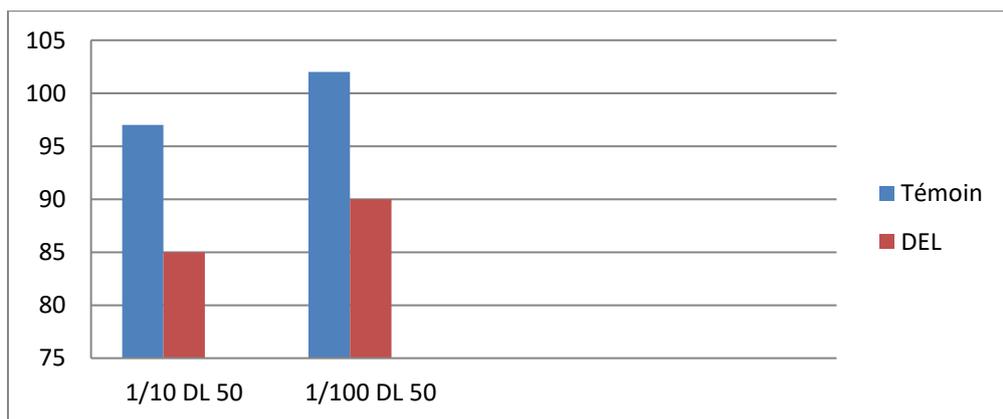


Figure 18 : représentation graphique de la variation de concentration des spermatozoïdes des lapins témoins et exposés.

Résultats et discussion

III.2.1.C.2. Vitalité des spermatozoïdes :

Une augmentation significative de pourcentages des spermatozoïdes morts d'une manière dépendante de la dose.

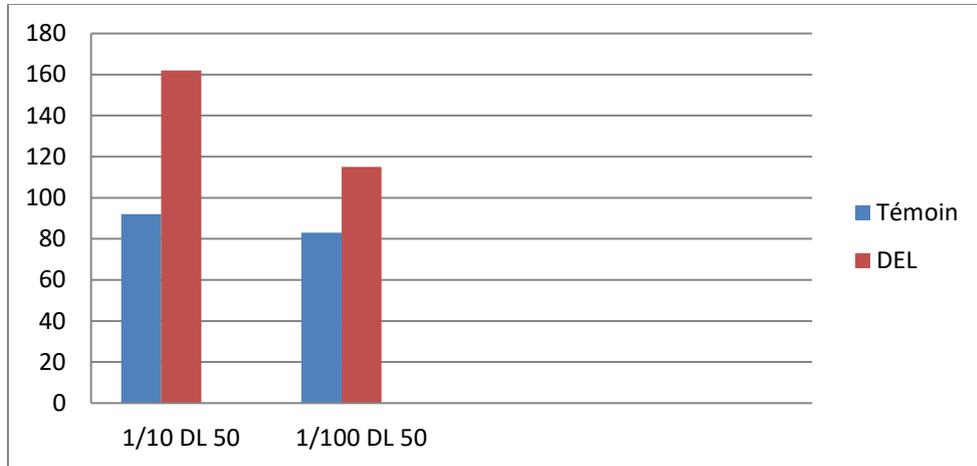


Figure 19 : variation de pourcentage des spermatozoïdes mort entre les lapins témoins et exposés.

III.2.1.C.3. Morphologie des spermatozoïdes

Une augmentation significative des anomalies de sperme a été notée, les types les plus courants d'anomalies des spermatozoïdes étaient des flagelles enroulés, têtes effilées, petites têtes et doubles flagelles.

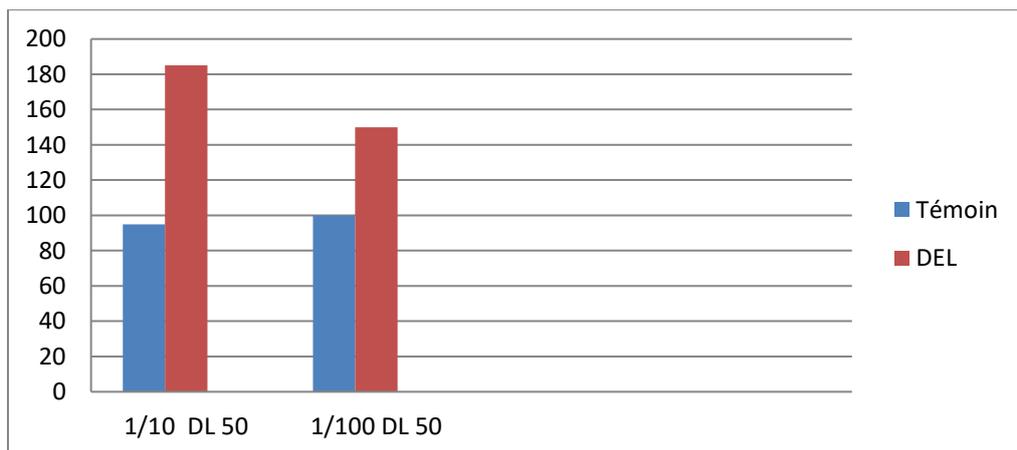


Figure 20 : variation des valeurs des spermatozoïdes anormaux des lapins exposés à la DEL.

Ces résultats sont en accord avec les données de la bibliographie (**d'oda et Elmaddawy., 2012**) qui ont signalé une réduction du poids des testicules et des organes reproducteurs après l'exposition à la DEL chez les rats.

Résultats et discussion

Cette diminution peut-être due à la nature lipophile des tissus testiculaires où la DEL peut s'accumuler (**P scharma., 2014**) entraînant une production excessive des ROS due à la métabolisation des pyréthroides (**kele et al., 1999**) et des dommages cellulaires ce qui provoque une diminution de la masse des cellules de l'épithélium germinale; les résultats histo-pathologiques soutiennent cette constatation.

De même, la diminution de poids testiculaires indique que les niveaux circulants d'androgène n'étaient pas suffisants pour maintenir le poids des organes reproducteurs (**coffee D., 1988**).

Il est bien connu qu'une grande partie du système reproducteur masculin dépend de la testostérone, donc le processus de spermatogenèse cessera en absence de cette hormone (pas de régénération cellulaire).

Chez les souris, nous n'avons pas marqué une diminution importante du poids testiculaire dans la première étude où les souris ont reçu une dose de 5 mg/kg durant 21 jours.

Dans la deuxième étude nous avons marqué une légère diminution de poids testiculaire avec la même dose (5mg) mais une durée d'exposition de 35 jours.

Nous pouvons expliquer ces résultats par la durée, au début il y a apparition d'une diminution du poids testiculaire suite à une exposition de 35 jours, il est probable donc qu'une augmentation de la durée d'exposition puisse offrir une diminution significative des poids des testicules.

Les résultats des paramètres spermatiques étaient en accord avec ceux déjà apportés chez les rats et les souris (**El-Gohary M. et al., 1999**) et (**Sakr S et Al-Amoudi W., 2012**).

La réduction de la concentration et de la vitalité des spermatozoïdes peut-être due aux effets indésirables de DEL sur la spermatogenèse qui se produit suite à une réduction des taux de testostérone sérique, comme elle peut-être due à une augmentation de peroxydation lipidique et donc une génération excessive des ROS (**Sakr S et Al-Amoudi W., 2012**).

L'induction de la génération des ROS été en corrélation avec une réduction de la motilité des spermatozoïdes (**Lenzi A., 1933**) et (**Armstrong IS., 1999**) ce lien peut-être due à une cascade des événements qui entraîne un épuisement de l'ATP intracellulaire et la diminution de la phosphorylation des protéines axonémale et donc une immobilisation des

Résultats et discussion

spermatozoïdes, toutes les deux sont associés a une réduction de la fluidité membranaire (**de Lamirande E., 1995**).

De plus, l'augmentation de la morphologie anormale des spermatozoïdes et de la mortalité dans nos résultats est similaire avec l'étude de (**Wang, et al., 2009**) qui ont étudiés l'effet de la cyperméthrine (pyréthroïdes) chez les souris, et le rapport de (**Salem, et al., 1988**) chez les lapins.

Une concentration élevée de deltaméthrine induit une rétention de gouttelette cytoplasmique qui est une indication de l'échec de la maturation des spermatozoïdes pendant le transit à travers l'épididyme (**Eme Efiowan et E.E Orlu., 2014**). Cette constatation est similaire au résultat de **Akbarsha en 2000** sur les rats administrés avec les insecticides organophosphorés malathion ou dichlorvos (**Akbarsha M.A., 2000**).

Une étude montre que la DEL interagit avec l'ADN pour provoquer des dommages chromosomiques, ainsi que des lésions d'ADN aux spermatocytes et spermatogonies qui atteint le stade des spermatides et spermatozoïdes et produit ainsi une mutagénicité (**Allen et al., 1995**) .

III.2.2. Bilan hormonal

III.2.2.A. Rats

- Dans l'ensemble des travaux étudiés 58% des articles ont étudiés la Testostérone, 42% ont étudiés la LH et la FSH.

- Les résultats étaient représentatifs car nous avons remarqué une diminution importante dans l'ensemble des 3 hormones sauf que :

- La diminution était plus importante dans certains articles, LH (26% _ 52 %), FSH (13% _ 47%), Testostérone (51.02% _ 79.31%).
- Alors que dans d'autres articles les résultats n'étaient pas pertinents, Testostérone (<15%), LH (7%).

Résultats et discussion

Tableau IV : tableau représentatif des pourcentages de paramètres hormonaux (LH, FSH, Testostérone) chez des rats exposés à la DEL.

Résultats	Testostérone	LH	FSH
Pourcentage des articles qui ont étudié ce paramètre	58 % de l'ensemble des articles des rats (7 articles)	42 % de l'ensemble des articles des rats (5 articles)	42 % de l'ensemble des articles des rats (5 articles)
Pourcentages de variation de concentration	La diminution varie entre 5% et 79%	La diminution varie entre 7% et 52%	La diminution varie entre 13% et 47%

III.2.2.B. Souris

➤ Testostérone et inhibine β

La concentration de testostérone diminue après une exposition à la DEL ainsi que la concentration de l'inhibine β , la diminution était entre 54% et 54.9% respectivement.

Oda et El - Maddawy en 2011 ont également signalé la réduction de la testostérone chez les rats traités à la deltaméthrine (**d'Oda et El - Maddawy., 2011**).

La stéroïdogénèse est principalement régulée par des gonadotrophines hypophysaires telles que les hormones LH et FSH. L'exposition aux contaminants environnementaux a des effets néfastes sur la fonction testiculaire en diminuant la sécrétion hypophysaire de LH et en réduisant la stéroïdogénèse sur les cellules de Leydig (**Akingbemi et al., 2004**).

Récemment, **Issam** et collaborateurs ont démontré que les rats traités à la deltaméthrine présentaient un déclin significatif dans les niveaux de testostérone et de gonadotrophines signalant l'hormone comme cible distincte pour la deltaméthrine (**Issam et al., 2009**).

Une autre possible explication serait une augmentation des taux de corticostérone en raison de l'action de la deltaméthrine sur l'axe hypothalamo-hypophyse postulé par (**Queiroz., 1993**).

Résultats et discussion

Les niveaux élevés de corticostérone, peut supprimer la sensibilité des cellules gonadotrophes à la GnRH et peut donc empêcher la sécrétion de gonadotrophines (**Kamel et Kubajak., 1987**).

De plus, La protéine StAR transporte le cholestérol du cytoplasme vers la matrice mitochondriale. Le transport du cholestérol est une étape limitante de la biosynthèse de la testostérone. Il existe des rapports selon lesquels les pyréthroïdes réduisent l'expression des protéines StAR, par conséquent la diminution de taux de testostérone (**Wang H., 2010**).

Matzuk MM., (1995) a signalé qu'il est probable que la production de gonadotrophines a été affectée par DEL chez les souris mâles par perturbation de l'axe hypothalamique – hypophyse – gonade et pourrait être due à la sensibilité des neurones neuroendocriniens d'hypothalamus antérieur (**Lafuente A., 2008**). Parce que la testostérone stimule la production d'inhibine β , et la diminution des niveaux de testostérone entraînent une réduction de la concentration l'inhibine β ainsi, qui induit une sécrétion FSH et LH (**Damstra T., 2002**). L'inhibine β est produite par la cellule de Sertoli. Sa concentration reflète de la quantité de ces cellules et pourrait être un marqueur de la spermatogénèse.

