

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

**Université de Blida 1**

**Faculté de sciences de la nature et de la vie**

**Département de Biologie des Populations et des Organismes**



**Mémoire**

**De fin d'Etude en vue de l'obtention du diplôme Master en Biologie**

**Option: Biologie et Physiologie de la Reproduction**

**Thème**

**Effets de l'herbicide Fluazifop P-butyle sur les performances et les paramètres de la reproduction.**

**Soutenue le : 23 /09/2020.**

**Présenté par :**

M<sup>elle</sup> HADJ BENABDEL MOULA Nassira

M<sup>me</sup> HOUARI Zehor

**Devant le jury composé de :**

Présidente:	M <sup>me</sup> ZATRA Y	MCB	SNV/ Blida 1
Examinatrice:	M <sup>me</sup> BENAZZOUZ F	MAA	SNV/ Blida 1
Promoteur:	M <sup>r</sup> BESSAAD A	MCB	SNV/ Blida 1
Copromoteur:	M <sup>r</sup> MEDROUH B	MCB	ISV/ Blida 1

**Année 2019/2020**

## **Résumé :**

L'infertilité est devenue un problème majeur de santé publique, ce qui a poussé la communauté scientifique à déclencher la sonnette d'alarme. Plusieurs recherches ont été réalisées afin de déterminer les facteurs qui peuvent influencer sur la capacité de concevoir chez les individus.

Notre travail a pour objectif d'évaluer la toxicité sub-chronique d'un herbicide sélectif « Fluazifop p-Butyle » largement utilisé en Algérie, sur les performances et les paramètres de la reproduction. Et pour cela, nous avons entretenu une analyse dans laquelle nous avons présenté et critiqué les principaux travaux relatifs à cette thématique.

Un ensemble de 6 articles récemment publiés ont été sélectionnés et traités en se basant sur certains critères d'inclusion et d'exclusion. Ce pesticide exerce un effet néfaste sur la fonction reproductive. Nous observons une diminution de la fécondité et de la fertilité chez les espèces soumises à une toxicité chronique de Fluazifop p-Butyle.

A la fin de ce travail, nous concluons que l'utilisation irrationnelle et l'exposition professionnelle et environnementale à ce produit constitue un réel danger sur la santé humaine.

**Mots clés :** Infertilité, Fluazifop p-Butyle, analyse, toxicité, reproduction.

## **Summary:**

The infertility had become a major problem in public health nowadays, which led the scientific community to ring alarm bells to that. Many researchers have been performed to circumscribe the factors that may affect the ability to conceive on the individuals.

Our work aims to evaluate the amount of toxicity sub-chronic of a selective herbicide "Fluazifop p-Butyle" largely used in Algeria, along with the running and settings of reproduction. For this reason, we have conducted an analytical study in which we have introduced and criticized the main preparatory works to this thematic area.

In the light of 06 researches articles recently published that we have selected and processed, basing on particular criteria on inclusion and exclusion, some results have been secluded. This pesticide wields a noxious effect, precisely a chronic toxicity of "Fluazifop p-Butyle" on the endocrinology as well as the reproductive system in the species' subjects.

At the end of this study, we conclude that the deaf use of this product and its environmental exposure constitute a real risk on human health.

**Keywords:** Infertility, Fluazifop, analysis, toxicity, reproduction.

## تلخيص

أصبح العقم مشكلة صحية عامة كبرى ، الأمر الذي دفع المجتمع العلمي إلى دق ناقوس الخطر. تم إجراء الكثير من الأبحاث لتحديد العوامل التي يمكن أن تؤثر على قدرة على الإنجاب لدى الأفراد. يهدف عملنا إلى تقييم سمية مبيد الأعشاب الانتقائي " فليواز يفوب بوتيل " المستخدم على نطاق واسع في الجزائر ، فيما يتعلق بأداء ومعايير التكاثر. ومن أجل ذلك، حافظنا على تحليل وانتقاد الأعمال الرئيسية المتعلقة بهذا الموضوع.

تم اختيار مجموعة من 6 مقالات منشورة حديثاً ومعالجتها بناءً على معايير تضمين واستبعاد معينة. هذا المبيد له تأثير ضار على وظيفة الإنجاب. نلاحظ انخفاضاً في الخصوبة في الأنواع المعرضة للسمية المزمدة لفليواز يفوب بوتيل.

في نهاية هذا العمل خلصنا إلى أن الاستخدام غير الرشيد والتعرض المهني والبيئي لهذا المنتج يشكل خطراً حقيقياً على صحة الإنسان.

**الكلمات المفتاحية :** العقم ، فليواز يفوب ف بوتيل ، تحليل ، تسمم ، تكاثر.

# *Remerciements*

*A Mr Bessaad Mohamed El-Amine,*

*On le remercie pour sa gentillesse, sa disponibilité, sa patience pendant des intenses et rationnelles discussions qui nous ont permises de réaliser ce travail et pour tout cela et aussi pour son aide, sa confiance et son soutien moral. Qu'il trouve ici l'expression la plus sincère de notre gratitude.*

*A Madame Zatra Yamina,*

*Qui a accepté avec modestie de présider le jury de ce mémoire.*

*A Madame Benazzouz Fella,*

*Qui nous a fait l'honneur d'examiner notre travail.*

*A notre invitée d'honneur, Madame Chekikene Amina Hind.*

*Qui a toujours été si gentille et si douce avec nous.*

*A tous ceux qui nous ont soutenu et encouragé tout au long de notre parcours.*

*A toute la promotion BPR 2020.*

« *Hommage respectueux* »

**A Monsieur le professeur *Medrouh Bachir*,**

Sans vous, sans cette main affectueuse que vous nous  
avez tendue, sans votre enseignement, et votre  
exemple, rien de tout cela ne serait arrivé.

Merci d'exister.

*A mes parents,  
A mon frère Salim,*

*A toutes les belles âmes que j'ai eu la chance de rencontrer*

...

*Nassira Thiziri.*

*Ce modeste travail est dédié :*

*A mon cher père Amírouche*

*A ma chère mère Mouhand Saïd Malíka*

*A tous mes proches de la famille HOUARI et plus particulièrement  
ma sœur Chahíra et mes frères Abdenour et Nabil.*

*A l'homme de ma vie, mon fiancé Yahíatene Mouhamed Redha*

*A tous mes collègues.*

*Zehor.*



C'est tout au fond de soi, dans l'obscurité des failles profondes,  
que l'on trouve parfois la force de se battre pour la lumière.

*Agnès Ledig.*

## Table des matières

Liste des figures.

Liste des tableaux.

Liste des abréviations.

Introduction ..... 01

### **Revue bibliographique**

#### **Rappels anatomo-histologique de l'appareil génital mâle et femelle**

I. Chez le mâle.....03

I.1. Régulation hormonale de la fonction sexuelle chez le rat .....04

II. Chez la femelle.....06

II.1. Le contrôle hormonal du cycle sexuel chez la ratte.....06

#### **Généralités sur l'infertilité**

I. Définition de l'infertilité..... 08

I.1. Infertilité féminine..... 09

I.2. Infertilité masculine ..... 09

I.3. Les causes majeures de l'infertilité..... 10

I.3.1. L'âge ..... 10

. L'âge maternel..... 10

. L'âge paternel..... 10

I.3.2. L'alimentation ..... 10

I.3.3. Les facteurs toxiques ..... 11

3.1. Le tabac ..... 11

3.2. L'alcool .....	11
3.3. Le café .....	11
I.3.4. Les médicaments .....	11
I.3.4. L'influence du stress .....	12
I.3.5. L'environnement .....	12
5.1. Pollution atmosphérique .....	12
5.2. Perturbateur endocrinien .....	12
5.3. Substance utilisée dans la production industrielle.....	12
5.4 Pesticide .....	13

### **Généralités sur les pesticides.**

II.1. Définition .....	15
II.2. Classification des pesticides.....	15
II.3. Voies d'expositions aux pesticides.....	15
II.4. Toxicité des pesticides.....	16
II.5. Effets observés sur la reproduction... ..	17

### **Fluazifop P-butyle.**

III.1. Définition Fluazifop P-butyle .....	19
III.2. Propriétés physico-chimiques de Fluazifop-p-butyle.....	20
III.3. Décomposition chimique .....	21
III.4. Pharmacocinétique de Fluazifop .....	22
III.4.1. Mécanismes de dissipation .....	22
III.4.2. La volatilisation .....	22

III.4.3. Photo dégradation .....	22
III.4.4. Dégradations microbiennes .....	23
III.4.5. Adsorption .....	23

**Analyse des articles scientifiques.**

**Matériels et méthodes**

I. Introduction .....	25
1. Objectif .....	26
2. Conditions expérimentales .....	26
II. Synthèse des articles .....	27
1. Objectif .....	27
2. Nature des données recueillies .....	28
3. Critères d'inclusion et d'exclusion.....	29
4. Classification des données.....	30

**Résultats**

II.1. Bilan de l'analyse.....	33
II.2. Effet sur la reproduction.....	33
a) Bio-marqueurs de la fonction testiculaire.....	34
b) Bio-marqueurs du stress oxydatif.....	35
c) Histopathologie.....	36
d) Embryotoxicité.....	37
e) D'autres effets observés.....	37

## Discussion

III.1. Choix du thème.....	39
III.2. Choix de l'herbicide Fluazifop p-butyle.....	39
III.3. Méthodes et limites du travail.....	40
III.4. Discussion des résultats.....	42
4.1. Représentativité des populations étudiées.....	42
4.1.1. L'espèce .....	42
a) Rats.....	42
b) Amphibiens.....	43
c) Chien .....	43
d) Espèces aquatiques.....	43
e) Embryons de faisans.....	44
4.1.2. Modalités d'échantillonnage.....	44
4.2. La dose administrée.....	44
4.3. La voie d'administration.....	44
4.4. L'effet sur la reproduction.....	45
a)Biomarqueurs de la fonction testiculaire.....	46
b) Biomarqueurs du stress oxydatif.....	46
c) Histopathologie.....	46
d) Embryotoxicité.....	47
Conclusion et perspectives .....	49
Références bibliographiques.....	50

## Listes des figures

<b>Figure 1</b>	Coupe histologique du testicule montrant des sections du tube séminifère et un espace interstitiel occupé par des amas de cellules de Leydig.	03
<b>Figure 2</b>	Régulation hormonale de la fonction de reproduction chez le mâle.	05
<b>Figure 3</b>	Schéma simplifié de la régulation hormonale du cycle oestral	07
<b>Figure 4</b>	Répartition des principales causes d'infertilité.	09
<b>Figure 5</b>	Modes d'exposition de l'homme et de l'environnement aux pesticides.	17
<b>Figure 6</b>	Structure du Fluazifop-p-butyle.	21
<b>Figure 7</b>	Structure moléculaire de Fluazifop P-butyle et son principal produit après dégradation 'Fluazifop acide'.	22
<b>Figure 8</b>	Schéma représentatif des paramètres de classification des données.	30
<b>Figure 9</b>	Schéma récapitulatif de l'analyse des articles.	32
<b>Figure 10</b>	L'influence de FPB sur les bio-marqueurs de la fonction testiculaire.	34
<b>Figure 11</b>	L'influence de Fluazifop-P-butyle sur les niveaux d'antioxydants non enzymatiques dans les testicules des animaux.	35
<b>Figure 12</b>	L'influence de Fluazifop-P-butyle sur les niveaux de Malondialdéhyde (MDA) dans les testicules.	35
<b>Figure 13</b>	Microphotographie représentative des sections du testicule montrant les effets de l'herbicide FPB.	36
<b>Figure 14</b>	Effet de Fusillade seule et combiné avec Sumithion.	37
<b>Figure 15</b>	Pourcentage de l'ensemble des études réalisées selon l'effet de Fusillade.	38

## Liste des tableaux

<b>Tableau 1 :</b> Différentes formules de l'herbicide Fluazifop.....	20
<b>Tableau 2 :</b> Caractéristiques physico-chimiques du Fluazifop-p-butyle.....	21
<b>Tableau 3 :</b> Ecotoxicité du Fluazifop-p-butyle .....	22
<b>Tableau 4 :</b> Critères d'inclusion et d'exclusion de l'analyse.....	29
<b>Tableau 5 :</b> Représentatif de l'ensemble des paramètres étudiés.....	33
<b>Tableau 6 :</b> Tableau récapitulatif des résultats d'articles.....	38

## Liste des abréviations

**DL 50** : Dose létale (dose qui tue 50% de la population).

**$\gamma$ -GT** : La  $\gamma$ -glutamyl transférase.

**ACP** : La phosphatase acide.

**LDH** : Le lactate déshydrogénase.

**FPB** : Fluazifop- P- butyle.

**MDA** : Malondialdéhyde testiculaire.

**AA** : Acide ascorbique.

**GSH** : Glutathion-S-Transférase.

**SOD** : Superoxydes dismutases.

**CAT** : Catalase.



# *Introduction*

La prévalence de l'infertilité ne cesse d'augmenter dans le monde au cours de ces dernières années, ce qui a poussé la communauté scientifique à lancer plusieurs études épidémiologiques visant à déterminer tous les liens de causalité qui peuvent être impliqués.