III.2.3. Bilan biochimique

III.2.3.A. Rats

- Après l'exposition a la deltaméthrine, nous avons remarqué une diminution de la concentration des paramètres biochimiques dans l'ensemble des études effectués.
- 25% des articles ont étudiés le SOD, GPx, GSH, CAT.
- les résultats étaient représentatifs car nous avons remarqué une diminution importante dans l'ensemble des articles.
- Une augmentation importante remarquée pour la LPO.
- 16% des articles ont étudiés la GST les résultats étaient représentatifs.

Résultats et discussion

Tableau V: tableau représentatif des pourcentages des paramètres biochimiques (SOD, GPx, CAT, GST, GSH, LPO) des rats exposés à la DEL.

Résultats	Articles 01	Articles 02	Articles 03
SOD	22.44%	23.68%	28.36%
GPx	27.07%	21.23%	16%
CAT	10%	43.7%	18.26%
GST	5.55%	4.6%	/
GSH	41.98%	31.51%	16%
LPO	42.85%	149.5%	112.24%
TOC	101.7%	/	/
PARP	124.5%	/	/
% Dommage d'ADN	252.23%	/	/

III.2.3.B. Souris

Dans l'ensemble des articles étudiés (2 articles seulement), nous avons remarqué une diminution de la concentration du SOD (25%) dans la première étude, et une augmentation remarquable dans la deuxième étude (62.5%)

- On note une augmentation de 40% de la concentration de GPx.
- Une diminution importante était remarquée dans les concentrations de GSH et CAT

Tableau VI : tableau représentatif des pourcentages des paramètres biochimiques (SOD, GPx, CAT, GSH) des souris exposés à la DEL.

Résultats	SOD	CAT	GSH	GPx
Article 01	25.00 %	57.10 %	15.55 %	34.00%
Article 02	62.50 %	52.08 %	05.00 %	/

Résultats et discussion

Les mêmes résultats ont été rapportés par **Manna et collaborateurs (2005)** dans le foie du rats, **Oda et El-Maddawy., (2011)** dans les testicules après l'administration de deltaméthrine (**Manna et al., 2005 ; Oda et El-Maddawy., 2011**).

Le superoxyde dismutase SOD est la première ligne de défense contre les effets délétères des radicaux oxygènes dans la cellule. Il agit en catalysant la dis-mutation des radicaux superoxydes en peroxyde d'hydrogène et en oxygène moléculaire (**Sharma P., 2018**).

Des diminutions de l'activité du SOD ont été observées dans la présente étude; ce qui pourrait être dû à la diminution de la capacité des tissus à gérer les radicaux libres supplémentaires produits suite à une exposition à la DEL.

Les résidus cystéines fixent les cations métalliques, elle semble impliquée dans certain processus de détoxification naturelle de l'organisme (**MOENNE., 2010**), ces derniers contiennent un radical thiol très fragile car elle s'oxyde facilement.

Les radicaux libres produits lors de la métabolisation des pyréthroides peuvent attaquer le groupe thiol des résidus de cystéine des protéines et des acides gras polyinsaturés des membranes biologiques (**Sharma P., 2018**).

D'autres part les résultats ont montré une augmentation des activités GPx et SOD, ce qui pourrait être une adaptation aux conditions oxydantes.

Chez les souris traitées par DEL, les activités ont augmentés de manière remarquable de superoxyde dismutase (SOD) de (62.5%) et de glutathion peroxydase (GPx) chez la souris adulte. (Les enzymes antioxydants (GPx, SOD) sont les lignes de défense du testicule contre les oxydants).

La diminution de taux de GSH et de GST dans notre étude peut-être due à une utilisation accrue de ces derniers pour la détoxification des radicaux libres après l'exposition à la DEL (**Sankar et al., 2012**).

La GSH diminue dans les testicules des souris traitées par DEL par rapport aux témoins, reflétant leur consommation par le stress oxydant. Les résultats enregistrés sont en accord avec **Kaviarasan et al**, qui ont montré que les niveaux diminués des antioxydants non

Résultats et discussion

enzymatiques pouvaient résulter de l'augmentation de leur utilisation pour piéger les radicaux libres ainsi pour protéger d'autres cellules composants des dommages oxydatifs (**S Kaviarasan., 2008**).

La catalase est omniprésente dans presque tous les organismes vivants exposés à l'oxygène et catalyse la décomposition du peroxyde d'hydrogène en eau et en oxygène (**Chelikan P., 2004**).

Dans notre étude, une diminution de l'activité CAT a été observée, probablement en raison de l'inactivation de l'enzyme par une production excessive de ROS. De même, une diminution de l'activité CAT a été observée (**Latchoumycandane et Mathur., 2002**) après une exposition au méthoxychlore chez le rat.

La diminution de l'activité GPx des rats exposé a la DEL par rapport au groupe témoin dans notre étude peut être dû à une réduction de l'activité du glutathion (due à une surproduction de radicaux libres) utilisée comme substrat pour GPx. ces résultats ont été similaire a ceux rapportés par **Sun et collaborateurs (2007)** dans le cerveau des rats exposés à la deltaméthrine (**Sun et al., 2007**).

Une augmentation de la PARP (témoin : 4.9, traité : 11) se produit chez les rats exposés a la DEL, cette dernière est une enzyme nucléaire importante impliquée dans la réparation de l'ADN, contribuant physiologiquement à l'intégrité de la Structure et la fonction de l'ADN (**Cleaver et Morgan., 1991**).

L'activation complète de PARP par les dommages d'ADN, peut rapidement épuiser le NAD⁺ cellulaire et l'ATP conduisant ainsi a la mort cellulaire (**Zhang et al., 1994**), en régulant l'activité de p53 (protéine favorisant l'apoptose) (**Whitacre et al., 1995**).

Nos résultats ont montré donc une augmentation de la valeur des PARP ce qui confirme que la DEL peut provoquer l'apoptose cellulaire.

Dans 2 études sur la souris avec une même dose et durée, nous avons remarqué une diminution dans la concentration du SOD dans une étude et une augmentation dans l'autre.

Sachant que dans la plupart des articles traités dans notre étude les niveaux du SOD étaient diminués d'une manière remarquable, dans une seule étude nous avons marqué une augmentation de la concentration de celui-ci, cela pourrait être dû au régime alimentaire administré riche en antioxydants.

Résultats et discussion

Une peroxydation lipidique accrue altère les fonctions de la membrane en diminuant sa fluidité et en changeant l'activité des enzymes et des récepteurs liés à la membrane. Les produits de peroxydation lipidique (radical lipidique et peroxyde lipidique) sont nocifs pour les cellules et sont associés à un certain nombre de conditions pathologiques (**Panoom., 2018**), donc les LPO sont des marqueurs des dommages oxydatifs, qui jouent un rôle important dans la toxicité de nombreux xénobiotiques, y compris les pesticides (**Samah S., 2010**).

Dans la présente étude, une augmentation du niveau de LPO a été observée après une exposition à la DEL, prouve ses effets néfastes sur les testicules, L'augmentation du LPO et du ROS a été précédemment rapportée sur l'exposition à la deltaméthrine dans le foie (**Lonare M., 2016**) plasma et rein (**Sharma P., 2014**).

La figure suivante résume ce phénomène biologique.

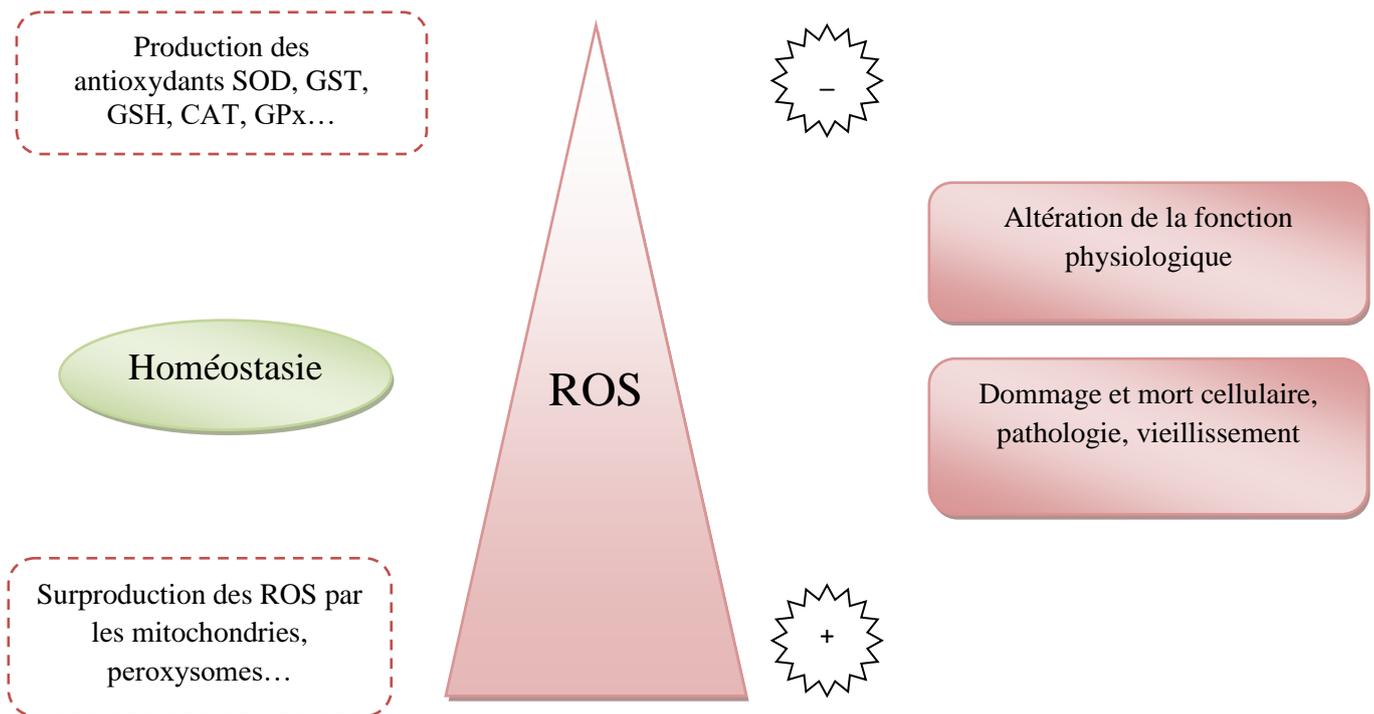


Figure21 : schéma représentant la relation entre la surproduction des radicaux libres, le stress oxydatif et les antioxydants, la production des ROS s'effectue par le métabolisme oxydatif dans la chaîne respiratoire mitochondriale ou par les peroxyosomes (**schéma adapté**).

Résultats et discussion

Les défenses antioxydants permettent de réguler la concentration des ROS afin de maintenir l'homéostasie des fonctions physiologiques. Une dérégulation de ce système altère les fonctions physiologiques et mène soit à des défauts de signalisation cellulaire et de défense contre les pathogènes soit à des dommages cellulaires pouvant entraîner l'apoptose (**Jean-Philippe., 2013**).

III.2.4. Le rôle améliorant des antioxydants pour atténuer les dommages provoqués par la deltaméthrine.

III.2.4.A. Rats

Le traitement avec les antioxydants (Extrait de gingembre, Vitamine E/Sélénium, Curcuma/Vitamine E) chez les rats, provoque une augmentation significative des paramètres spermatique (poids des testicules, concentration, motilité, vitalité et morphologie) dans l'ensemble de nos articles (4 articles).

Les tableaux suivants montrent cette différence.

III.2.4.A.1. Extrait de gingembre

Tableau VII: tableau représentant le poids testiculaire et les paramètres spermatiques des rats traités avec l'extrait de gingembre.

Paramètres	témoin	Deltaméthrine	DEL+ gingembre
Poids des testicules(g)	2.56	1.67	2
Concentration (10^9)	4.5	2.3	3.5
Motilité(%)	60.2	22.6	41.5

III.2.4.A.2. Vitamine E / Sélénium

Résultats et discussion

Tableau VIII: tableau représentant le poids testiculaire et les paramètres spermatiques des rats traités avec Vitamine E / Sélénium.

Paramètres	Témoin	DEL	DEL+ VE/S
Concentration (10^6)	330.33	210	266.67
Poids testiculaires (g)	1.59	1.07	1.34
Motilité(%)	95	46.67	81.67
Morphologie(%)	8.67	30.67	15.33
Vitalité (%)	94	73	84.67

III.2.4.A.3. Curcuma

Tableau IX: tableau représentant le poids testiculaire et les paramètres spermatiques des rats traités au Curcuma.

Paramètres	Témoin	Deltaméthrine	DEL+Curcuma
Concentration (10^6)	72.22	60.666	61.129
Motilité (%)	60.2	22.6	41.5
Morphologie (%)	43.998	67.25	56

III.2.4.A.4. Vitamine E

Tableau X : tableau représentant le poids testiculaire et les paramètres spermatiques des rats traités à la vitamine E.

Paramètres	Témoin	DEL	DEL (6mg) + Ve	DEL (3mg) +Ve
Poids des testicules(g)	0.502	d1=0.36 d2=0.36	0.388	0.392
Concentration (10^6)	75	d1=45 d2=46	53	57
Motilité (%)	91.6	d1=55 d2=62	68	71
Morphologie (%)	7.6	d1=20.6 d2=16	14.8	13.4
Vitalité (%)	90.2	d1=50 d2=54	56	63

Résultats et discussion

III.2.4.B. Souris

Chez les souris, les antioxydants ont un effet important pour atténuer les dommages de DEL, ci-dessous quelques antioxydants qui peuvent réparer les effets délétères de DEL.

III.2.4.B.1. Pélargonium graveolens

Tableau XI : tableau représentant le poids testiculaire et les paramètres spermatiques des souris traitées avec Pélargonium graveolens.

Paramètres	Témoin	Deltaméthrine	DEL+ Pélargonium
Concentration (10^6)	5.90	1.96	5.09
Motilité (%)	78.44	36.33	76.11
Morphologie (%)	89.33	72.11	83.22

III.2.4.B.2. Huile d'Avoine

Tableau XII : tableau représentant le poids testiculaire et les paramètres spermatiques des souris traitées avec l'huile d'Avoine.

Paramètres	Témoin	Deltaméthrine	DEL+ huile d'avoine
Concentration (10^6)	5.94	1.96	5.1
Motilité (%)	85.6	26.25	75.4
Morphologie (%)	5.67	20.33	14
Vitalité (%)	95.4	90.25	90.75

Cette amélioration pourrait être due à l'effet cyto-protecteur des antioxydants sur les testicules et la réparation des altérations histo-pathologique provoquées par la DEL, ce qui

Résultats et discussion

permet d'augmenter la défense par antioxydant telles que GSH, GST, GPx, SOD et le CAT, et la diminution de taux de LPO.

De plus, **Hu et collaborateurs (2013)** ont signalé qu'une défense antioxydant accrue peut protéger les cellules de Sertoli et les cellules Leydig avec des augmentations concomitantes du niveau des hormones sexuelles (LH, FSH, testostérone), (**Hu et al., 2013**).

Nos résultats sont en accord avec (**Sakr et Badawy., (2011)** qui ont rapporté que le gingembre améliore les altérations histologiques et réduire l'apoptose des testicules de souris traitées avec un fongicide au métirame.

De même, Les résultats des activités protectrices et antioxydantes de la vitamine E contre l'effet toxique de la deltaméthrine étaient conformes à ceux de (**Jedlinska et al., 2010**), ces derniers ont conclu que la vitamine E peut protéger l'ADN du sperme du stress oxydatif dans le testicule du rat et améliorer la spermatogenèse et la fertilité masculine en raison de sa puissante activité antioxydante.

Ben-Slima et collaborateurs en 2013 ont signalé que le géranium empêche les dommages oxydatifs testiculaires, réduit la peroxydation lipidique et assure une amélioration de motilité, viabilité, et morphologie des spermatozoïdes chez les souris exposés (**Ben-Slima et al., 2013**).

De plus, (**Yousef., 2010**) ont rapporté que l'effet améliorant de la vitamine E contre la toxicité des lambda-cyhalothrine, pyréthroïdes synthétiques de type II sur la qualité du sperme peut-être due à son rôle d'antioxydant grâce à la réduction du potentiel LPO, la vitamine E est capable d'empêcher ou d'arrêter la propagation de la peroxydation lipidique. Elle réagit directement avec les ROS (**Jean philippe., 2012**).

III.2.5. L'effet de la deltaméthrine sur les paramètres de la reproduction chez les progénitures

III.2.5.A. Rats

Afin d'évaluer l'effet de la deltaméthrine sur les paramètres de la reproduction chez les progénitures, des rats femelles ont reçu une dose de 1mg/kg, 2mg/kg, 4mg/kg durant toute la période de la gestation (21jours).

Résultats et discussion

Les tests ont été effectués sur les rats males adultes.

III.2.5.A.1. Variation du poids des organes reproducteurs

Le poids corporels ainsi que le poids des Testicules et de l'épididyme a été considérablement réduit chez les animaux exposés à la dose la plus élevée de deltaméthrine (4,0 mg / kg / jour).

Tableau XIII: Variations de poids des organes reproducteurs et poids corporel après expositions à la DEL chez les rats.

Dose paramètre	0 mg/kg	1mg/kg	2mg/kg	4mh/kg
Poids corporel (g)	363	357	361	351
testicules (g)	1.47	1.42	1.47	1.31
épididymes (mg)	563	543	536	509

III.2.5.A.2. Les paramètres spermatiques

Une diminution significative des paramètres spermatique a été marqué après une exposition à la deltaméthrine chez les rats, cette diminution est dose dépendante.

Tableau XIV: tableau représentatif des variations des paramètres spermatiques après exposition à la deltaméthrine chez les rats.

Dose Paramètres	0mg/kg	1mg/kg	2mg/kg	4mg/kg
Concentration de sperme /10 ⁶	267	274	255	242
Morphologie (%)	1.4	1.4	1.2	0.9
Tubule avec spermatozoïdes (%)	94.8	93.5	93.2	92.4
Diamètres des Tubules (µm)	265	261	263	250

III.2.5.B. Souris

III.2.5.B.1. variations du poids des organes reproducteurs

Résultats et discussion

Une diminution significative du poids corporel et testiculaires chez les animaux exposés à la deltaméthrine par rapport au groupe témoin ; pas des différences significatives du poids de l'épididyme (tableau **XV**).

Tableau XV: tableau représentatif des variations de poids des organes reproducteurs après expositions à la DEL chez les souris.

Dose	Témoin	5mg/kg
Paramètres		
Poids Corporel(g)	28.82	28.52
Testicules(g)	0.2	0.09
épididymes (mg)	0.04	0.03

III.2.5.B.2. les paramètres spermatiques

Tableau XVI: tableau représentant une comparaison des paramètres spermatiques après exposition à la deltaméthrine chez la souris.

Dose	Témoin	5mg/kg
Paramètres		
Concentration *10 ⁶	4.3	1.65
Motilité (%)	71	32.5
Vitalité (%)	93.8	55
Morphologie (%)	3.8	25.90

Anderson et collaborateurs (2002) ont montrés que le traitement du pesticide aux femelles pendant la période de grossesse avec une dose de 4 mg /kg/ jour affecte la fertilité des mâles (progénitures) et provoque une baisse du poids des organes reproducteurs (**Aderson et al., 2002**).

Une diminution de la qualité du sperme et une altération de la fonction reproductrice ont été observées chez les animaux de laboratoire traités avec 1 et 2 mg/kg de deltaméthrine pendant 65 jours (**El-Aziz et al., 1994**).

De plus, des profils toxicocinétiques de la deltaméthrine sur les mammifères et autres organismes aquatiques (**Griffin., 1973 ; Mcleese et al., 1980**) provoquant des effets cytotoxiques et cytogénétiques. En effet, il serait à l'origine d'aberrations chromosomiques et

Résultats et discussion

formation de micronoyaux dans les cellules de moelle osseuse de souris exposées (**Gandhi et al., 1995, Chauhan et al., 1997**).

La DEL interagit avec l'ADN pour provoquer des dommages chromosomiques, ainsi que des lésions d'ADN aux stades pré-méiotiques des spermatocytes et spermatogonies qui ont atteint les spermatides et spermatozoïdes. (**Allen et al., 1995**).

De plus, une hypothèse stipule que l'exposition du mâle en développement aux œstrogènes environnementaux pourrait réduire la multiplication de la cellule de Sertoli en inhibant la synthèse et la sécrétion de l'hormone folliculo-stimulante (FSH) par l'hypophyse du fœtus (**Sweeney et al., 2000; Toppari et al., 1996**).

III.2.6. La génotoxicité par la deltaméthrine

III.2.6.1. Les aberrations chromosomiques

L'exposition des rats à la deltaméthrine induit une augmentation significative des aberrations chromosomiques dans les cellules de moelle osseuse correspondant à des ruptures, des suppressions de fragments et des pertes de chromatides (tableau **XVII**) :

Tableau XVII: tableau représentant l'effet de la deltaméthrine sur les aberrations chromosomiques dans les cellules de moelle osseuse chez le rat.

Paramètres	Témoin	Exposé
Ruptures	0.5	2.375
suppressions	0.25	1.75
fragmentations	0.27	1.52
lacunes de chromatides	0.38	2

III.2.6.2. Profil d'expression génique

Les rats traités à la deltaméthrine ont montré une régulation positive significative de l'ARNm testiculaire pour la GST et le HSP, alors que l'ARNm de StAR est significativement diminué par rapport aux rats témoins.

Résultats et discussion

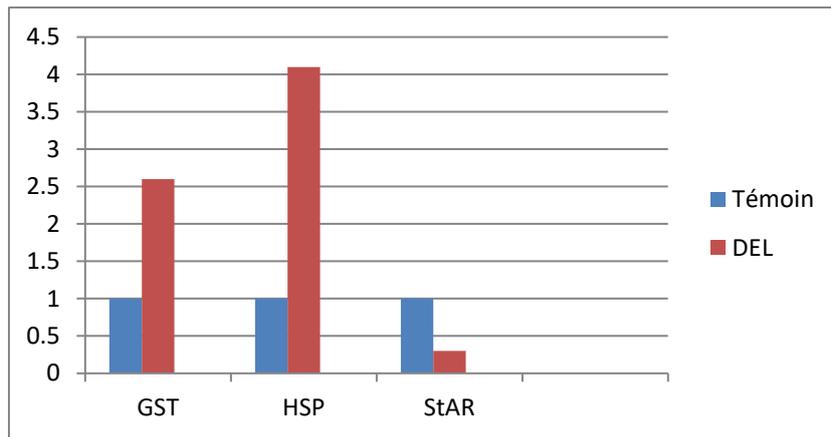


Figure 22 : Analyse par PCR en temps réel de l'ARNm de GST, HSP et StAR dans les groupes étudiés (Contrôle/Del: Deltaméthrine).

Bradley., (1985) a signalé qu'un produit chimique peut induire des dommages de lysosome ainsi que des dommages cellulaires ce qui provoque la production des ADNase lysosomiales plus d'autre ADNase dans le cytoplasme des cellules endommagés, ces derniers provoquent des cassures d'ADN double brin qui peuvent provoquer divers effets génotoxique y compris les mutations et les aberrations chromosomiques (**Bradley., 1985**).

De même, **Bhunya et Pati., (1990)** ont démontré une importante augmentation des aberrations chromosomiques et des micronoyaux dans les cellules de la moelle osseuse en plus des anomalies de sperme chez les souris traitées à la DEL, ce qui confirme nos résultats (**Bhunya et Pati., 1990**).

De plus, un potentiel clastogène a été observé après un traitement par voie orale avec l'insecticide pyréthroïde lambda cyhalothrine des rats pendant 30 jours, y compris les lacunes chromosomiques, les ruptures de chromosome, lacunes de chromatides, ruptures et fragments de chromatides (**Sharma et al., 2010**).

Sachant que les testicules et la fonction testiculaire sont particulièrement vulnérables aux blessures produites par les ROS (**Shen et Sangiah., 1995**), pendant la métabolisation des pyréthroïdes, une génération des anions superoxydes, des radicaux hydroxyles et des H_2O_2 se produit chez les animaux intoxiqués.

Les pyréthroïdes α -cyano, tels que la DEL, forment des cyanohydrines qui se décomposent en cyanures et aldéhydes, les ions cyanures sont principalement converti en thiocyanate et CO_2 , les aldéhydes et les autres conjugués lipophiles peuvent produire un

Résultats et discussion

stress oxydatif lors de la toxicité par les pyréthroïdes (**Kale et al., 1999**), ce qui signifie et appui nos résultats.

Un certain nombre de stimuli toxique peut induire la production d'une classe des protéines de stress oxydatif, appelées les protéines de choc thermique Hsp (**Hartl., 1996**).