Les dernières statistiques indiquent que l'infertilité en Algérie est en nette augmentation puisqu'elle passe de 15% à 20% actuellement, selon les chiffres donnés par la société algérienne de fertilité et de conception (SAFEC).

La littérature scientifique démontre que des facteurs liés aux habitudes de vie tels que le tabagisme, le stress, la consommation excessive d'alcool, une faible activité physique ainsi que des facteurs nutritionnels et l'exposition aux pesticides affectent la fertilité féminine et masculine (**Agarwal, 2013**).

Les pesticides constituent un groupe très hétérogène de substances adaptées à la lutte contre les plantes et les animaux indésirables. L'impact et le degré de nocivité est souvent mal connu et de par la nécessité de l'utilisation du pesticide, il est important de vérifier l'effet de chaque pesticide sur la reproduction.

L'Algérie est l'un des pays africains qui utilisent depuis très longtemps une grande quantité de pesticides (**Bouziati, 2007**). Ainsi environ 400 produits phytosanitaires sont homologués sur le marché (**Bordjiba et Ketif, 2009**) ;( **Bouziati, 2007**).

Parmi les herbicides les plus utilisés dans le domaine agricole on cite : le Fusillade. Qui, malgré sa forte sélectivité, sa toxicité sur la reproduction est peu abordée dans la littérature scientifique vu la difficulté de dosage et de détermination de ses effets à long terme.

Dans le but de contribuer à la connaissance de l'étendue des différents dangers pouvant être dus à l'exposition au Fluazifop-p-butyle, nous avons entrepris une synthèse analytique des articles scientifiques qui traite l'effet de cet herbicide sur les performances et les paramètres de la reproduction chez différentes espèces.

# *Revue bibliographique*

## Rappels anatomo-histologique de l'appareil génital male et femelle

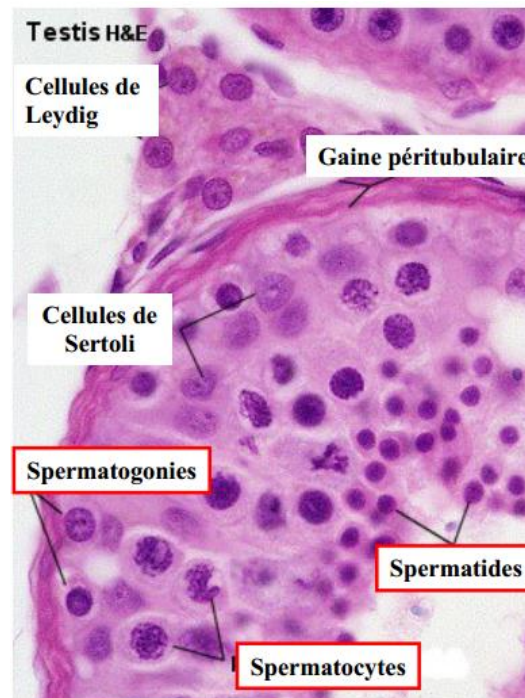
### I. Chez le mâle :

Chez l'adulte, l'appareil reproducteur assure la production, le stockage et le transport du matériel génétique contenu dans les gamètes males, ou spermatozoïdes.

L'appareil génital male est formé par l'ensemble des organes chargés de l'élaboration du sperme et du dépôt de celui dans les voies génitales femelles. Comme chez les autres mammifères, l'appareil génital male comprends deux gonades, un système de conduction et des glandes accessoires.

Le tractus génital male comprend :

- Deux gonades ou testicules qui élaborent les gamètes et sécrètent des androgènes.
- Les voies spermatiques qui assurent la maturation des spermatozoïdes et leur acheminement dans les voies génitales femelles.
- Les glandes annexes qui produisent le liquide séminal nécessaire à la survie des spermatozoïdes par un apport d'éléments nutritifs et leur transport liquide (**Derevters, 1970**).



**Figure 1** : Coupe histologique du testicule montrant des sections du tube séminifère et un espace interstitiel occupé par des amas de cellules de Leydig (**Raymond, 2005**)

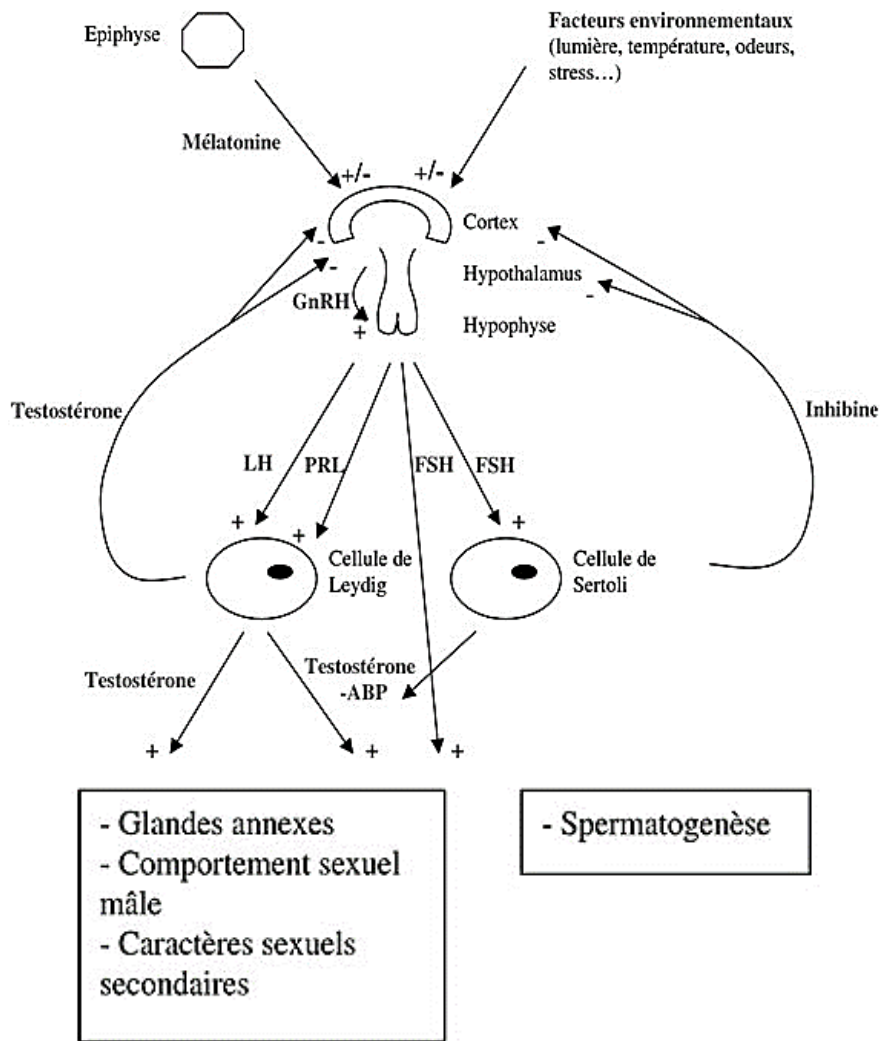
## **I.1. Régulation hormonale de la fonction sexuelle chez le rat Wistar :**

Les principales hormones impliquées dans la régulation de la fonction sexuelle chez le rat ont plusieurs origines : testiculaire, hypothalamo-hypophysaire et épiphysaire. La testostérone est synthétisée par les cellules de Leydig. Elle contrôle les caractères sexuels spécifiques du mâle. La spermatogenèse, les sécrétions des glandes annexes et le comportement sexuel sont directement sous son influence. Elle régule également les caractères sexuels secondaires (développement musculaire, odeurs ...).

Les cellules de Sertoli produisent l'inhibine et l'ABP (Androgen Binding Protein) qui se lie à la testostérone et la transporte vers l'épididyme. Le rôle de l'ABP n'est pas encore totalement élucidé. La GnRH est produite par l'hypothalamus sous l'action des facteurs environnementaux, en particulier la photopériode. L'épiphyse synthétise et sécrète la mélatonine pendant les périodes d'obscurité. La sécrétion de mélatonine influe sur la libération de LH (stimulée en jours courts et inhibée en jours longs) (**Widdowson, 1964**).

La GnRH stimule la synthèse et la libération de FSH et de LH par l'hypophyse. Ces dernières agissent au niveau du testicule : FSH active la spermatogenèse et la production par Les cellules de Sertoli, d'Inhibine et d'ABP. LH stimule la synthèse d'androgènes par les cellules de Leydig (**Widdowson et Cowen , 1972**). L'antéhypophyse, sous le contrôle de l'hypothalamus, produit la prolactine (PRL) qui exerce son action sur Les cellules de Leydig en augmentant la synthèse de testostérone, en augmentant le nombre de récepteur à LH et en favorisant la fixation de LH sur ses récepteurs .De nombreuses autres hormones comme les hormones thyroïdiennes, surrénaliennes, pancréatiques interviennent aussi dans la régulation des fonctions testiculaires directement ou indirectement ) (**Lac et Scanzi , 1984**).

Deux rétrocontrôles négatifs au niveau du cortex et de l'hypothalamus, via la testostérone et l'inhibine régulent la fonction sexuelle (**Johnsen , 1970**).



**Figure 2** : Régulation hormonale de la fonction de reproduction chez le mâle.

(Johnsen , 1970)

## **II. Chez la femelle :**

La ratte et la souris sont un modèle animal idéal parce qu'elles présentent des similitudes avec l'humain. En effet, la ratte tout comme l'humain a une ovulation spontanée, une implantation de type hémochoriale, et un placenta discoïde où seule la partie invasive du conceptus participe à la formation du placenta (**Levasseur et Thibault, 2001**). Cependant, la ratte a une durée de gestation beaucoup plus courte (21-23 jours), ce qui nous permettra d'obtenir des résultats plus rapidement (**Waynforth et Flecknell' 1992**). Les voies génitales sont constituées de deux ovaires en forme de mûre, des trompes, de l'utérus et du vagin.

L'appareil génital de la ratte est composé de : les ovaires, l'utérus, les cornes utérines, cervix, oviductes, vagin, vulve (**Rugh, 1968**).