Dans les testicules un certain nombre de Hsp a été identifié est caractérisé dont Hsp70, qui est le plus étroitement liés a la cytoprotection (**Neuer et al., 2000**).

Il est bien établie que l'induction transcriptionnelles des gènes de choc thermique chez les eucaryotes est médié par la transcription des facteurs de choc thermique qui s'est avéré être activé par une oxydation induite par le stress polluants tels que les pesticides avec une augmentation de l'expression du gène Hsp70 (**Lee et Corry., 1998**).

La GST est une famille d'enzyme connue pour jouer un rôle important dans la détoxification cellulaires, il ont été exprimé dans les cellule de Leydig, les cellule de Sertoli, les cellules germinales ainsi que dans l'épididyme, la présence de tels enzyme détoxifiants peut protéger les cellules de Sertoli des produits nocifs produits pendant un événement métabolique anormaux comme la métabolisation des pesticides (**Papp et al., 1995**).

Ces résultats confirment nos résultats qui montrent une augmentation de l'ARNm de GST chez les rats exposés à la DEL (témoin : 1, exposé : 2.6).

Les mouvements du cholestérol de l'extérieur vers l'intérieur a travers la membrane mitochondriale est la première étape de stéroïdogénèse, réalisée par les protéines de régulation aigue stéroïdienne StAR (**Stocco., 2001**).

Dans le travail en cours, une diminution marquée de l'expression de l'ARNm de StAR après l'exposition à la deltaméthrine a été détectée (témoin : 01, exposé : 0.3) Conformément à nos résultats, **Walsh et collaborateurs (2000)**, ont signalé que des pesticides tels que le diméthoate pouvaient inhiber la stéroïdogénèse dans les cellules tumorales par blocage transcription du gène StAR, indiquant que StAR peut être une cible importante pour les polluants environnementaux (**Walsh et al., 2000**).

Récemment, il a été démontré que l'exposition à la cyperméthrine pendant la puberté perturbe considérablement la synthèse de testostérone via une régulation négative de l'expression du gène testiculaire StAR (**Wang et al., 2010**).

Résultats et discussion

Conformément à l'expression du gène StAR, l'augmentation de la production des radicaux libres d'oxygène après l'exposition à la deltaméthrine pourrait entraîner une altération de la membrane mitochondriale avec une perturbation consécutive du niveau d'expression d'ARNm de StAR, entraînant une réduction du transport du cholestérol ainsi que la formation des stéroïdes

III.2.7.Histologie des testicules après exposition à la deltaméthrine

III.2.7.A. Rats

L'exposition à la DEL chez les rats peut provoquer des aberrations tissulaires et des dégénérescences cellulaires importantes qui provoquent l'arrêt de la spermatogenèse et donc la baisse de la production des spermatozoïdes.

III.2.7.A.1. Les aberrations testiculaires

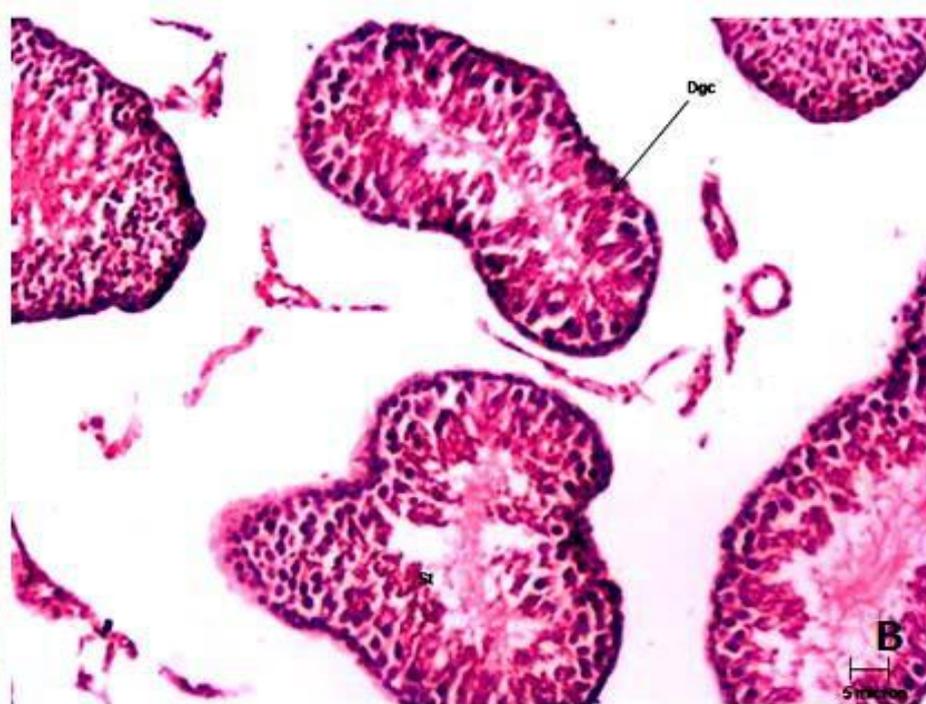
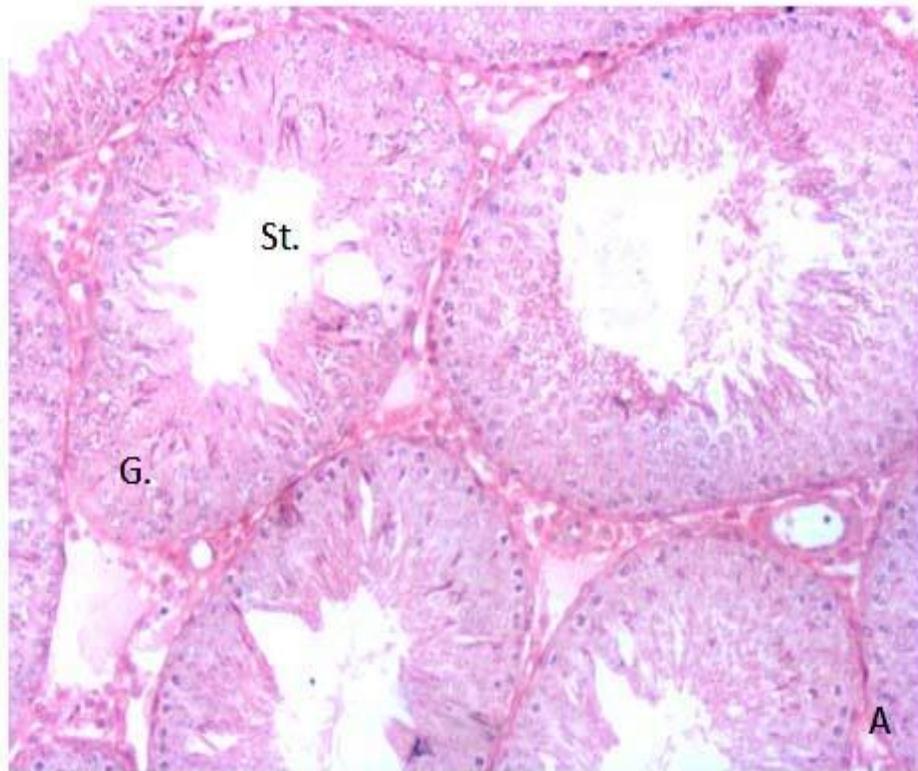


Figure 23 : Photomicrographie d'une coupe transversale de testicule des rats (A) contrôle, (B) expérimentale, (A) Montre des tubes séminifères (St) rempli des cellules germinales (G) tandis que pour les rats exposés (B) montre des altérations et des déformations des tube séminifères, formation d'un œdème inter-tubulaire avec très peu de tissu interstitiel.

III.2.7.B. Souris

III.2.7.B.1. Les aberrations tissulaires

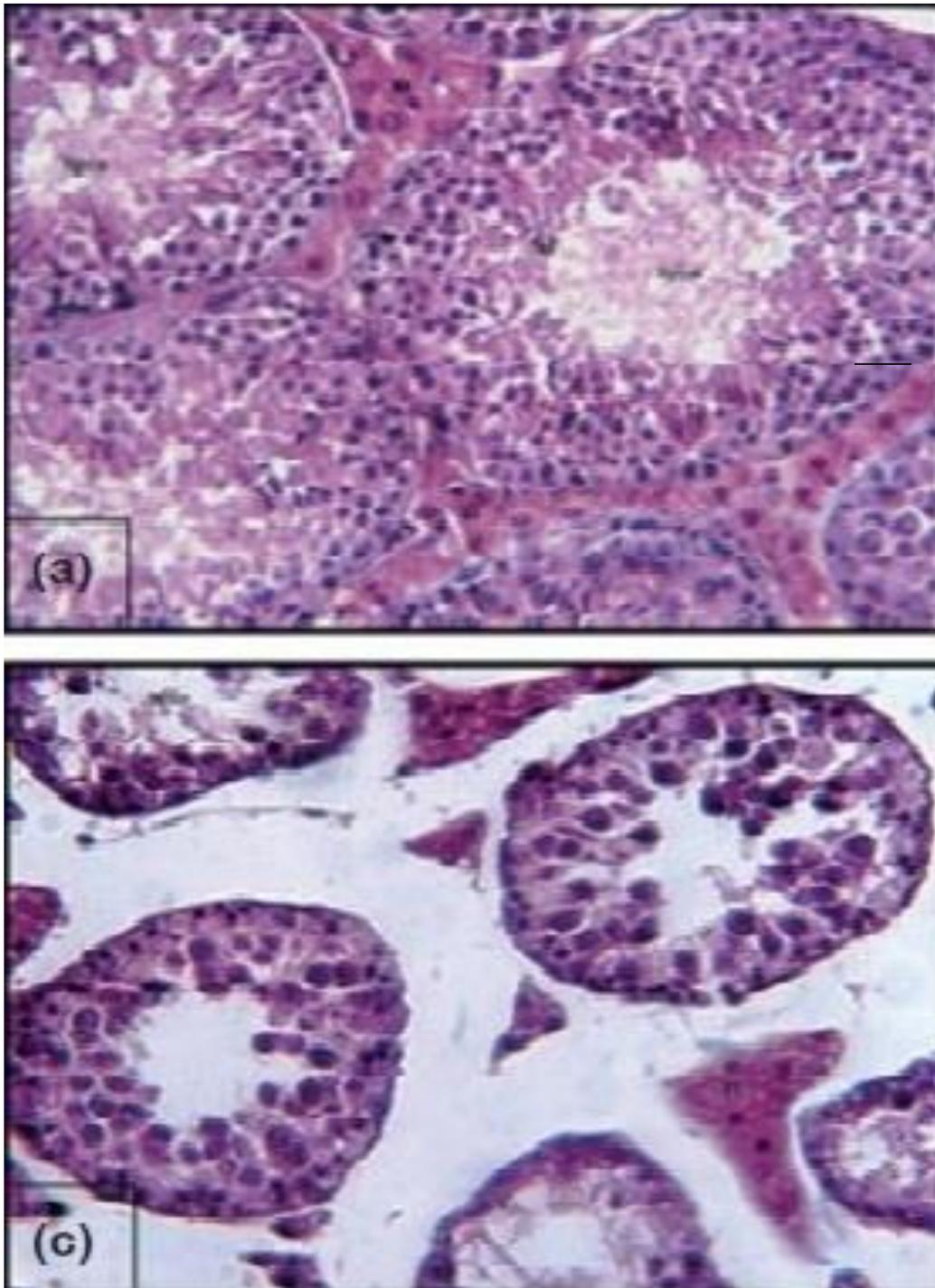


Figure 24 : (a) Coupes testiculaires de souris témoins qui montrent une spermatogénèse normale. Noter la disposition normale des cellules dans les séminifères tubules. Les espaces interstitiels apparaissent également Ti normal, interstitium; Sg, spermatogonie; Dakota du

Résultats et discussion

Sud, spermatide; Spzs, spermatozoïdes; CS, cellule de Sertoli (200). (c) Coupes testiculaires de souris traité avec 5 mg kg) 1 par jour de deltaméthrine. Notez les dégénérescences dans les séminifères tubules. Mue des cellules germinales en tubulaire lumen, V, vacuolisation dans les cellules de Sertoli (200).

III.2.7.B.2. Les anomalies des spermatozoïdes

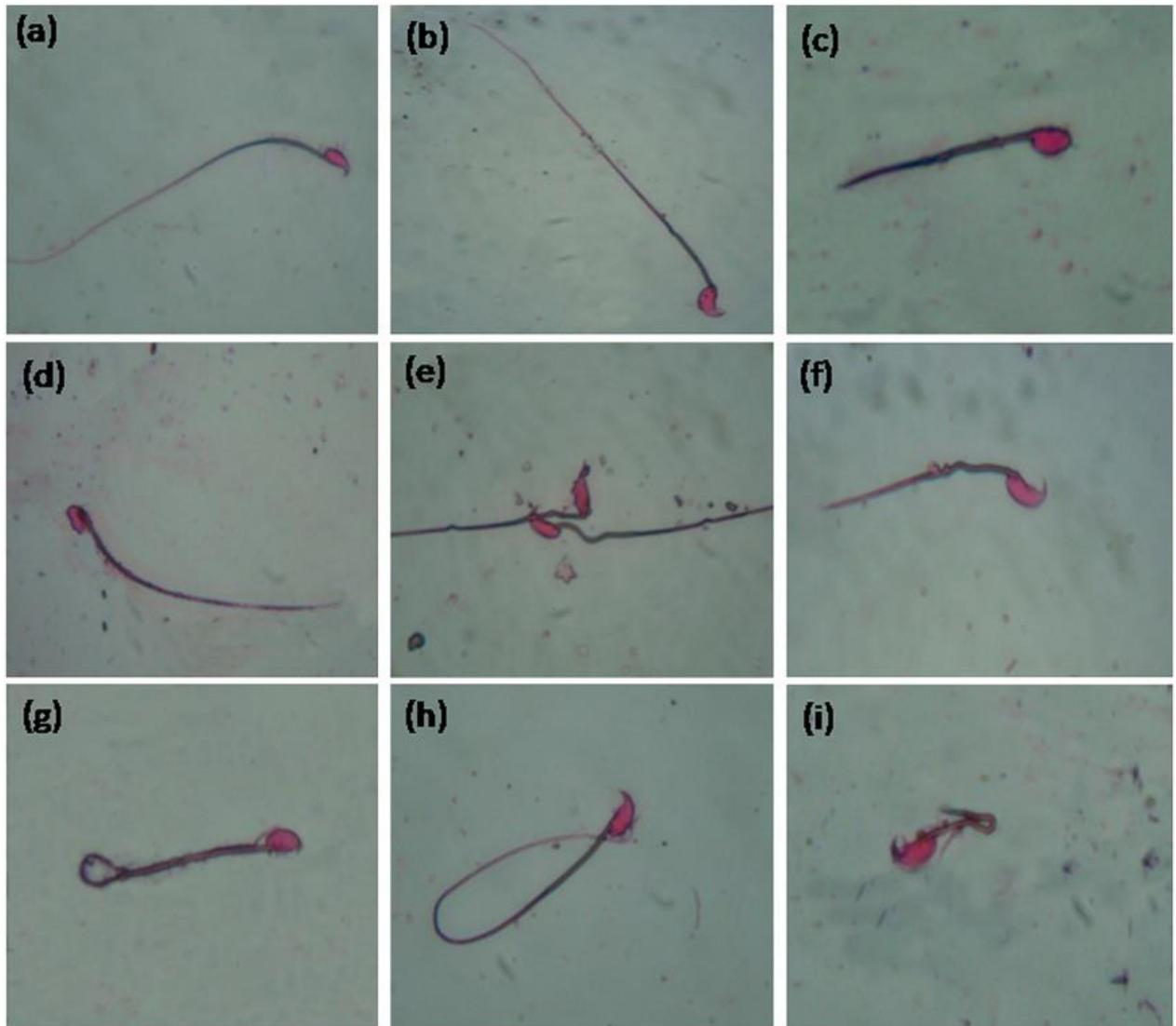


Figure 25 : Spermatozoïdes de souris colorés à l'éosine, contrôle **(a-b)**, **(c-d)** anomalies de la tête des spermatozoïdes, **(e-f)** anomalies de la pièce médiane et **(g-i)**, anomalies de la queue **(Benslima et al ; 2013)**.

L'examen histologique des coupes du tissu testiculaire a montré que l'apoptose était confinée aux cellules de germe basal et aux spermatocytes primaires et secondaires. Ces

Résultats et discussion

changements, en plus de l'apparence des vacuoles cellulaires de Sertoli dans les animaux intoxiqués à la deltaméthrine indiquent la suppression de la spermatogenèse.

Ces changements peuvent être attribués à l'induction de la production des LPO par la DEL et la réduction de l'hormone de testostérone, où, la testostérone est nécessaire pour l'attachement de différentes générations de cellules germinales dans les tubules séminifères. Par conséquent, un faible niveau intra-testiculaire de la testostérone peut entraîner le détachement des cellules germinales d'épithélium séminifère et peut initier l'apoptose des cellules germinales et infertilité masculine subséquente (**Lanco et Martínez., 1998**).

Résultats et discussion

➤ Discussion générale :

Dans la présente étude, nous avons trouvé des résultats remarquable dans l'ensemble des articles, mais ces derniers varient entre ceux qui sont fortement importants et d'autres qui présentent un effet faiblement remarquable.

Nous argumentons cette fluctuation par la différence des doses entre les travaux réalisés, en appuyant cette hypothèse par les résultats de **(Sharma., 2014)** d'où les paramètres spermatiques chez les rats exposés à 6mg /kg de DEL sont plus significatifs par rapport à ceux exposés à une dose de 4mg/kg et 2mg/kg.

La durée d'exposition est le facteur clé pour évaluer l'effet du pesticide **(Poonam S., 2018)**, **(Issam et ses collaborateurs (2009)** ont dit qu'il est possible que l'effet des pyréthroides sur les hormones gonadotrophines hypophysaires et les hormones testiculaires dépendent du temps d'exposition et du tissu testiculaire comme cible principale. **(Issam et al., 2009)**.

Nous expliquons aussi cette différence par la variation des conditions de déroulement de l'expérimentation dans les laboratoires (l'espacement des animaux, la température dans le laboratoire, les conditions environnementaux).

O'Hara et collaborateurs (1983); Dunnick et collaborateurs (1984) ont signalé que, l'ampleur des effets des pesticides dépendent principalement du type et dose de médicament, durée d'exposition, espèce et âge des animaux et d'autres facteurs environnementaux **(O'Hara et al., 1983 ; Dunnick et al., 1984)**.

Donc cette différence peut être due à l'origine, à des causes techniques de l'expérimentation (dose, durée, condition) mais surtout pas anatomo-physiologiques (variation entre la physiologie des rats et des souris).

La diminution de travaux sur les lapins peuvent être due a leur taille (ils prennent un grand espace dans un laboratoire) comme il semble être a cause de la durée de spermatogenèse (entre 40 à 60 jours)

Résultats et discussion

C'est pour cela on extrapole les explications rapportés par le rat et la souris à cause de sa physiologie proche de ces derniers et parce qu'ils appartiennent tous les trois a la famille des rongeurs.

Si nous avons pu terminer notre travail expérimental ce point sera comme un point fort vu la rareté des études scientifiques sur les lapins.

Chapitre IV : Conclusion et perspectives

Conclusion

Au terme de ce travail portant sur la reprotoxicité par le pesticide deltaméthrine chez les rongeurs mâles (rats, souris et lapins) et le rôle amélioratif de divers antioxydants, nous pouvons conclure que :

La deltaméthrine a une influence sur les poids testiculaires des rats, souris et lapins, ainsi que sur les paramètres spermatiques comme la concentration, la motilité, la morphologie et le pourcentage des spermatozoïdes aussi.

Une diminution des performances de la reproduction a été marquée après l'exposition à des différentes doses de la deltaméthrine pendant de diverses durées. Cette étude théorique a montré également que, le pesticide deltaméthrine influence les paramètres hormonaux comme la testostérone, LH, FSH et l'inhibine β .

Il a induit une réduction des paramètres enzymatiques (SOD, GSH, GPx, CAT et GST) à cause de la synthèse excessive de la génération des ROS (par influence de DEL) ainsi qu'une augmentation de peroxydation lipidique.

D'autres effets indésirables ont été évalués dans ce travail tel que les dommages d'ADN et les suppressions chromosomiques.

Les paramètres spermatiques, hormonaux et enzymatiques peuvent être améliorés après l'administration des antioxydants (curcuma, vit E/sélénium, gingembre et autres) qui ont un effet cytoprotecteur.

Il faut donc prendre en considération toutes les précautions et préventions afin d'éviter toute fuite ou propagation de ces pesticides en tenant compte :

De porter des combinaisons spéciales ainsi de prendre toutes les aliments riches en antioxydants afin d'assurer une protection contre ces ravageurs durant la période d'utilisation des pesticides afin d'atténuer les dommages provoqués par le pesticide.

Perspectifs :

Notre travail est basé sur une comparaison ou une combinaison théorique de différentes études réalisées, il pourrait être complété et renforcé par d'autres expérimentations réalisées sur terrain pour une plus grande précision et affirmation.

C'est pour cela plusieurs axes d'études seraient donc envisagées :

- Compléter ce travail par une étude faite sur la femelle, pour découvrir l'impact sur elle.
- Appuyer les résultats retrouvés avec une étude statistique.
- Élargir le travail sur un nombre plus important d'article pour avoir plus d'arguments sur la significativité des résultats.
- Multiplier les études sur l'espèce lapins à cause de la rareté des travaux faits.

Références bibliographiques

1. Abdelkhalek, N.K.M., Ghazy, E.W., Abdel-Daim, M.M., Pharmacodynamic interaction of *Spirulina platensis* and deltamethrin in freshwater fish Nile tilapia, *Oreochromis niloticus*: impact on lipid peroxidation and oxidative stress. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* 2015,22, 3023-3031.
2. ACTA., Index Phytosanitaire ACTA 2005.41èm, Association de Cordination Technique Agricole, France, 2005, pp. 820.
3. Akbarsha, M.A., P.N. Latha and P. Murugaian. Retention of cytoplasmic droplet by rat cauda epididymal spermatozoa after treatment with cytotoxic and xenobiotic agents. *J. Reprod. Fertil.* 2000, 120(2): 385-90.
4. Akingbemi, B.T., Sottas, C.M., Koulova, A.I., Klinefelter, G.R., Hardy, M.P., Inhibition of testicular steroidogenesis by xenoestrogens bisphenol A is associated with reduced pituitary luteinizing hormone secretion and decreased steroidogenic enzymes gene expression in rat Leydig cells. *Endocrinology.* 2004, 145, 592–603.
5. Allen JW., Ehling UH., Moore MM., Lewis SE Germ line specific factors in chemical mutagenesis. *Mutat Res.* 1995, 330:219–231.
6. Anadón, A., Ares, I., Martínez, M.A., Martínez-Larrañaga, M.R., Pyrethrins and synthetic pyretroids: use in veterinary medicine. In: *Handbook of Natural Products* (Edited by G. Ramawat and J.M. Merillon). Springer Verlag Berlin Heidelberg, Germany, 2013, pp 4061-4086.
7. Anadón, A., Martínez-Larrañaga, M.R., Martínez, M.A., Use and abuse of pyrethrins and synthetic pyrethroids in veterinary medicine. *Vet. J.* 2009, 182, 7-20.
8. Anderson HR., Vinggaard AM., Rasmussen TH., Gjermansen IM, Bonefeld-Jorgensen EC Effects of currently used pesticides in assays for estrogenicity,

- androgenicity, and aromatase activity in vitro. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2002, 179:1–12.
9. Arshad H, Fahad M, Salah M. Active ingredients of ginger as potential candidates in the prevention and treatment of diseases via modulation of biological activities. *International Journal of Physiology, Pathophysiology and Pharmacology*. 2014, 6 (2), pp 125-136.
 10. AGGARWAL BB, BHATT ID, ICHIKAWA H, AHN KS, SETH G, SANDUR SK, ET AL. Curcumin–biological and medicinal properties. *Turmeric: the genus Curcuma*. Taylor and Francis Group; 2006. p. 297–368.
 11. Bjelakovic G., coll., Antioxydant supplements for prevention of mortality in healthy participants and patients with various diseases, Cochran review, 2012.
 12. Armstrong IS., Rajasekaran M., Chamulitrat W., Gatti P., Hellstrom WJ., Sikka SC., Characterization of reactive oxygen species induced effects on human spermatozoa movement and energy metabolism. *Free Radic Biol Med*. 1999;26:869-80.
 13. Baldi I., Cordier S., Coumoul X., Elbaz A, Gamet-Payrastre L., Le bailly P et all., pesticides: effets sur la santé . INSERM , Institut national de la santé et de la recherche médicale :paris.2019.
 14. Ben Slima, A., Ben Abdallah, F., Keskes-Ammar, L., Embryonic exposure to dimethoate and/or deltamethrin impairs sexual development and programs reproductive success in adult male offspring mice. *Andrologia*. 5 2012; 44(Suppl 1): 661–666.