### **II.1. Le contrôle hormonal du cycle sexuel chez la ratte :**

Le cycle sexuel chez les mammifères est sous le contrôle de trois hormones d'origine hypophysaire :

**FSH** : elle stimule la croissance et la maturation folliculaire, et favorise également la synthèse des oestrogènes par les follicules .

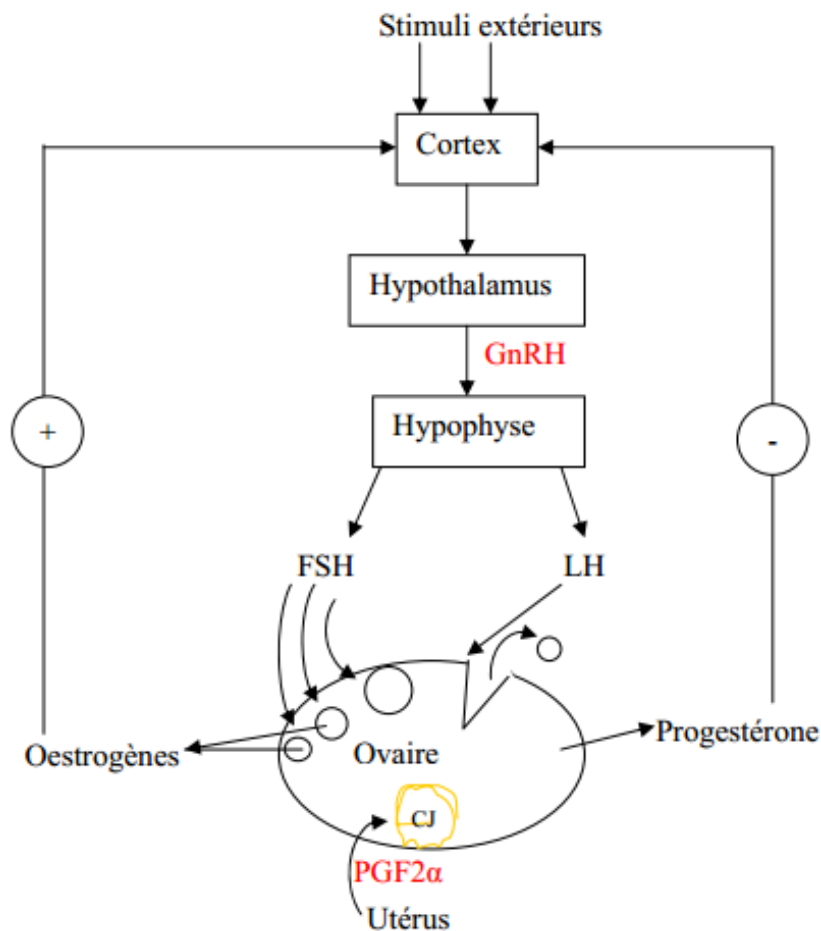
**LH** : elle achève la maturation folliculaire et provoque l'ovulation .

**LTH** : elle stimule chez la ratte la formation du corps jaune et la sécrétion de progestérone.

L'hypothalamus intervient pour stimuler la sécrétion hypophysaire de gonadostimulines (FSH et LH) par le biais de la GnRH ou gonadolibérine ; par contre, il inhibe la sécrétion hypophysaire de la LTH par la prolactin inhibing hormone. Les sécrétions hypophysaires de FSH ou de LH dépendent du rythme de sécrétion de la GnRH : un rythme lent favorise la sécrétion de FSH et un rythme rapide celle de LH (**Santulli et Awogini, 1990** ).

L'hypothalamus qui reçoit les informations du cortex agit par l'intermédiaire de la GnRH (gonadolibérine) au niveau de l'hypophyse pour induire la sécrétion de la FSH qui provoque la croissance d'un ou de plusieurs follicules ovariens c'est le phénomène de recrutement. Ces follicules produisent des oestrogènes: qui atteignent un certain seuil et exercent un rétrocontrôle positif sur l'hypothalamus qui induit la libération hypophysaire de LH (hormone lutéinisante) responsable de la maturation folliculaire (phénomène de croissance)

l'ovulation (phénomène de dominance), et la formation du corps jaune. Le corps jaune produit la progestérone qui exerce une rétroaction négative sur l'hypothalamus et empêche la croissance terminale de nouveaux follicules. L'utérus produit à son tour la  $PGF2\alpha$  (prostaglandine F2  $\alpha$ ) qui provoque la régression du ou des corps jaunes et la chute du taux de progestérone à l'origine d'un nouveau cycle.



**Figure 3** : Schéma simplifié de la régulation hormonale du cycle oestral (Hagen et al .,1997)

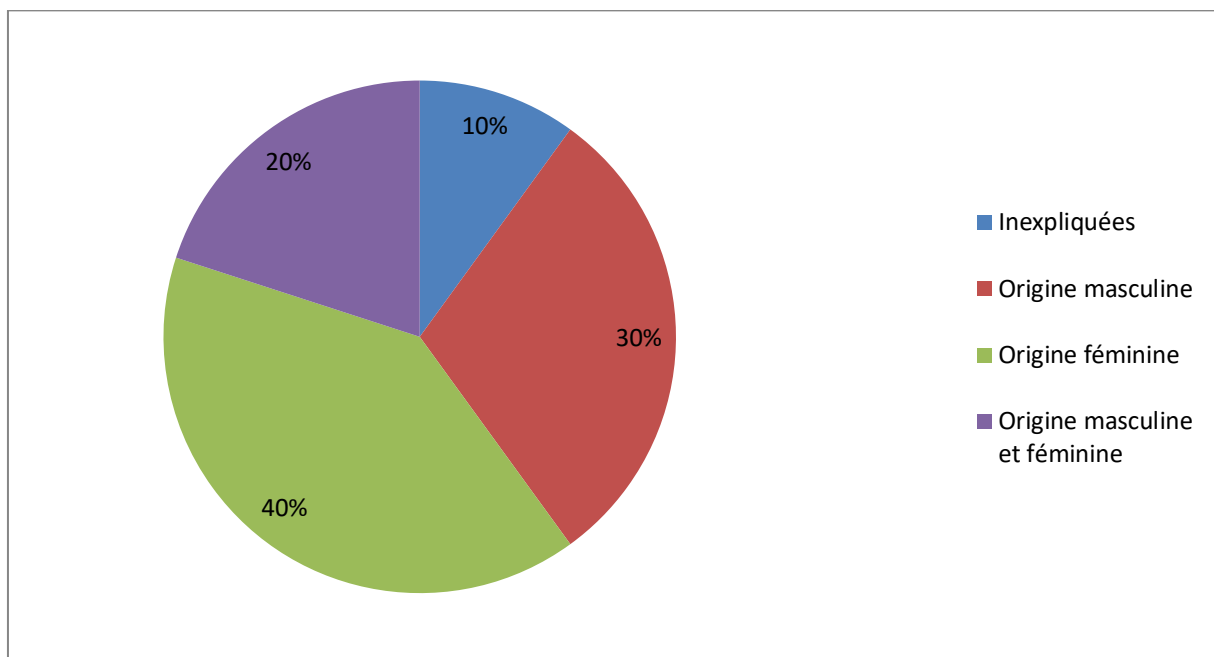


## Généralités sur l'infertilité.

La reproduction, qui est l'ensemble des processus par lesquels l'être humain se perpétue, est possible grâce au système reproducteur (Tortora et Derrickson., 2007).

### I. Définition de l'infertilité:

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), l'infertilité est définie par l'absence de conception après au moins 12 mois de rapports sexuels non protégés (Rowe, 2000). Elle touche environ 80 millions de personnes dans le monde et environ un couple sur six est confronté à une infertilité primaire ou secondaire, elle constitue de nos jours un réel problème de santé publique du fait de sa prévalence, de la généralisation de sa répartition et des difficultés inhérentes à sa prise en charge. L'infertilité peut être d'origine masculine et ou féminine (Figure 1). Dans les deux cas, l'origine des problèmes d'infertilité est souvent hormonale (El-Helaly et al., 2010).



**Figure 4:** Répartition des principales causes d'infertilité (El-Helaly et al., 2010).

### **I.1. L'infertilité féminine :**

Chez la femme, les principales causes d'infertilité sont les troubles de l'ovulation et les anomalies anatomiques. Des cycles menstruels de plus de 35 Jours (oligoménorrhée) ou l'arrêt des menstruations (aménorrhée) témoignent d'une dysfonction ovulatoire. Le syndrome hormonal le plus fréquent est le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) ; il affecte 8 à 10% des femmes en âge de procréer. L'insuffisance ovarienne, qui se définit par une perte de la capacité des ovaires à produire de l'œstrogène, une hyper-prolactinémie (sécrétion excessive de la prolactine), peut aussi avoir des répercussions sur la fonction ovulatoire (**Thomton et al., 2015**).

Également, les maladies transmises sexuellement, l'endométriose et une ménopause précoce sont susceptibles d'avoir un impact sur la capacité de concevoir (**Lindsay et Vitrikas., 2015**). Sur le plan anatomique, des problèmes au niveau des trompes de Fallope, qu'elles soient entièrement bouchées ou absentes, de la cavité pelvienne ou de l'utérus peuvent aussi empêcher la femme de devenir enceinte bien que l'ovulation soit normale (**Lindsay et Vitrikas., 2015**). Toutefois, dans certains cas, l'infertilité reste inexplicée.

### **I.2. L'infertilité masculine :**

Chez l'homme, les problèmes de fertilité sont associés à une ou plusieurs anomalies du sperme. Une asthénozoospermie fait référence à des spermatozoïdes ayant une faible mobilité. Dans certains cas, les spermatozoïdes sont peu nombreux dans le sperme (oligozoospermie) ou totalement absents (azoospermie). Une autre affection, la tératozoospermie, signifie une altération du sperme dans laquelle la morphologie des spermatozoïdes est anormale (**Leaver, 2016**). Les causes de ces anomalies se situent soit au niveau des testicules ou sur les canaux conducteurs des spermatozoïdes. Les troubles hormonaux causés par une dysfonction hypophysaire entraînent une réduction de la testostérone, ce qui affecte la production et la maturation des spermatozoïdes (spermatogénèse) (**Jungwirth et al, 2012**). Sur le plan anatomique, des anomalies au niveau des testicules, notamment la varicocèle qui se définit par une réduction de la circulation sanguine au niveau des testicules, et des canaux déférents, qui peuvent être endommagés ou obstrués, peuvent empêcher le transport des spermatozoïdes vers l'extérieur (**Lindsay et Vitrikas, 2015**).

### **I.3. Les causes majeures de l'infertilité :**

Des études sur des populations n'utilisant pas de contraception ont permis d'évaluer la fécondabilité par couple. On estime la fécondabilité moyenne à 20-25% par cycle pour un couple de 20 à 30 ans. 75% des couples obtiendront une grossesse, 90% après 1 an et 97% après 2 ans (**Leridon, 2010**). Parmi les causes d'infertilité :

#### **I.3.1. L'âge :**

##### **. L'âge maternel :**

Les études menées sur la fécondité spontanée ont montré que la fertilité diminuait avec l'âge. Ils montrent que la probabilité de ne plus obtenir de naissance vivante passe de 5% à 25 ans, à 10% à 30 ans, 17% à 35 ans, 33% à 40 ans et 62% à 45 ans (**Leridon, 2010**).

##### **. L'âge paternel :**

Une étude anglaise de **Ford et al**, publiée en **2000**, a montré que, comparativement aux hommes de moins de 25 ans, les odds ratio de conception dans les 12 mois, ajustés sur l'âge maternel, la consommation de tabac, café, diminuaient significativement en fonction de l'avancée en âge paternel, dès l'âge de 30 ans. Mais ils n'arrivent pas à dégager d'âge-seuil à partir duquel cette diminution est significative. L'avancée en âge de l'homme a donc, elle aussi, un impact négatif sur la fécondité.

#### **I.3.2. L'alimentation :**

Plusieurs études ont étudié les effets de l'alimentation sur la fertilité. Un régime pauvre en protéines animales, riche en acides gras poly-insaturés et glucides complexes semble influencer positivement la fertilité (**Chavarro et al, 2007**) ; (**Schisterman et al, 2014**).

#### **I.3.3. Les facteurs toxiques :**

##### **I.3.3.1. Le tabac :**

Le tabac est un facteur bien connu des médecins pour être responsable d'une diminution de la fertilité. De nombreuses méta-analyses, qui confirment cette influence sur la fertilité, ont été publiées sur le sujet. Ils ont montré que la consommation du tabac peut

engendrer des répercussions empêchant un couple d'avoir des enfants (**Hassan et Killick, 2004**).

### **I.3.3.2. L'alcool :**

Le rôle délétère de l'alcool sur le fœtus, engendrant des anomalies du développement psychomoteur (syndrome d'alcoolisation fœtale et ses formes incomplètes) est bien connu. Une méta-analyse de la revue **Cochrane (2015)**, a étudié les conseils à donner aux patients ayant un désir de grossesse. L'alcool est cité comme un facteur diminuant la fertilité. Il n'existe pas de seuil de consommation décrit à partir duquel ce risque devient significatif.

### **I.3.3.4. Le café :**

L'étude anglaise d'**Hassan et al** a aussi étudié l'influence de la consommation de café sur le délai de conception. Elle a montré qu'une consommation très importante de café (>7 tasses par jour) augmentait de façon significative le délai de conception, passant de 8,4 à 10,4 mois. Après étude de la littérature et des recommandations de différents pays, conseille de limiter cette consommation à 2 tasses de café par jour (**Cochrane, 2015**).

### **I.3.3.5. Les médicaments :**

Dans la littérature, 3 types de molécules auraient un effet sur la fertilité :

- Les inhibiteurs calciques : Les inhibiteurs calciques diminuent, in vitro, la fixation des spermatozoïdes sur l'ovule.
- Les chimiothérapies anticancéreuses : Les chimiothérapies anticancéreuses entraînent une atrophie ovarienne avec fibrose et une diminution de la réserve folliculaire, dont la toxicité varie en fonction de l'âge de la patiente et de la drogue utilisée (**Gauthier, 2010**).
- Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS): Les IRS ont un impact sur la qualité du sperme (**Tanrikut, 2010**). Une étude de **Tanrikut** a ainsi montré que, chez des sujets sains, la consommation de paroxétine augmentait le pourcentage de spermatozoïdes avec un ADN fragmenté. Ce paramètre est corrélé à la vitalité du spermatozoïde et à sa morphologie. Cet effet est réversible à l'arrêt du traitement.

### **I.3.4. L'influence du stress :**

L'influence du stress a été étudiée par plusieurs équipes. C'est un paramètre difficile à évaluer, en raison de son caractère subjectif. Un article publié en ligne dans un journal non médical, **Slate (2013)**, dénonce la liaison entre les problèmes de fertilité et le stress.

### **I.3.5. L'environnement :**

#### **I.3.5.1. Pollution atmosphérique :**

Une étude Tchèque a montré une diminution de la fertilité, proportionnelle à l'augmentation du niveau de particules fines et de monoxyde d'azote dans l'air (**Slama, 2013**). Plusieurs autres polluants avaient été testés, mais leur effet sur la fertilité n'a pas été prouvé.

#### **I.3.5.2. Perturbateur endocrinien :**

La concentration en Biphosphénol A, Triclosan et Phtalates, reconnus pour être des perturbateurs endocriniens, a été étudiée chez 2001 femmes enceintes. Ces substances ont été recherchées au cours de la première consultation de grossesse, leur taux a été mis en corrélation avec la durée nécessaire à la conception. Les résultats de cette étude montrent que les concentrations les plus élevées de Biphosphénol A et Triclosan étaient associées à une augmentation de la durée de conception (**Vélez et al, 2015**).

#### **I.3.5.3. Substance utilisée dans la production industrielle :**

Au cours de cette même étude, l'influence des dérivés perfluorés a été testée. Les composants perfluorés sont utilisés dans de nombreuses fabrications industrielles. Suite à cette production, on les retrouve dans l'environnement. Selon le même schéma utilisé pour les perturbateurs endocriniens, des taux élevés de dérivés perfluorés ont été corrélés à des durées de conception plus importantes (**Vélez et al, 2015**).

#### **I.3.5.4. Pesticides :**

Des études épidémiologiques, réalisées par l'INSERM, ont montré qu'il y avait un fort lien entre l'exposition professionnelle aux pesticides et des troubles de la fertilité et de la fécondabilité.

Même avec une faible exposition, les pesticides peuvent avoir de graves conséquences sur la fertilité masculine et féminine, mais aussi atteindre gravement les fœtus. Les pesticides peuvent en effet provoquer des avortements spontanés ou de graves malformations fœtales. De nombreux cas d'intoxication aiguë aux pesticides, parfois mortels, ont aussi déjà été décelés en milieu agricole, où l'exposition aux pesticides est la plus importante.

## *Généralités sur les pesticides*

## **II.1. Définition des pesticides :**

Le mot « pesticide » provient de l'association du mot latin « pestis» qui signifie animal, insecte, plante ou nuisible (virus, bactérie, champignon.. etc) susceptible d'être nuisible à l'homme et à son environnement et du suffixe « cide» (du verbe latin caedo, caedere) qui signifie tuer (**Couteux et Salaün, 2009**).

L'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO) définit ainsi les pesticides : Toute substance ou association de substances qui est destinée à repousser, détruire ou combattre (**Batsch, 2011**). La substance ou le microorganisme qui détruit ou empêche les organismes nuisibles de s'installer sur les végétaux est dénommée « substance active » à laquelle sont associés dans la préparation un certain nombre de «formulant» (mouillants, solvants, anti-mousses) qui la rendent utilisable par l'agriculteur (**Bourbia-Ait hamlet, 2013**).

## **II.2. Classification des pesticides :**

Le monde des pesticides est très complexe et avec des classes chimiques extrêmement diverse. L'utilisation de ces substances est massive en agriculture, en voirie ainsi qu'en jardinerie (**Narbonne, 2008**).

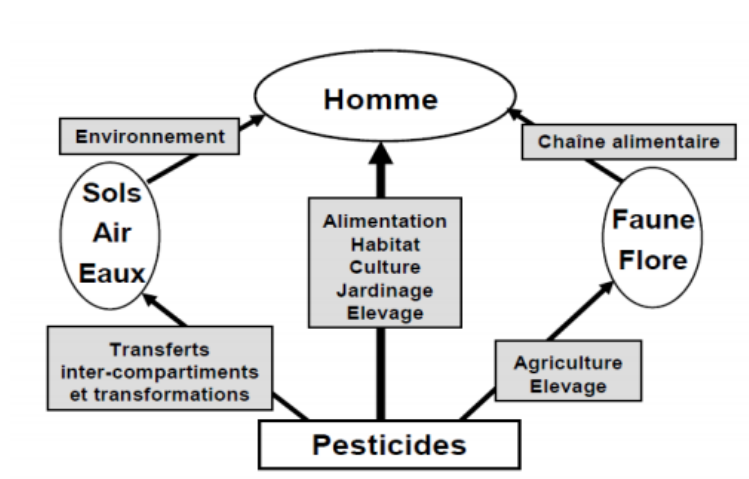
Il existe trois façons de classer les pesticides : par leurs usages, par les organismes vivants visés et par leurs caractéristiques chimiques. Les trois sont utiles mais ne répondent pas aux mêmes préoccupations.

## **II.3.Voies d'expositions aux pesticides :**

Les risques d'exposition aux pesticides sont multiples et plusieurs facteurs peuvent en être responsables. Ils apparaissent dès qu'une personne manipule des pesticides sans tenir compte des règles de base en matière de sécurité et ce, à l'étape de la préparation des mélanges, en cours d'application ou de pulvérisation ainsi qu'au retour sur le site traité. Les



produits phytosanitaires peuvent être également absorbés par les voie orale, cutanée et respiratoire (Ciracaète et Malausa, 2002).



**Figure 5** : Modes d'exposition de l'homme et de l'environnement aux pesticides.

(Merhi, 2008).

#### II.4. Toxicité des pesticides :

La toxicité d'un produit phytosanitaire est l'ensemble des propriétés physiologiques ou biologiques qui font que ce produit chimique peut endommager ou altérer un organisme vivant par des moyens autres que mécaniques, selon la durée d'exposition, on distingue généralement:

- la toxicité aiguë : effet résultant de l'administration d'une dose unique de la substance ou de la préparation étudiée.
- la toxicité chronique ou à long terme : effet résultant de l'administration d'une dose ou de l'exposition quotidienne à une concentration de la substance étudiée pendant une durée longue.

## **II.5. Effets observés sur la reproduction :**

Plusieurs études se sont intéressées aux effets des pesticides sur la fertilité masculine. Les pesticides peuvent agir au niveau de la spermatogénèse via des altérations des hormones ou des effets génotoxiques (**Toppiari et al., 1996**). Par exemple une étude a montré une baisse significative du nombre et de la qualité des spermatozoïdes chez des ouvriers exposés au Chlordécone (**Taylor et al. , 1978**), un pesticide xéno-œstrogène (**Shelby et al. , 1996**).

D'autres études ont souligné l'effet des métabolites d'un fongicide, la Vinchlozoline, sur la reproduction sur les rats (**Monosson et al. , 1999; Anway et al. , 2005**). Cet effet affecte non seulement des rats exposés in utero mais également ceux des générations ultérieures. Ces effets étaient corrélés à une transmission épi génétique (**Anway et al. , 2005**).

Par ailleurs, une étude réalisée auprès d'agriculteurs travaillant en serre au Danemark, a montré une relation inverse entre la concentration de spermatozoïdes et l'intensité de l'exposition ou le nombre d'années d'activité en serre. (**Abell et al. , 2000**).

De plus, des études de type cas-témoins chez des hommes consultant pour infécondité du couple montrent que l'exposition aux pesticides constitue un facteur de risque significatif pour la qualité du sperme (**Oliva et al. , 2001**).

Une association entre le risque de cryptorchidie, une des manifestations potentielles de la perturbation endocrinienne, l'utilisation de pesticides, en particulier par la mère, a été montrée dans certaines études (**Garcia-Rodriguez et al. , 1996; Weidner et al. , 1998; Fernandez et al. , 2007**).

Chez les enfants, la littérature disponible parle d'une puberté précoce associée à l'exposition aux organochlorés, d'une perturbation des hormones thyroïdiennes et sexuelles (**Colborn et al. , 1993; Anderson et al. , 1999**).

Une récente étude souligne l'importance de l'exposition paternelle dans la transmission des altérations des cellules germinales à l'enfant. Cette étude indique que des modifications géniques et épigénétiques, telles que des mutations entraînant une instabilité génétique ou une suppression de l'apoptose des cellules germinales, peuvent être transmises à partir du père dans le fluide séminal et montre ainsi l'impact de l'exposition paternelle dans l'apparition des

pathologies sur le développement in utero de l'enfant mais également de son système endocrinien et reproductif (**Cordier, 2008**).