15. Ben Slima A., Chtourou Y., Barkallah M., Boudawara T., Gdoura R., Endocrine disrupting potential and reproductive dysfunction in male mice exposed to deltamethrin. *Hum Exp Toxicol*, 2017, 36(3) :218-226.
16. Bhunya, S.P., Pati, P.C. Effect of deltamethrin, a synthetic pyrethroid, on the induction of chromosome aberrations, micronuclei and sperm abnormalities in mice. *Mutagenesis*. 1990, 5, 229–232.
17. Bradbury, S.P., Coats, J.R., Comparative toxicology of the pyrethroid insecticides. *Rev. Environ. Contam. Toxicol*, 1989, 108, 133-177.
18. Bradley. M.O. Cytotoxicity as a mechanism of the carcinogenesis. In: Muhammed, A., Von Brostel, R.C. (Ed.), *Basic and Applied Mutagenesis*.1985, 99–109.
19. Braguini, W.L., Cadena, S.M., Carnieri, E.G., Rocha, M.E., de Oliveira, M.B., Effects of deltamethrin on functions of rat liver mitochondria and on native and synthetic model membranes. *Toxicol. Lett*. 2004, 152, 191–202.
20. Bavoux, N., Bonnard, D., Jargot, F., Pillière, P., Serre. *IPCS INCHEM. Deltamethrin, Environmental health criteria*, 1990, EHC 97, WHO.
21. Bavoux, N., Bonnard, D., Jargot, F. Pillière, P., Serre, *Base de données FICHES TOXICOLOGIQUES*, Fiche toxicologique n°193, Canada, 2007.
22. Chandra, N., Jain, N.K., Sondhia, S., Srivastava, A.B., Deltamethrin induced toxicity and ameliorative effect of alpha-tocopherol in broilers. *Bull. Environ. Contam. Toxicol*, 2013, 90, 673-678.
23. Chargui, I., Grissa, I., Bensassi, F., Hrira, M.Y., Haouem, S., Haouas, Z., Bencheikh, H., Oxidative stress, biochemical and histopathological alterations in the

liver and kidney of female rats exposed to low doses of deltamethrin (DM): a molecular assessment. *Biomed. Environ. Sci*, 2012, 25, 672-683.

24. Charline Warembourg., Perturbation endocrinienne pendant la grossesse et anomalies précoces du système reproducteur : analyses à partir de cohortes mère-enfant. these de doctorat, Université Bretagne Loire (ComuE) et de Institut de recherche en santé environnement et travail, Rennes 2016.
25. Chauhan LKS., Agarwal DK., Sundaraman V., In vivo induction of sister chromatid exchange in mouse bone marrow following oral exposure to commercial formulations of alpha-cyano pyrethroids. *Toxicol Lett.* 1997, 93:153–157.
26. Chelikan P., Fita I., Loewen PC., Diversity of structures and properties among catalases. *Cell Mol Life Sci.* 2004; 61(2): 192-208.
27. Cleaver, J.E., Morgan, W.F., Poly (ADP-ribose) polymerase: a perplexing participant in cellular responses to DNA breakage. *Mutat. Res.* 1991 257, 1–18.
28. Clermont, Y., Kinetics of spermatogenesis in mammals : seminiferous epithelium cycle and spermatogonial renewal. *Physiol Rev*, 1972. 52 (1) : p. 198-236.
29. Knobit. E ., Neill J., Ewing LL., Greenwald DW., Market CL., Pfaff DW., Coffee, D.S. Androgen actions and the sex accessory tissues. In : the physiology of reproduction, (eds) Raven Press, New York, (1998). pp1081-1119.
30. Creasy D., Pathogenesis of male reproductive toxicity. *Toxicol Pathol.* 2001 64-76.
31. Dalsenter, P. R., Dallegrove, E., Mello, J. R. B., Langeloh, A., Oliveira, R. T., and Faqui, A. S, Reproductive effects of endosulfan on male offspring of rats exposed during pregnancy and lactation. *Hum. Exp. Toxicol*, 1999, 18, 583–589.

32. Damstra T., Barlow S., Bergman A., et al. Global assess-ment of the state of the science of endocrine disruptors. Geneva: WHO/IPCS, 2002, pp. 11–32.
33. Dominique STEGEL, INTÉRÊT DE L'ÉTUDE CHROMOSOMIQUE PARENTALE ET DU PRODUIT D'AVORTEMENT DANS LES FAUSSES COUCHES SPONTANÉES SIMPLES ET MULTIPLES, UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY ,2001.
34. De Boeck Université, 2007) Topaz1, un gène indispensable à la spermatogenèse (Alix LUANGPRASEUTH-PROSPER 2015).
35. El Mrabet.K., Développement d'une méthode d'analyse de résidus de pesticides par dilution isotopique associée à la chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem dans les matrices céréalières après extraction en solvant chaud pressurisé. Université Pierre et Marie Curie. Thèse de Doctorat, 2008, p.292.
36. El-Aziz AMI., Sahlab AM., El-Khalik AM., Influence of diazinon and deltamethrin on reproductive organs and fertility of male rats. Dtsch Tierarztl Wschr. (1994) 101:230–232.
37. El-Gohary, M., Awara, W.M., Nassar, S. and Hawas, S., Deltamethrin-induced testicular apoptosis in rats: the protective effect of nitric oxide synthase inhibitor. Toxicol., 1999, 132:1-8.
38. Foley G.L., Mechanisms of male reproductive organ toxicity. *toxicologic pathology* 2001 29(1):49-63.
39. Francoise Marc., Andre Davin., Laurence Deglene-Benbeahim., Carine Ferrand, Michel Baccaunaud, Pierre Fritsch. Médecine science, 2004, 20 (4), 458-463.

40. FICHE DE DONNÉES DE SÉCURITÉ, Selon les Règlements CE 1907/2006, 1272/2008 y 2015/830,2015.
41. Gandhi G., Chowdhury JB., Sareen PK., Dhillon VP., Genotoxic effects of deltamethrin in the mouse bone marrow micronucleus assay. *Mutat Res* (1995) 346:203–206.
42. Gharbi.M., les voies d'administration des médicaments, 2017.
43. Gidenne T., Le lapin. De la biologie à l'élevage. Quae Éditions, Versailles, France, 2015 ., 270 p.
44. Griffin CS., Mammalian toxicology of pyrethrum. *Pyrethrum Post.* (1973), 12:50–58.
45. Guardiola, F.A., Gonzalez-Parraga, P., Meseguer, J., Cuesta, A., Esteban, M.A., Modulatory effects of deltamethrin-exposure on the immune status, metabolism and oxidative stress in gilthead seabream (*Sparus aurata* L.). *Fish Shellfish Immunol*, 2014, 36, 120-129.
46. Guide pratique des analyses médicales de Pascal Dieusaert – 6e édition - Editions Maloine – avril 2015.
47. G.Tobelem. anatomie des bourses. *Andrologie I G.Arvis.* EdMalouines, 1987 :p15-25.
48. Hara, G.P., Ping, K.C., John, C.H., Burke, S.S., Smith, J.M., and Hayes, W., THE EFFECT OF NITROFEN [4-(2,4-DICHLOROPHENOXY) NITROBENZENE] ON THE REPRODUCTIVE PERFORMANCE OF MALE RATS, *Toxicology*, 1983, 28, 323-333.

49. Hartl, F.U., Molecular chaperones in cellular protein folding. *Nature.*, 1996 381, 571–579.
50. Hu JX., Li YF., Li J., Pan C., He Z., Dong HY., et al. Toxic effects of cypermethrin on the male reproductive system: with emphasis on the androgen receptor. *J Appl Toxicol.* 2013; 33(7): 576-585.
51. Huazhong Agricultural University, Wuhan, Hubei, Madrid, Spain, China, 2018, 430070, 28040.
52. HAMAMAH S, BARTHELEMY C. Spermogramme et tests de fécondance. Intérêt et limites.
53. Jean-Philippe Béguel., Étude de la capacité antioxydante en lien avec la reproduction chez l'huître creuse *Crassostrea gigas*. *Biologie animale. Université de Bretagne occidentale - Brest*, 2012. Français.
54. Jedlinska, M., Bomba, G.; Jakubowski, K., Rotkiewicz, T., Jana, B. and Penkowski, A., (: Impact of oxidative stress and supplementation with vitamins E and C on testes morphology in rats. *J. Reprod.*, 2006, 52: 203-209.
55. Joel pincemail., Karine Bonjean, Karine Cayeux., Jean-Olivier Defraigne., *Nutrition clinique et métabolisme*, 2002, 16(4), 233-239.
56. Jean-Charles CHARIOUX, EFFETS INDESIRABLES CUTANES, MUQUEUX ET UNGUEAUX DES ANTICANCEREUX DISPONIBLES EN VILLE. *Etiologie, physiopathologie, prévention et prise en charge par le pharmacien d'officine*, 2015.
57. JP.Dadoune, A. Demoulin. *Structure et fonction du testicule. La reproduction chez les mammifères et chez l'homme*. Ed.Ellipses INRA, 1991 :p221-250
58. Kale, M., Rathore, N., John, S., Bhatnagar, D. Lipid peroxidative damage on pyrethroid exposure and alterations in antioxidant status in rat erythrocytes: a

- possible involvement of reactive oxygen species. *Toxicol. Lett.* 1999, 105, 197–205.
59. Kamel, F., Kubajak, C.L.,. Modulation of gonadotropin secretion by corticosterone: interaction with gonadal steroids and mechanism of action. *Endocrinology* 1987, 121, 561–568.
60. Kierszenbaum A.L., *Histologie et biologie cellulaire: une introduction à l'anatomie pathologique*. 1st ed. Bruxelles: *De Boeck*. 2006.
61. Kumar, A., Sasmal, D., Bhaskar, A., Mukhopadhyay, K., Thakur, A., Sharma, N., Deltamethrin-induced oxidative stress and mitochondrial caspase-dependent signaling pathways in murine splenocytes. *Environ. Toxicol*, 2016, 31, 808-819.
62. L'Association des Cytogénéticiens de Langue Française, Le Groupe Francophone de Cytogénétique Hématologique, Le Groupe Français de Cytogénétique Oncologique, 2014.
63. Lafuente A., Cabaleiro T., Caride A., et al. Toxic effects of methoxychlor administered subcutaneously on the hypothalamic–pituitary–testicular axis in adult rats. *Food Chem. Toxicol* 2008; 46: 1570–1575.
64. Lamirande E., Gagnon C., Impact of reactive oxygen species on spermatozoa: A balancing act between beneficial and detrimental effects. *Hum Reprod* 1995;10:15-21.
65. Ianco-Rodriguez J., Martinez-Garcia C., Apoptosis precedes detachment of germ cells from the seminiferous epithelium after hormonal suppression by short-term oestradiol treatment of rats. *Int J Androl* 1998; 21:109–15.
66. Latchoumycandane C., Mathur PP., Induction of oxidative stress in the rat testis after short-term exposure to the organochlorine pesticide methoxychlor. *Arch Toxicol*. 2002; 76(12): 692-698.

67. Lee, Y.J., Corry, P.M. Metabolic oxidative stress-induced Hsp70 gene expression is mediated through Sapk pathway. *J. Biol. Chem.* 1998, 273, 29857– 29863.
68. Lenzi A., Cualosso F., Gandini L., Lombardo F., Dondero F. Placebo controlled, double-blind, cross-over trial of glutathione therapy, in male infertility. *Hum Reprod* 1993;9:2044-50.
69. Lonare M., Kumar M., Raut S., More A, Doltade S., Badgujar P., et al. Evaluation of ameliorative effect of curcumin on imidacloprid-induced male reproductive toxicity in Wistar rats. *Environ Toxicol.* 2016; 31(10): 1250-1263.
70. Manna S., Bhattacharyya D., Mandal TK, Das S. Repeated dose toxicity of deltamethrin in rats. *Indian J Pharmacol* 2005;37:160-4.
71. Matzuk MM., Finegold MJ., Mishina Y., et al. Synergistic effects of inhibins and Mullerian-inhibiting substance on testicular tumorigenesis. *Mol Endocrinol* 1995; 9: 1337–1345.
72. Mcleese DW, Metcalfe CD, Zitko V Lethality of permethrin cypermethrin and fenvalrate to salmon, lobster and shrimp. *Bull Environ Contam Toxicol.* (1980), 25:950– 955.
73. MERHI M., 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, l'université de Toulouse, France, 2008.
74. MOENNE, Alejandra., Eucaryotic metallothioneins :proteins, gene, regulation and copper homeostasis. *Cahiers de biologie marine* 42.1-2(2001) : 125-135.