*Fluazifop p-Butyle*

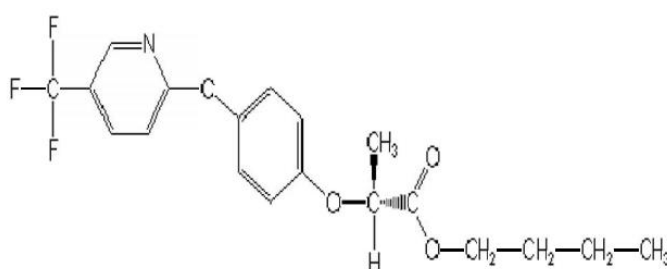
### III.1. Définition de Fluazifop:

Le Fluazifop-p-butyle c'est un herbicide d'origine anglaise (Zeneca) se présente sous la forme d'un concentré émulsifiable de couleur ambrée. C'est l'isomère biologiquement actif du Fluazifop-butyle (Fusillade). Il est absorbé par les feuilles et les racines. Doté de propriétés systémiques, il agit en empêchant la formation de l'ATP ; élément indispensable au métabolisme (Cluzeau, 1996). Actif sur graminées annuelles et vivaces, il s'utilise en post-levée des adventices et présente une grande sélectivité vis-à-vis des cultures de dicotylédones. Sa persistance d'action est de l'ordre de 1 mois. C'est un pesticide très toxique appartenant à la classe C (la classe la plus toxique).

**Tableau 1:** Différentes formules de Fluazifop-p-butyle (Tu et al., 2001).

Formule chimique	Formule brute	Nom commercial	Demi-vie
(2R)-2-[4-(trifluorméthyl) 2 pyridinyl] oxy phenoxy] propanoic acid.	C <sub>19</sub> H <sub>20</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>4</sub>	Fusillade super.	une à deux semaines dans le sol.

La structure chimique du Fluazifop-p-butyle est montrée dans la figure 3 (Tu et al., 2001).



**Figure 6 :** structure du Fluazifop-p-Butyl (Tu et al., 2001).

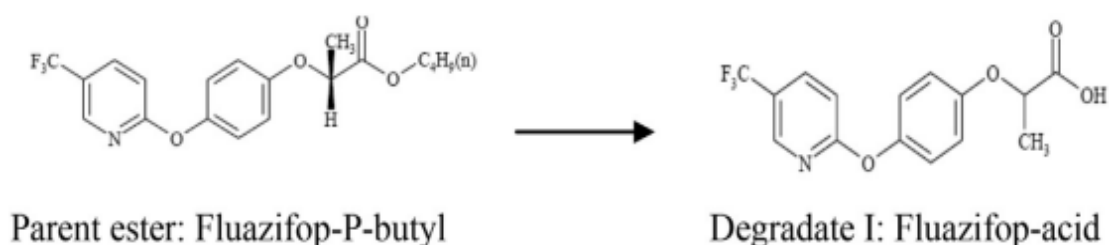
**III.2. Propriétés physico-chimiques de Fusillade :** Toutes les propriétés physiques et chimiques sont présentées dans le tableau ci suivant :

**Tableau 2 :** Caractéristiques physico-chimiques du Fluazifop-p-Butyl  
(Tu et al., 2001).

<b>Etat physique</b>	Concentré émulsifiable de couleur ambrée (liquide)
<b>Solubilité dans l'eau à 20C</b>	1. 1 mg à PH de 5 à 6.5
<b>Viscosité, cinématique à 20C</b>	54.2 cSt
<b>Propriétés comburantes</b>	Non oxydant
<b>Propriétés explosives</b>	Non explosif
<b>Poids moléculaire</b>	383.4
<b>Odeur</b>	Faible odeur d'alcool
<b>Vitesse d'hydrolyse (stabilité)</b>	stable au PH de 5 avec un temps de demi-vie de 78 jours et au PH 7 et un temps de demi-vie 29 heures, au PH 9.

### III.3. Décomposition chimique :

Fluazifop-p-butyle se dégrade facilement par hydrolyse à Fluazifop acide dans les sols et l'eau. La hausse des températures peut augmenter la vitesse d'hydrolyse (Balnova et alova, 1992). Aucun mécanisme de dégradation chimique n'a été rapporté.



**Figure 7 :** structure moléculaire de Fluazifop P-butyle et son principal produit après dégradation 'Fluazifop acide' (Kinard et al., 2004).

### **III.4. pharmacocinétique de Fluazifop :**

#### **III.4. 1. Mécanismes de dissipation :**

Fluazifop-p-butyl se dégrade principalement par l'hydrolyse, et secondairement par métabolisme microbien. Il n'est pas dégradé par photolyse ou d'autres moyens chimiques. Le fluazifop-p-butyl peut fortement se lier aux particules de sol et il n'est pas soluble dans l'eau, ne se volatilise pas facilement.

#### **III.4.2. La volatilisation :**

Fluazifop-p-butyl est non-volatile dans le domaine, toutefois son potentiel de volatilisation augmente avec l'augmentation de la température de l'humidité du sol et au déclin de teneur en argile et en matières organiques (**Helling et al., 1971**).

#### **III.4.3. Photodégradation :**

**Kells (1984)** a signalé une perte négligeable de la photo-dégradation étudiée dans le laboratoire. Il est relativement stable à la dégradation par les UV ou le soleil (**Extoxnet, 1996**). Aucune étude publiée concernant la photo-dégradation du Fluazifop-p-butyl a été trouvée.

#### **III.4.4. Dégradations microbiennes :**

La dégradation du Fluazifop-p-butyl dans l'environnement peut se produire par l'hydrolyse ou par la dégradation microbienne. Les sols avec des conditions qui favorisent le métabolisme microbien (la chaleur et l'humidité) auront le plus haut taux de dégradation (**Negre et al., 1993**).

D'après WSSA en 1994 la demi-vie du Fluazifop-p-butyl est de 15 jours. Le métabolisme par les microbes du sol convertit en premier l'herbicide sous sa forme acide (Fluazifop acide), qui est ensuite dégradée par les microbes, et peut avoir une demi-vie de moins de 1 semaine (**Extoxnet, 1996**).

#### **III.4.5. Adsorption :**

Le Fluazifop-p-butyl se lie fortement avec les sols. **Gessa et al., (1987)** ont constaté que le Fluazifop-p-butyl peut former des liaisons irréversibles à certains sols argileux par plusieurs

mécanismes différents. Malgré qu'il ait une forte adsorption sur les sols, **Kulshresha et Urano (1995)** ont constaté que le Fluazifop-p-butyl lessivé à au moins 15 cm de profondeur dans les champs de Soja en Inde.

Fluazifop-p-butyl est décrit comme étant d'une faible mobilité dans les sols et ne présente pas un risque non négligeable de la contamination des eaux souterraines (**Exttoxnet, 1996**).

**Tableau3** : Ecotoxicité du Fluazifop-p-butyle.

<b>Toxicité de Fluazifop-p-butyl sur les animaux</b>	<b>valeurs</b>
Rats males toxicité par voie orale DL50 de Fluazifop (mg/kg)	> 4.000
Rats femelles toxicité par voie orale aigue DL50 (mg/kg)	2.451
Colin de virginie toxicité par voie orale DL50 de Fluazifop (mg/kg)	> 4659

### **III.5. Les métabolites du Fluazifop-p-butyle dans l'environnement :**

Les produits de dégradation importante du Fluazifop-p-butyle sont Fluazifop-acide et 5-trifluoromethyl-2-pyridone. Fluazifop-acide n'est pas très persistant dans les sols aérobies (demi-vie de 11 à 26 jours) mais il est stable dans les sols inondés (anaérobie). Fluazifop-acide est considéré comme mobile (Koc de 8,3 à 51), et le 5-trifluoromethyl-2-pyridone est très mobile (**Kells, 1984**). Pour le métabolite secondaire 2-(4-hydroxyphényl)-5-trifluoromethylpyridine, il n'y a pas de données sur sa mobilité, mais il devrait être similaire à celle de Fluazifop-acide.



## *Matériels et méthodes.*

## **I. Introduction :**

Il est classique de distinguer deux formes de toxicité, l'une est dite aigue, et correspond à l'adsorption massive d'une seule dose de poison, l'autre est dite chronique et survient à la suite d'adsorption de faibles doses de substances nocives durant plusieurs jours, plusieurs mois ou même plusieurs années.

### **I.1. Objectif :**

Dans la présente étude, nous tentons d'évaluer la toxicité sub-chronique de Fluazifop-p-butyle, herbicide sélectif, largement utilisé en Algérie sur la les performances et les paramètres de reproduction chez les rats Wistar mâle et femelle ainsi que la fonctionnalité de leurs organes génitaux.

En second lieu, nous essayons en se basant sur une analyse des données publiées dans 6 articles, de voir le degré de toxicité de cet herbicide et le lien qui existe entre ce dernier et l'infertilité chez des animaux exposés chroniquement à la Fluazifop-p-butyle.

### **I.2. Conditions expérimentales :** Comme première étape et avant tout traitement :

- les animaux bénéficient d'un temps d'adaptation de 15 jours.
- Les animaux témoins et traités sont isolés dans des cages avec eau et aliment à volonté (une alimentation standard (croquettes) et soumis à des conditions expérimentales identiques (Température ambiante).
- Le milieu d'élevage sera éclairé 12 heures sur 24 à la lumière du jour.

La partie expérimentale se déroulera au niveau de l'animalerie de la station expérimentale de l'institut vétérinaire de Blida.

### **I.3. Déroulement de l'expérience :**

- Groupe témoin (lot T) : on le traite seulement avec de l'eau physiologique.
- Groupe 1 traité avec une concentration faible (lot F) : reçoit le 1/8 ème de la DL 50.
- Groupe 2 traité avec une concentration moyenne (lot M) : reçoit le 1/5 ème de la DL50. .
- Groupe 3 traité avec une concentration forte (lot F) : reçoit le 1/2 ème de la DL50.