75. Neuer, A., Spandorfer, S.D., Giraldo, P., Dieterle, S., Rosenwaks, Z., Witkin, S.S., 2000.
76. Nieradko-Iwanicka, B., Borzecki, A., Subacute poisoning of mice with deltamethrin produces memory impairment, reduced locomotor activity, liver damage and changes in blood morphology in the mechanism of oxidative stress. *Pharmacol. Rep.*, 2015, 67, 535- 541.
77. Oda SS., El-Maddawy ZK. Protective effect of vitamin E and selenium combination on deltamethrin-induced reproductive toxicity in male rats. *Exp Toxicol Pathol* 2012;64:813-9.
78. O'Donnell, Liza., Mécanismes de la spermiogenèse et de la spermiation et comment ils sont perturbés.Spermatogenèse, Taylor & Francis., 2014.
79. OpenStax College., Anatomie et physiologie,différence entre la spermatogenèse et la spermiogenèse, 2013.
80. Orlu, E.E.,Obulor, A., OInvestigation on the effect of aqueous extract of *Acanthus montanus* on spermatogenesis in Swiss mice.*IOSRJournal of Pharmacy and Biological Sciences.* (2014). 9(3), 11-18.
81. Papp, S., Robaire, B., Hermo, L., Immunocytochemical localization of the Ya,Yc,Yb1,and Yb2 subunits of glutathione S-transferases in the testis and epididymis of adult rats, 1995.
82. Poncelet C., Sifer CPhysiologie et thérapie de la reproduction chez l'humain.Edition Springer-Verlag, Paris, 2011.
83. P.Colombeau, D.Valleix. anatomie de la prostate. *Andrologie II* G.Arvis. Ed Malouines, 1989 :p863-872.

84. P. N. Ravindran, K. Nirmal Babu, K. Sivaraman, Turmeric : The genus *Curcuma*, CRC Press, 2007 (lire en ligne [archive]), p. In Sounakeeya Atharva Veda Samhita (an ancient treatise on Ayurveda), turmeric powder is proposed for dry massage in Hridroga (cardiac complaints).
85. Qirong Lu., Deltamethr,in toxicity: a review of oxidative stress and metabolism, 1Department of Pharmacology and Toxicology, Faculty of Veterinary Medicine, Universidad Complutense de Madrid, National Reference Laboratory of Veterinary Drug Residues (HZAU) and MAO Key Laboratory for Detection of Veterinary Drug Residues, Queiroz, M.L. Hematopoietic effects in mice exposed to deltamethrin and hydrocortisone. *Int. J. Immunopharmacol*, 1993, 15, 301–307.
86. Rathore HS., Nollet LM (Eds).,Pesticides: evaluation of environmental pollution. CRC Press, 2012.
87. Rene Lafont , Encyclopædia Universalis. Réginald RIWER,Pharmacodynamie, Etude de l'interaction médicament Etude de l'interaction médicament-cible,Pharmacien Centre Hospitalier Carcassonne,2015.
88. Russell, L.D., Role in spermiation. In: Russell, L.D., Griswold, M.D. (Eds.).,The Sertoli Cell. Cache River Press, Clearwater, FL, 1993.
89. S. Kaviarasan, R., Sundarapandiyan and C. V. Anuradha., *Cell Biol. Toxicol.*, 2008, 24, 391–400.
90. Sakr SA., Al-Amoudi WM., Effect of leave extract of *Ocimum basilicum* on deltamethrin induced nephrotoxicity and oxidative stress in albino rats. *J Appl Pharma Sci* 2012;2:22-7.

91. Sakr, S.A., and Al-Amoudi, W. M. : Effect of ginger extract on deltamethrin induced histomorphological and immunohistochemical changes in testes of albino Rats. *Life Sci. J.*, 2012, 9(1):771-778.
92. Salem, M.H., Z. Abo-Elezz., G.A. Abd-Allah, G.A. Hassan and N. Shaker., Effect of organophosphorous (dimethoate) pyrethroid (deltamethrin) pesticides on semen characteristics in rabbits. *J. Environ. Sci. Health.*, 1988. 23: 279-290.
93. Samuel O., Saint-Laurent L., Guide de prévention pour les utilisateurs de pesticide en agriculture maraîchère. 2001.
94. Samuel et Saint-Laurent., Guide de prévention pour les utilisateurs de pesticides en agriculture maraichère, Institut national de santé publique du Québec, Canada,2001.
95. Sankar P., Telang AG., Manimaran A. Protective effect of curcumin on cypermethrin-induced oxidative stress in Wistar rats. *Exp Toxicol Pathol* 2012; 64:487-93.
96. Sarah Campion., Natasha Catlin., Nicholas Heger., Elizabeth V McDonnell., Sara E Pacheco., Camelia Saffarini., Moses A. Sandrof., Kim Boekelheide., Male Reprotoxicity and Endocrine Disruption., *Clinical and Environmental Toxicology* pp 2012, 315-360.
97. Sharma P., Khan I., Singh R. Efficacy of Curculigoorchioides in deltamethrin induced reproductive system impairment in male Wistar rats. *Asian J Pharmaceutics.* 2016; 10(1): S100-S109.
98. Sharma P., Khan IA., Singh R., Curcumin and quercetin ameliorated cypermethrin and deltamethrin-induced reproductive system impairment in male Wistar rats by

upregulating the activity of pituitary-gonadal hormones and steroidogenic enzymes. *Int J Fertil Steril* (2018).

99. Sharma P., Singh R., Jan M., Dose dependent effect of deltamethrin in testis, liver and kidney of Wistar rats. *Toxicol Int.* 2014; 21(2): 131-139.
100. Sharma, D.C., Saxena, P.N., Sharma, R., Assessment of clastogenicity of kcyhalothrin, a synthetic pyrethroid in cultured lymphocytes of albino rat. *World Appl. Sci. J.* 2010, 8, 1093–1099.
101. Sébastien Vigier, pour la science, les régulations de la fonction de reproduction chez l'homme, 2010, 396.
102. Sénat., dossier Supression des pesticides,jardins de France,2016, 642.
103. Shen, Y., Sangiah, S. Na⁺, K⁽⁺⁾-ATPase, glutathione, and hydroxyl free radicals in cadmium chloride-induced testicular toxicity in mice. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, 1995, 29, 174–179..
104. Slima.BA., Be., Ali M., Barkallah M., Traore A., Boudawara T., Allouche N., Gdoura R : Antioxydant properties of Pelargonium graveolens L'Her essential oil on the reproductive damage induced by deltamethrin in mice as compared to alpha-tocopherol.*Lipids Health Dis.*2013, 12 : 30-10.1186/1476-511X-12-30.
105. ssam C., Samir H., Zohra H., Monia Z., Hassen BC., Toxic responses to deltamethrin (DM) low doses on gonads, sex hormones and lipid peroxidation in male rats following subcutaneous treatments. *J Toxicol Sci* 2009; 34:663-70.
106. Sun M., Xu PP., Ren Y., Li YF., Zhong YF., Yan H. Protective effect of melatonin on oxidative damage by Deltamethrin in rat brain *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi* 2007; 25:155-8.

107. Suwanchaichinda, C., Khamkong, P., Worasuttayangkurn, L., Satayavivad, J., Deltamethrin exposure affects host resistance to Plasmodium infection in mice. *Environ. Toxicol. Pharmacol.*, 2005, 20, 77-82.
108. Sweeney, T., Nicol, L., Roche, J. F., and Brooks, A. N.. Maternal exposure to octyphenol suppresses ovine fetal follicle-stimulating hormone secretion, testis size and Sertoli cell number. *Endocrinology.* (2000) 141, 2667–2673.
109. Thibault C., and M.C. Levasseur., *La Reproduction chez les Mammifères et l'Homme.* Ellipse Editions, Institut National pour la Recherche Agronomique, Paris., 2001.
110. Toppari, J., Larsen, C. L., Christiansen, P., et al Male reproductive health and environmental xenoestrogens. *Environ. Health Perspect.*, (1996). 104, 741–803.
111. Walsh, L.P., Webster, D.R., Stocco, D.M., The role of heat shock proteins in reproduction. *Hum. Reprod. Update*, 2000. 6, 149–159.
112. Walsh L P., Webster D R and Stocco D M., Dimethoate inhibits steroidogenesis by disrupting transcription of the steroidogenic acute regulatory (StAR) gene. *J. Endocrinol.* 167, 253–263.
- 113.
114. Wang, H., Wang, Q., Zhao, X.F., Liu, P., Meng, X.H., Yu, T., et al. Cypermethrin exposure during puberty disrupts testosterone synthesis via downregulating StAR in mouse testes. *Arch. Toxicol.*, 2010 84, 53–61.
115. Wang, X., Martinez, M.A., Dai, M., Chen, D., Ares, I., Romero, A., Castellano, V., Martinez, M., Rodriguez, J.L., Martinez-Larrañaga, M.R., Anadón, A., Yuan, Z., Permethrin-induced oxidative stress and toxicity and metabolism. A review. *Environ. Res.*, 2016, 149, 86-104.

116. Wang, X.Z., S.S. Liu., Y. Sun., J.Y. Wu., Y.L. Zhou and J.H. Zhang,. Beta-cypermethrin impairs reproductive function in male mice by inducing oxidative stress. *Theriogenology*, 2009, 72: 599-611.
117. Wangikar P., Tausif A., Subrahmanyam V. Toxicologic pathology of the reproductive system. In R.C. Gupta, ed. *Reproductive and developmental toxicology*. 1st ed. USA: *Academic Press*. 2011 1003-1026.
118. Werner, I., Moran, K., Effects of Pyrethroid Insecticides on Aquatic Organisms. *Synthetic Pyrethroids*, Chapter 14. In: *ACS Symposium Series*, 2008, 991, 310-334.
119. Whitacre, C.M., Hashimoto, H., Tsai, M.L., Chatterjee, S., Berger, S.J., Berger, N.A.,. Involvement of NAD-poly (ADP ribose) metabolism in p53 regulation and its consequences. *Cancer Res.*1995, 55, 3697–3701.
120. Yousef MI., Vitamin E modulates reproductive toxicity of pyrethroid lambda-cyhalothrin in male rabbits. *Food Chem Toxicol* 2010;48:1152–9.
121. Zenick, H., and Clegg, E. D., Assessment of male reproductive toxicity: A risk assessment approach. In *Principles and Methods of Toxicology* (W. Hayes, Ed.), Raven Press, New York, 1989, pp. 275–309.
122. Zhang, J., Dawson, V.L., Dawson, T.M., Snyder, S.H. Nitric oxide activation poly (ADP-ribose) synthetase in neurotoxicity. *Science*. 1994, 263, 687–689.

ANNEXES

Annexe

num	Article	Espèce, sexe	Dose, durée	objectif	référence
01	Effet de la deltaméthrine administrée par voie intrapéritonéale sur l'indice de fertilité du rat albinos	Rats albinos male	1mg/kg 1 mois.	-administration du pesticide sur les rats albinos male. Voir l'effet de l'administration par voie intrapéritonéale de la deltamethrine sur la fertilité des rats albinosen comparant l'indice de fertilité moyen dans la région centrale et périphérique et l'histopathologie de testicule.	Anil Kumar 2015
02	Altérations Induites Par La Deltaméthrine Dans La Morphologie Des Spermatozoïdes Et L'altération De La Spermatogenèse Chez Les Rats Sprague-Dawley Adultes.	rats Sprague-Dawley mâles.	*groupe B : du concentré émulsifiable de deltamét(CE) dilué à 6,25 mg *Groupe (C) : 12,5 mg *groupe (D) : 25 mg / kg / jour. 35 jours.	. administration de deltamethrine ssur les rats Sprague-Dawley mâles. Observé l'effet de l'administration de deltaméthrine sur la spermatogenèse Et sur les biomarqueurs d'enzymes hépatiques : d'alanine aminotransférerase (ALT) et de phosphatase alcaline (ALP).	E E Orlu 2014.