## Matériels et méthodes

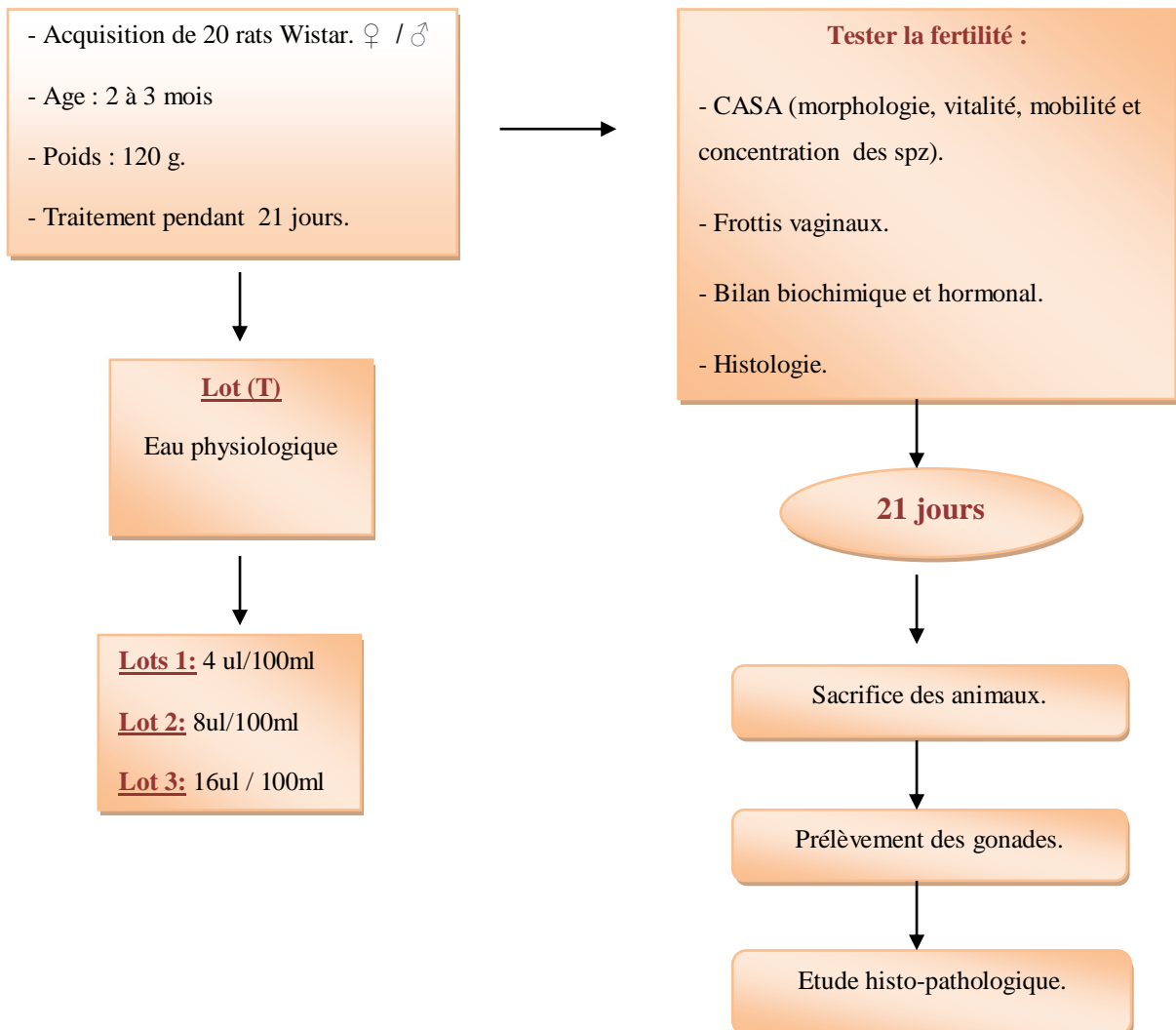
Les doses ci-suivantes seront administrées respectivement aux lots : 4 ul/100ml, 8ul/100ml, 16ul / 100ml. (la DL50 de Fluazifop est de 3.6 mg/kg).

Voie d'administration : voie orale (gavage gastrique).

Durée de traitement : 21 jours.

L'administration de l'herbicide se fait chaque jour pendant toute la période du traitement.

Le protocole expérimental est résumé dans l'organigramme suivant :



## **II. Synthèse des articles scientifiques :**

Suite aux circonstances actuelles causées par la pandémie Covid-19, la partie pratique de notre projet de fin d'étude a été annulée. Par conséquent, nous sommes penchés vers une étude purement théorique dans laquelle nous allons présenter une synthèse analytique des articles scientifiques traitant l'effet de Fluazifop-p-butyle sur la fertilité.

Les herbicides sont utiles quand on les utilise modérément et sans abus. Les risques se présentent si l'emploi de ces produits soit excessif. La fonction de la reproduction est inévitablement touchée. Cette thématique a fait l'objet de nombreuses études épidémiologiques et analytiques.

### **II.1.Objectif :**

Dans cette partie, et dans la perspective d'étudier l'effet d'exposition chronique aux résidus de Fluazifop-p-butyle, nous présenterons les principaux travaux réalisés relatifs à cette thématique. Un ensemble de 12 études en général, réalisées lors de ces dernières années (articles récemment publiés). Il s'agit principalement de travaux Nigériens (Ayokamni ore., 2016) / (Ayokamni ore., 2019) / (EbenzerTundeolayinka., 2015), des études turques (CansevAzgin., 2016) / (Bahar Ulus., 2017), de l'étude américaine (Vicki L Dellarco., 2010) et de l'étude polonaise (GrazynaKostka., 2002). Les études romaines comprenaient celles menées par (Irina Fierascu., 2018). Les autres travaux seront mentionnés dans les parties qui suivent.

Il est important de souligner que, malgré l'utilisation à large spectre et la forte sélectivité de Fluazifop-p-butyle, ses répercussions sur la reproduction sont peu abordé dans la littérature scientifique vu la difficulté de quantifier et de déterminer ses effets à long terme. Nous avons constaté que la quasi-majorité des auteurs s'intéressent beaucoup plus à l'étude de d'autres pesticides ayant probablement un mode d'action plus efficace. Cependant, Les études spécifiques de Fluazifop-p-butyle sont moins nombreuses.

Afin de mieux comprendre, présenter et comparer ces résultats, nous essaierons de ressortir les points communs et divergents. Le résumé de ces études et leurs caractéristiques figure à la fin de ce chapitre dans un schéma récapitulatif.

## II.2. Nature des données recueillies :

Dans un ensemble de 12 articles trouvés, seulement Six articles ont été sélectionnés après avoir raffiné les recherches. Et cela, pour effectuer une étude critique. Les articles restants ont été éliminés en raison du manque d'informations traitant les points que l'on veut aborder dans notre étude.

Pour la collecte des données, on s'est basé sur les points suivants :

- Une recherche documentaire effectuée dans des sites mondialement connus par la fiabilité et la pertinence de leurs résultats à savoir : PUBMED- SCIENCE DIRECT- GOOGLE SCHOLAR.

- Utilisation des mots clés simples pour un accès plus facile et plus rapide aux travaux. Les mots que l'on a utilisé sont les suivants : Fluazifop-p-butyle, toxicité reproductive, infertilité, reproduction, performances, paramètres spermatiques ...etc.

- La langue utilisée pendant les recherches est : l'ANGLAIS, vu son universalité et la richesse de documentations qu'on pourrait trouver. Ainsi que sa puissance linguistique et sa vaste domination dans le monde scientifique. Ce qui nous a permis de trouver d'avantages informations. Par contre, la recherche en langue française est un peu limitée vu l'impossibilité d'accéder à toutes les données existées.

- L'année : les articles sont publiés en (2010, 2015, 2016, 2017, 2018, 2019).

- Nombre articles : SIX.

### II.3. Critères d'inclusion et d'exclusion :

Pour une meilleure analyse, nous avons essayé de sélectionner les articles en se basant sur certains critères d'inclusion et d'exclusion, ce qui nous a permis d'éliminer toutes les parties qui n'ont aucun rapport avec notre thématique.

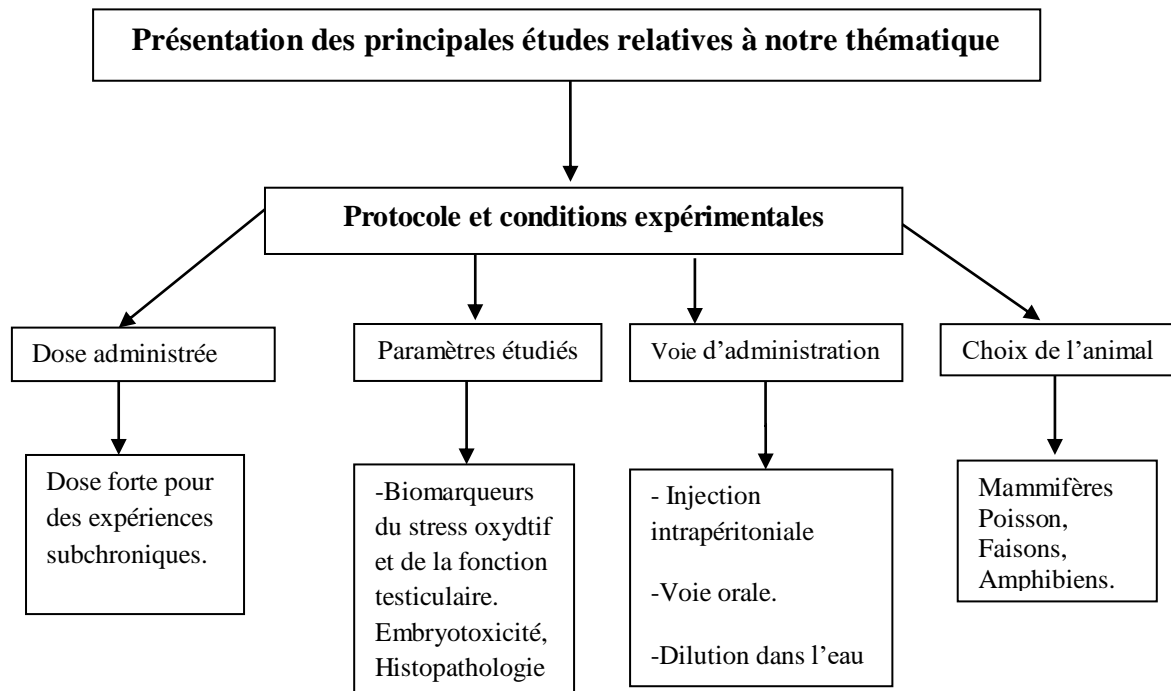
Les critères sont figurés dans le tableau ci-suivant :

**Tableau 4** : Critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude méta-analyse.

Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
<ul style="list-style-type: none"> <li>-In- vivo</li> <li>- Toxicité reproductive.</li> <li>- Effet du stress oxydatif.</li> <li>-Toxicité chronique et sub-chronique.</li> <li>- Espèces étudiées : rongeurs, espèces aquatiques et aviaires.</li> <li>-Effet de la molécule mère seule ou combiné.</li> <li>- Toutes les voies d'administration sont comprises.</li> <li>-Embryotoxicité.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Nephrotoxicité et hépatotoxicité.</li> <li>- Effet sur l'ADN</li> <li>- Génotoxicité</li> <li>- Toxicité aigue.</li> <li>- Phytotoxicité de l'herbicide.</li> </ul>

### III.4. Classification des données :

Pour une meilleure comparaison et extrapolation des résultats, nous avons effectué le schéma ci-dessous pour présenter les paramètres et la méthode selon lesquels nous avons classé nos donnés.

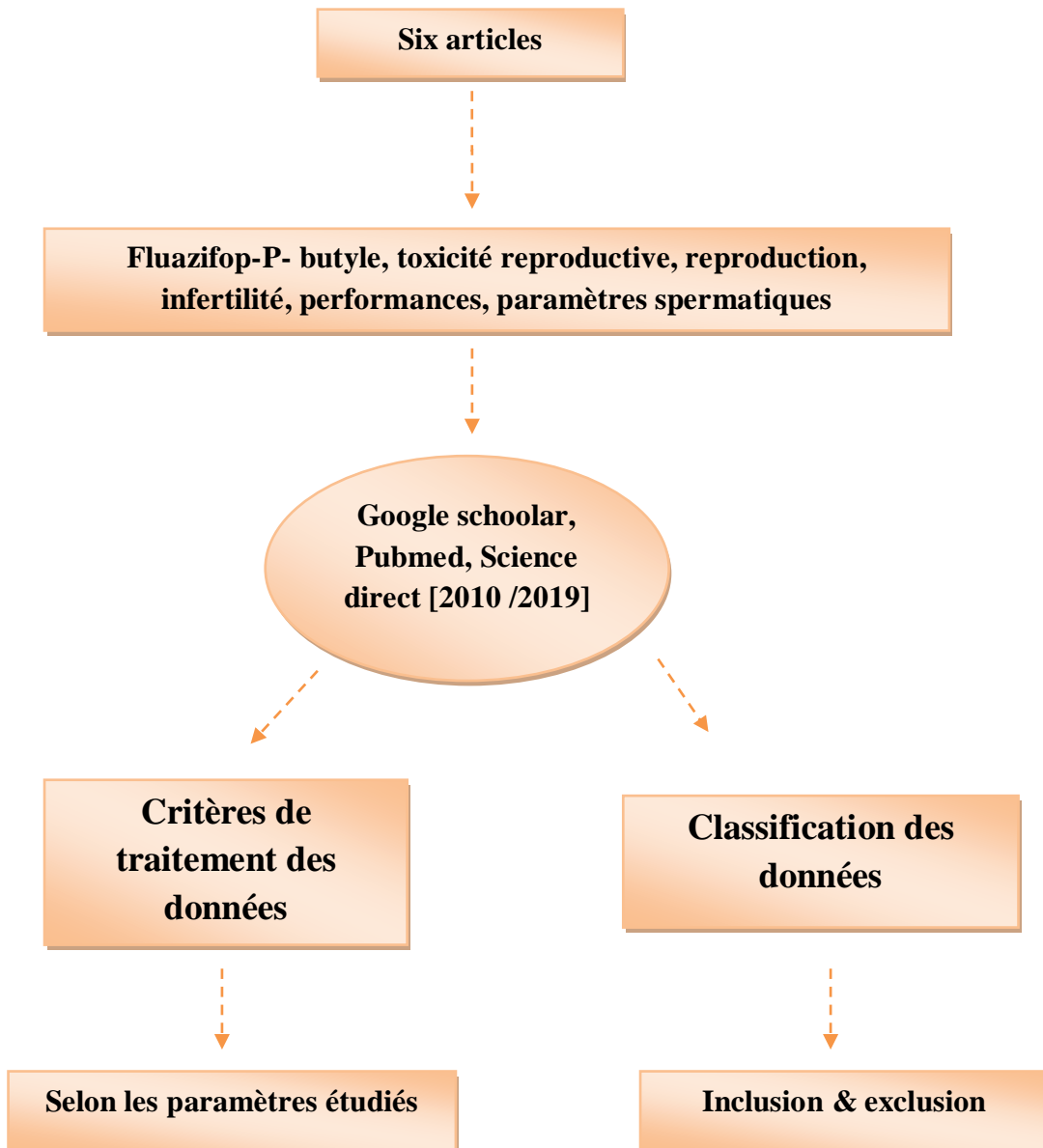


**Figure 8:** Schéma représentatif des paramètres de classification des données.

**Le type de l'étude ou protocole :** varie d'une étude à une autre, selon l'objectif déterminé.

**Modalités d'échantillonnage :** Théoriquement, les modalités d'échantillonnage devraient obéir aux objectifs de l'étude et de ce que l'on souhaite trouver à la fin.

La partie matériels et méthodes est résumée dans le schéma ci-suivant :



**Figure 9** : Schéma récapitulatif de l'analyse des articles.



## *Résultats et discussion.*

## Résultats :

Après avoir traité toutes les données, nous essaierons dans cette partie de présenter les principaux résultats qui évaluent l'effet de Fluazifop-p-butyle sur la fonction reproductive chez différentes espèces.

### V.1. Bilan de l'analyse des articles :

Dans un ensemble de 12 articles trouvés, Six articles ont été sélectionnés. Les principaux paramètres des articles sont représentés dans le tableau ci-dessous :

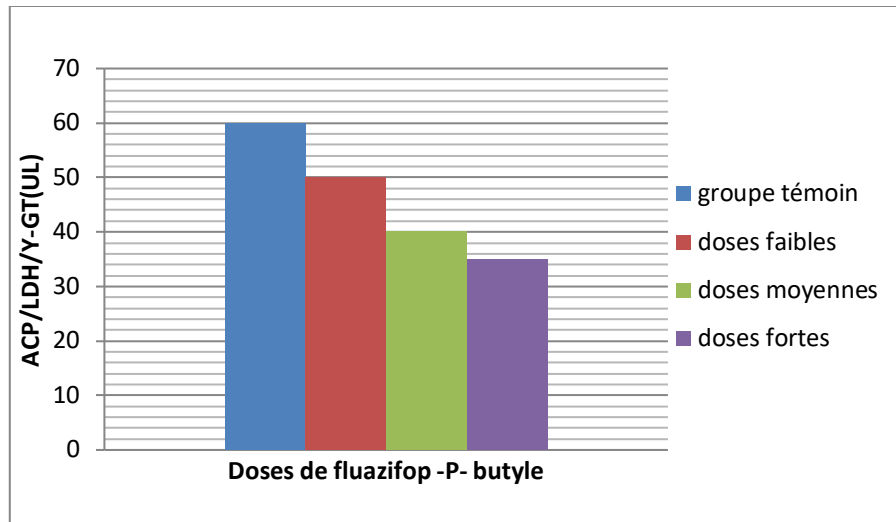
**Tableau 5** : Tableau représentatif de l'ensemble des paramètres étudiés.

La population étudiée	La voie d'administration	La dose administrée
Les rats, chiens, faisans, poissons, grenouille.	50% la voie orale. 50% injection intra péritonéale.	Des doses fortes pour des expériences sub- chroniques

### V.5. l'effet sur la reproduction :

#### a. Bio-marqueurs de la fonction testiculaire :

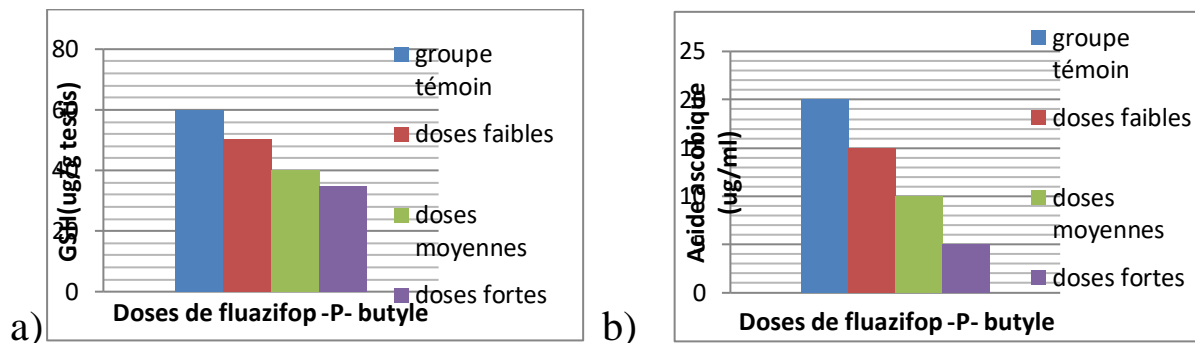
Nous remarquons que 33% des études ont montrés une diminution significative de tous les groupes de manière dépendante de la dose en comparaison avec les valeurs témoins correspondantes. L'effet de FPB sur les activités testiculaires de la phosphatase acide (ACP), du lactate déshydrogénase (LDH) et de la  $\gamma$ -glutamyl transférase ( $\gamma$ -GT) est présenté dans la figure 7. Les activités testiculaires  $\gamma$ -GT, ACP ont montré une diminution de tous les groupes traités par FPB par rapport aux valeurs témoins correspondantes, cependant LDH a montré une augmentation significative par rapport au lot témoin ( $p < 0,05$ ) (figure 8).



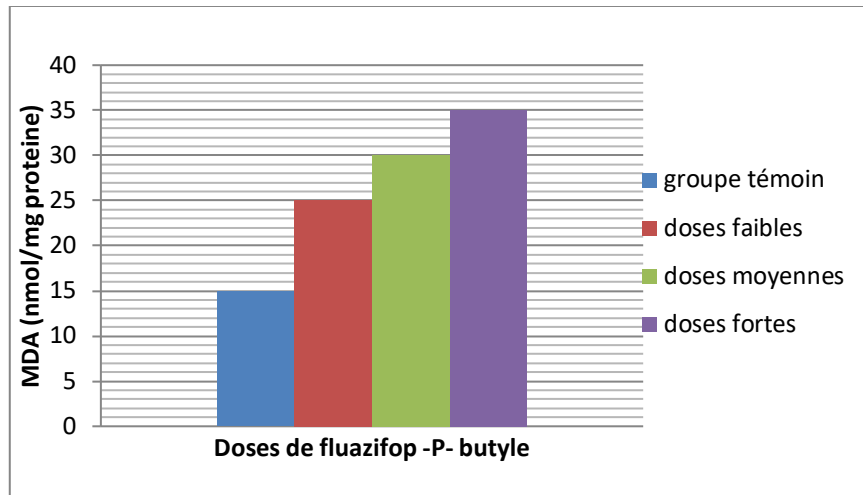
**Figure 10** : L'influence de FPB sur les bio-marqueurs de la fonction testiculaire : la  $\gamma$ -glutamyl transférase ( $\gamma$ -GT); la phosphatase acide (ACP); et la lactate déshydrogénase (LDH).

### b. Bio-marqueurs du stress oxydatif :

Dans l'ensemble des études, 50% montrent une réduction drastique du statut oxydant des testicules. Les niveaux de l'acide ascorbique et glutathion ont significativement diminué chez les animaux exposés (figure 8). Une augmentation de Malondialdéhyde testiculaire MDA dans le groupe traité de manière dose dépendante a été observé (figure 9).



**Figure 11**: L'influence de Fluazifop-P-butyle sur les niveaux d'antioxydants non enzymatiques dans les testicules des animaux : **a)** glutathion réduit; et (**b)** acide ascorbique (AA) ; les antioxydants non enzymatiques étaient significativement diminué ( $p < 0,05$ ) chez les animaux exposés à FPB d'une manière dose-dépendante par rapport aux témoins.

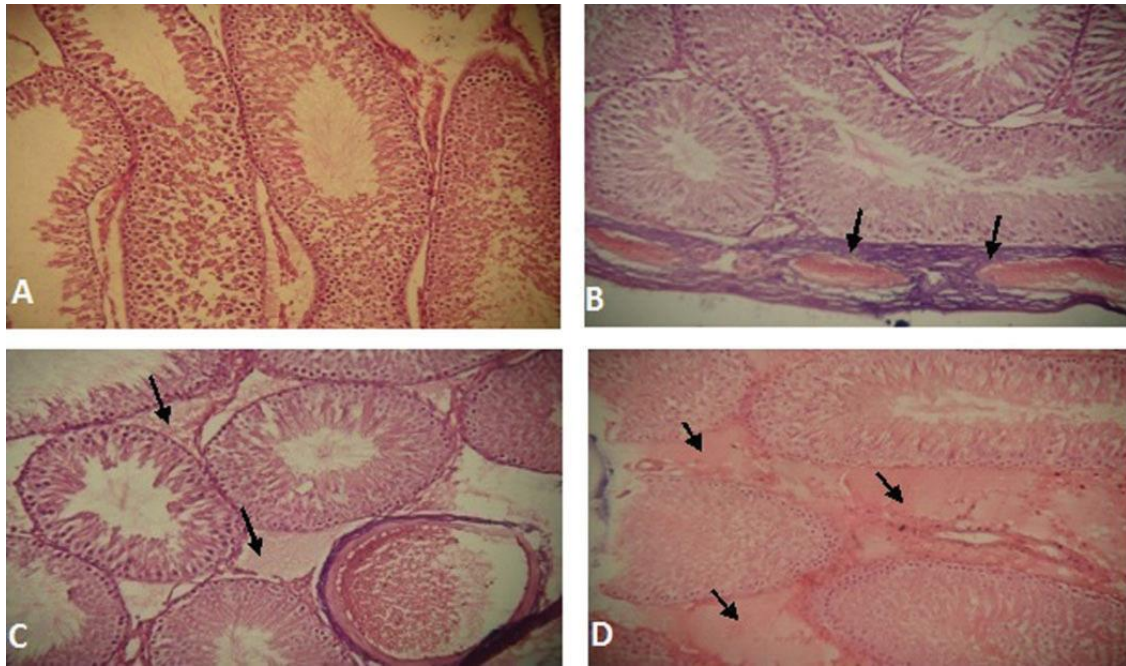


**Figure 12** : L'influence de fluazifop-P-butylesur les niveaux de malondialdéhyde (MDA) dans les testicules ; Malondialdéhyde testiculaire était significativement ( $p < 0,05$ ) a augmenté chez les animaux exposés à FPB d'une manière dose-dépendante par rapport aux témoins.