<p>03</p>	<p>l'effet de la deltamethrine et du ridomil sur les paramètres du sperme et hormones de reproduction des rats albinos males.</p>	<p>Rats Albinos Males.</p>	<p>A, D, R et C. grpA témoin. GrpD (100 mg de Deltaméth / kg de poids corporel), R (100 mg de Ridomil /kg de poids corporel) et C (50 mg de deltaméth+ 50 mgRidomil / kg de poids corporel). traitement aux pesticides à 48 heures d'intervalle pendant 9semaines.</p>	<p>rats albinos male administré par la deltamethrine. Suivre l'effet de deltamethrine sur les paramètres spermatiques ainsi que sur les hormones de reproduction : FSH _ LH sur le rats albinos male.</p>	<p>Utip B , 2013</p>
------------------	---	----------------------------	---	---	-----------------------------

04	Évaluation de la toxicité pour la reproduction induite par la deltaméthrine dans rats albinos mâles	Rats albinos males.	groupes traités ont reçu du DTM par voie orale à différents niveaux de dose (7,5, 17,5 et 27,5 mg / kg b. poids / jour pendant 45 jours) dans l'huile d'olive. 45 jours.	administration du pesticide sur les rats albinos male. Évalué la toxicité de la deltaméthrine sur la reproduction du rat male (les paramètres spermatique, l'histopathologie et Et la radio-immunologie).	Reprnducli ve To.xicolny\ Unit, Center ter Adv anccd Studies, D panmcnl ol ooIng\, University' of Rajasthan, Jaipur, 2009.
05	Effets comparatifs du diméthoate et de la deltaméthrine sur système reproducteur chez la souris mâle	Souris Male.	diméthoate (5, 15 et 28 mg kg) 1 jour) 1). *la deltaméthrine (5 mg kg) 1 jour) 1). 21 jours.	administration des pesticides sur les souris males. Évalué l'effet comparatif toxique des pesticides (deltaméthrine) sur la variation du poids, paramètres spermatiques (motilité, vitalité, morphologie ...).	A. Ben Slima2, 2009

<p>06</p>	<p>Exposition embryonnaire au diméthoate et / ou à la deltaméthrine altère le développement sexuel et les programmes de reproduction succès chez des souris mâles adultes.</p>	<p>Souris males.</p>	<p>diméthoate (5 mg kg) 1 par jour). deltaméthrine (5 mg kg) 1 par jour). leur mélange à 5 mg kg) 1 par jour du jour 3 au jour 21 de la grossesse.</p>	<p>exposition aux pesticides des souris gravides. cette étude était d'étudier les effets sur la reproduction de faibles doses de pesticides sur la progéniture mâle de souris enceintes exposées, On comparant l'effet de Deltamethrine et Diméthoate sur le poids testiculaire et les paramètres spermatiques et l'étude histopathologique.</p>	<p>Ben Slima, 2011</p>
<p>07</p>	<p>Effet chronique in vivo de diméthoate et deltaméthrine sur des lapins.</p>	<p>Lapins Males.</p>	<p>1/10 est la dose la plus élevée et 1/100 est la dose la plus faible de la DL50. 5 mois</p>	<p>- administration des pesticides sur les lapins males . Observé l'effet chronique de la deltamethrine sur la variation du poids corporel et le poids des gonades ainsi que la teneur des concentrations des protéines sériques comme La concentration d'albumine, L'activité acétylcholinestérase l'acétylcholinestérase...</p>	<p>N. Shaker a, 2008.</p>

08	Évaluation des effets de la deltaméthrine sur les testicules de rat fœtal.	Rats Sprague-Dawley Males.	DLM : 0.1, 1.5 ou 10 mg / kg 1 jour 1. du di-n-hexyl phtalate (DnHP) : (250 mg / kg 1 jour 1) du 13e au 19e jour de gestation	administration de la deltamethrine sur des rats gravides pendant la grossesse. Évalué l'effet de la deltamethrine en enquêtant sur les testicules fœtaux et en évaluant les hormones sexuels et l'Analyse de l'acide 3-phénoxybenzoïque dans le liquide amniotique, et l'exposition à Le DnHP sur la production testiculaire d'androstènedione et de testostérone.	Anne-Marie Saillenfait 2016
09	Toxicité pour la reproduction de la deltaméthrine chez les rats mâles et le rôle protecteur de la vitamine E	rat Male.	doses 6 et 3 mg (correspondant à 1/10 et 1/20 de DL50) seul et / association avec de la vitamine E. 65 jours.	administré le pesticide et la vit E sur les souris males. Suivre l'effet toxique de la deltamethrine sur la reproduction des rats males en voyant la variation du poids et l'analyse du sperme et les bilans hormonaux ainsi que l'examen histopathologie. et voir l'effet protectif de la vitamine E par l'évaluation des activités enzymatiques antioxydants (activités des enzymes antioxydantes testiculaires superoxyde dismutase (SOD), glutathion peroxydase (GPx) et catalase (CAT).)	Hossny A El Banna 2016

10	Etude histomorphométrique des testicules dans la deltaméthrine traitée rats albinos.	Rats albinos adultes. Males.	deltaméthrie (1 mg / kg de poids corporel. cinq jours / semaine pendant un mois.	administration des pesticides sur les rats albinos. Afin de faire une étude Histomorphologique (voir le nombre le diamètre la taille des tubules séminifères, la composition du tissu interstitiel) et histomorphométrique des testicules de rats males traités avec la deltamethrine et faire des observations brutes sur le poids corporel ainsi que le poids des testicules, observation brute sur la taille des corps avant et après administration.	Anil Kumar 2014
11	Reproductive Effects of Deltamethrin on Male Offspring of Rats Exposed during Pregnancy and Lactation	Rats male	- 0, 1, 2, 4, mg /kg pendant la période entre le 1 ^{er} jour grossesse jusqu'au 21eme de lactation	-la Del a été administré chez les femelles gestantes.. - l'évaluation de la Fécondité, le comportement sexuel, et un grand nombre de paramètres de reproduction, tels que le poids des organes, les évaluations des spermatozoïdes, la concentration de testostérone, et l'histologie testiculaire ont été examinées sur progénitures mâles adultes.	Anderson J.2002.
12	Protective effects of oat oil on deltamethrin induced reprotoxicity in male mice	Souris male	- 5mg/kg de DEL - 6g d'huile d'avoine. Pendant 35 jours	-étude des paramètres spermatique après administration de pesticide et évaluation de son effet sur la reproduction et le rôle amélioratif de l'huile d'avoine0 -évaluation de la caractéristique spermatique (vitalité, morphologie, motilité), billan chimique enzymatique, étude histopatologique.	Slim Abdelkafi 2014.

13	Deltamethrin-induced testicular apoptosis in rats: the protective effect of nitric oxide synthase inhibitor	Rats male	-1mg/kg de DEL pendant 21 jours	<ul style="list-style-type: none"> - l'objectif de cette étude est de caractériser l'apoptose testiculaire qui pourrait être induite par l'exposition des rats mâles à la deltaméthrine. - le rôle que pourrait jouer l'oxyde nitrique (NO). - la fragmentation d'ADN a été détectée par électrophorèse sur gel d'agarose et la morphologie cellulaire sur des coupes de tissu testiculaire. - les taux plasmatiques de NO et de peroxydes lipidiques mesurés en tant que malondialdéhyde (MDA). 	Samia Hawas1998
14	Dose-Dependent Effect of Deltamethrin in Testis, Liver, and Kidney of Wistar Rats	Rats wistar male	2, 3, 6 mg/kg/j pendant 28 jours	<ul style="list-style-type: none"> - L'étude actuelle a été réalisée pour évaluer la toxicité dose-dépendante de la deltaméthrine sur les testicules, le foie et les reins des rats Wistar mâle. - étude des caractéristiques spermatiques (vitalité, morphologie, motilité). -étude histopatologique. -bilan hormonale (testosteron,FSH,LH) -bilan chimique (GSH, SOD , CAT, GST , GR , GPx). 	Poonam Sharma, 2014.

15	Deltamethrin-induced genotoxicity and testicular injury in rats: Comparison with biopesticide	rats Male	5mg/kg de DEL et 8400mg/kg de biopesticide pendant 30 jours	-Evaluation des mécanismes de toxicité d'un produit commercial à base de deltaméthrine en évaluant quelque paramètres, y compris troubles hormonaux, lésion testiculaire, altération de l'expression du gène testiculaire et les aberrations chromosomiques de la moelle osseuse est une comparaison avec l'utilisation du biopesticide B. thuringiensis.	Manal F 2012
16	Endocrine disrupting potential and reproductive dysfunction in male mice exposed to deltamethrin	Souris male	5mg/kg pendant 35 jours	-le pesticide est testé sur des souris males pendant 35jrs apr ils ont été met en accouplement avec des femelles non traité pour évaluer l'effet sur les progénitures. - Mesures classiques de la qualité de l'éjaculation et du sperme et les changements histopathologiques des testicules ont été évalués par les indices d'accouplement et de fertilité et le nombre de femelles gravides hébergées avec des souris mâles exposées à ce pesticide. - niveaux de testostérone et d'inhibine B one été évalués.	A Ben Slima 2016
17	Effect of Ginger Extract on Deltamethrin Induced Histomorphological and Immunohistochemical Changes in Testes of Albino Rats	Rats male	0.6 mg/kg de DEL et 0.5ml d'extrait de gingembre pendant45 jours	- étude de la caractéristique spermatique après administration de DEL. -Etude De rôle amélioratif de l'extrait de gingembre pour les paramètres spermatiques. -étude immunohistochemiques. -étude histologique .	Saber A.2012

<p>18</p>	<p>Antioxidant properties of Pelargonium graveolens L'Her essential oil on the reproductive damage induced by deltamethrin in mice as compared to alpha-tocophero</p>	<p>Rats male</p>	<p>5 mg / kg de DEL et 20mg/kg De huile de géranium.</p>	<p>-étude de la caractéristique spermatique (qualité de sperme, motilité, viabilité,morphologie, dosage biochimique, histologie). -évaluation du rôle de huile essentiel de géranium comme un antioxydant .</p>	<p>Ahlem Ben Slima 2013</p>
------------------	---	------------------	--	---	---------------------------------

19	<p>Curcumin and Quercetin Ameliorated Cypermethrin and Deltamethrin-Induced Reproductive System Impairment in Male Wistar Rats by Upregulating The Activity of Pituitary-Gonadal Hormones and Steroidogenic Enzymes</p>	Rats male	<p>2mg/kg De DEL Et 2mg de CYP. -100mg/kg de curcumine Et 100mg/kg de quercitine pendant 45 jours</p>	<p>évalué les résultats de l'exposition aux insecticides pyréthroïdes synthétiques, la cyperméthrine (Cyp) et deltaméthrine (Del) et effets protecteurs possibles de la curcumine et de la quercétine sur le système reproducteur chez les rats Wistar mâles. - étude morphométrique, bilans biochimiques Etude histopathologique</p>	Poonam Sharma 2018
20	<p>Protective effect of vitamin E and selenium combination on deltamethrin-induced reproductive toxicity in male rats.</p>	Rats male	<p>-DL50=6mg/kg La dose utilisée est 1/10 DL50 = 0.6mg/kg -1,2 mg / kg de vit E sélénium</p>	<p>-étude a été réalisée pour évaluer les effets indésirables de la deltaméthrine (DLM) sur la reproduction et fertilité chez les rats mâles et pour évaluer le rôle protecteur de la vitamine E (VE) et du sélénium (Se) pour atténuer l'effet néfaste de la fertilité masculine DLM. - variation du poids des gonades, les caractéristique de spz, nombre, Viabilité, motilité. Morphologie, dosage de testostérone, /GSH/LPO, histopathologie.</p>	Samah S 2012
21	<p>Effect of organophosphorus (dimethoate) and pyrethroid (deltamethrin) pesticides on semen characteristics in rabbits</p>	Lapin male	<p>1/10 et 1/100 de DL50 Pendant 6 semaines</p>	<p>-déterminer l'effet de traitement chronique avec deux doses sublétales de diméthoate (organophosphoré) ou Deltaméthrine (pyréthroïde) sur le poids corporel et le sperme caractéristiques chez les lapins mâles adultes. -étude de la qualité de sperme</p>	M. H. Salem 2008