### c. Histopathologie :

Nous remarquons que 33% d'études ont montré des arrangements cellulaires bien normaux bien définis. Par contre, l'exposition à des doses variables de FPB a provoqué une grave congestion des vaisseaux dans l'albuginée des animaux traités et un œdème interstitiel grave aussi comparé au groupe témoin. De plus, certaines sections du tube séminifère présentaient un épithélium germinal nécrotique et érodé (figure 10).

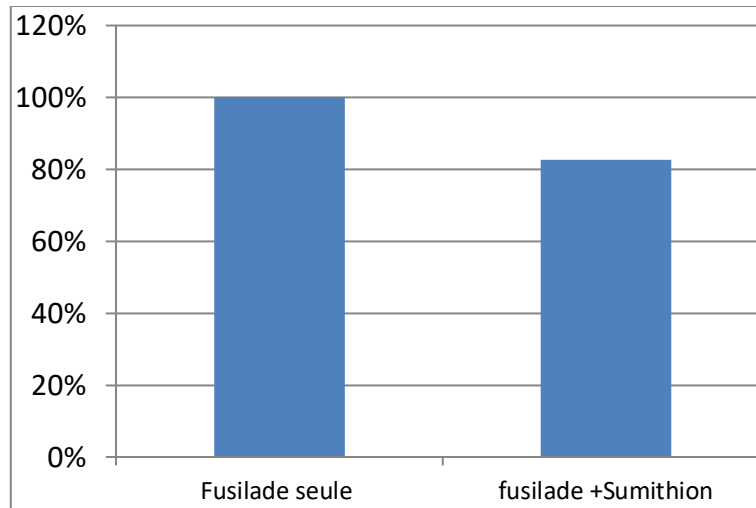
Les articles signalent des effets indésirables de Fusillade sur les organes reproducteurs, des dommages oxydatifs aux tissus, perturbation endocrinienne et une forte toxicité sur la reproduction.



**Figure 13** : Microphotographie représentative des sections du testicule montrant les effets de l'herbicide FPB sur la morphologie des testicules du groupe témoin (a) et les groupes traités par de faibles doses (b), doses moyennes (c), et doses fortes (d). Il y a congestion sévère des vaisseaux dans la tunique albuginée des groupes traités (B), et un œdème interstitiel sévère (c et d) par rapport au groupe témoin (a). Coloration par : Hématoxyline et éosine. (Ayokanmi Ore et al., 2015)

#### **d. Embryotoxicité :**

Notons que les travaux réalisés sur les embryons pour détecter les effets écotoxiques, embryologiques et tératogènes de Fluazifop-p-butyle ont montré que la Fusillade S administrée seule a entraîné une mortalité embryonnaire de 100% à la dose la plus élevée, mais la même dose administrée simultanément avec Sumithion 50 EC modère l'Embryotoxicité à 82,36%. Au même niveau que le traitement administré en association avec Fusillade S. Le traitement avec les deux pesticides a réduit l'incidence du développement embryonnaire. Les résultats sont présentés dans la figure suivante :

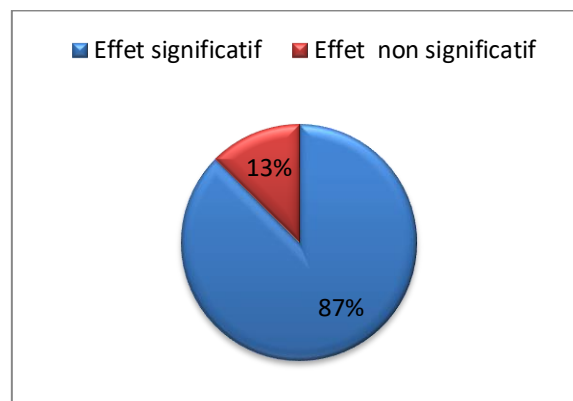


**Figure 14** : Effet de la Fusillade seule et combiné avec le Sumithion.

La même étude a souligné une diminution de la masse corporelle moyenne de manière significative au lot (2) et une mortalité embryonnaire de 100% à la dose la plus élevée (lot 3). Les malformations n'ont été observées qu'au premier lot.

Nous constatons d'après les résultats de cette analyse que 87% des études ont trouvé un effet significatif et une différence considérable dans les paramètres étudiés chez les animaux avant et après exposition.

Ces résultats dépendent considérablement de la dose administrée et la durée de traitement (à long ou à court terme). En plus de ce qui est dit, il faut prendre en compte les autres facteurs qui peuvent influencer sur la nature et l'aspect expérimental de l'étude et les résultats.



**Figure 15** : Pourcentage de l'ensemble des études réalisées traitant l'effet de Fusillade.

Le résumé des articles est figuré dans le tableau ci-après :

**Tableau 6 :** Tableau récapitulatif des données d'articles.

	<b>Population étudiée</b>	<b>Voie d'administration</b>	<b>Durée de traitement</b>	<b>La dose administrée (selon les lots)</b>
<b>Article 1</b>	Rats males (Wistar)	Intubation orale	21 jours	18.75 mg/kg/j 37.5 mg/kg/j 75 mg/kg/j
<b>Article 2</b>	Rats males (Wistar)	Intubation orale	21 jours	6.75mg/kg/j 13.5mg/kg/j 27mg/kg/j
<b>Article 3</b>	Chien	Intubation orale	13 semaines 1 an	125 mg/kg/j 25 mg/kg/j
<b>Article 4</b>	Grenouille ( <i>Pelophylax ridibundus</i> )	injections intra péritonéales	3 semaines (3 injections par semaine)	0.005 mg/kg
<b>Article 5</b>	Faisons	Injection des œufs en 12J d'incubation	Une fois : examen à 23J d'incubation	0.1% 1% 10%
<b>Article 6</b>	Poisson ( <i>Clarias gariepinus</i> )	Dilution dans des aquariums individuels	7 jours (une fois /J)	0.02ml 0.04ml 0.06ml

## **I.1. Choix du thème :**

L'infertilité devient de plus en plus inquiétante ces dernières années, le plus dangereux c'est qu'elle est en hausse au milieu de la population. Plusieurs facteurs liés au mode de vie peuvent être impliqués, y compris l'exposition quotidienne aux pesticides. L'Algérie est l'un des pays africains qui utilisent depuis très longtemps une grande quantité de pesticides (**Bouziati, 2007**). Ainsi environ 400 produits phytosanitaires sont homologués en Algérie dont une quarantaine de variétés sont largement utilisées par les agriculteurs (**Bordjiba, 2009**). L'Algérie importe en moyenne 8827 tonnes de pesticides pour un coût estimé à près de 4 milliards et demi de dinars par an (**Bouziati, 2007**).

Leur utilisation excessive et le non-respect des délais d'attente incluent inévitablement des risques sur la santé humaine. Plusieurs études dans le domaine ont mis en évidence les problèmes de fertilité que l'on peut rencontrer à l'emploi abusif et inconscient de ces produits phytosanitaires.

Cela nous a encouragé d'une part à lancer un protocole expérimental qui a été annulé suite à cette crise sanitaire. Et d'une autre part, effectuer une étude méta-analytique dont l'objectif est de contribuer à la connaissance de l'étendue des différents dangers pouvant être dus à l'exposition aux herbicides et de déterminer les liens de causalité tout en mettant en évidence la relation « pesticides-fertilité ».

## **I.2. Choix de l'herbicide Fluazifop P-butyle :**

Comme première démarche, nous avons effectué une enquête sur le terrain afin d'identifier le pesticide ayant un usage fortement fréquent dans le domaine agricole, et auquel on est quotidiennement exposés. Nous avons constaté que la masse des agriculteurs optent très souvent pour le Fluazifop p-butyle, ce choix est basé sur les caractéristiques de ce produit sur le plan efficacité-rentabilité et aussi sur le plan disponibilité-prix.

Il s'agit d'un herbicide phénoxy post-levée, non-résiduel, systémique, il a été développé et commercialisé par ISK dans les années 1980 et largement utilisé dans de nombreux pays y compris l'Algérie. Il est très efficace contre les graminées annuelles et vivaces (**Syngenta, 2006**). Sa persistance d'action est de l'ordre de 1 mois, il est considéré comme un pesticide très toxique appartenant à la classe C (**Tu et al. 2001**).



En raison de sa forte sélectivité et sa vaste utilisation, nous avons choisi d'entretenir une étude cas-témoin sur cet herbicide afin de déterminer et d'évaluer sa toxicité et de quantifier ses effets sur la reproduction.

## II. Méthodes et limites de travail :

Avant d'aborder la discussion des résultats concernant les effets de Fluazifop p-butyle sur les paramètres de reproduction, nous commencerons tout d'abord par critiquer la méthode d'analyse utilisée, l'intérêt de la stratégie adoptée lors de la recherche et les biais de ce travail.

Comme nous l'avons déjà mentionné dans les parties précédentes, nous étions confrontés à certains obstacles lors de la collecte des données. Le manque de documentations traitant cette thématique et l'inaccessibilité à certains articles nous ont limité et empêché d'enrichir notre étude et d'en apporter d'avantages informations.

Dans l'ensemble des articles trouvés, nous pouvons en déduire que ces travaux se sont basés essentiellement sur un protocole expérimental. Le manque ou la rareté d'études de type rétrospective et les enquêtes épidémiologiques auprès des agriculteurs exposés au Fluazifop n'aboutit vraisemblablement pas à en tirer des conclusions précises sur la gravité de la bioaccumulation des résidus de Fluazifop dans l'organisme et ses répercussions sur la santé reproductive.

Nous avons constaté aussi que la majorité des études en toxicologie de la reproduction visent à étudier l'effet de d'autres pesticides, citons quelques exemples : le Chlorpyrifos dans les travaux de (Suresh *et al.*, 2007), le Glyphosate (Sylvain *et al.*, 2019), le Quinalphos (Sarkar *et al.*, 1999) et la Cypermythrine ( Sangha *et al.*, 2012). En revanche, le Fluazifop est vaguement abordé dans la littérature scientifique. Et cela revient probablement à plusieurs facteurs :

Il s'agit premièrement d'un pesticide nouvellement apparu et homologué (Tu *et al.*, 2001) par rapport à d'autres pesticides de synthèse ayant apparu au début des années 90 à savoir : les Carbamates en 1935 et les Organochlorés en 1939 (Fautz *et al.*, 1994). Et qui font l'objet de centaines études et d'enquêtes épidémiologiques. Cependant, le Fluazifop s'est présenté au départ comme anodin et a été utilisé pendant plusieurs années sans tenir compte aux dangers réels qu'il peut engendrer et sans lui consacrer des études spécifiques.

En outre, certains auteurs soulignent que le choix de la molécule à étudier revient principalement à son mode d'action, sa persistance, sa toxicité et ses différents effets synergétiques. Ce qui explique peut-être pourquoi la documentation fournie est rare.

Le Fluazifop p-butyle est considéré chez certains auteurs moins efficace et pratiquement non toxique (**Exttoxnet, 1996**). Toutefois, cela ne peut nier l'hypothèse qu'il serait un facteur toxique qui peut atteindre plusieurs fonctions incluant précisément celle de la reproduction.

Les principaux travaux réalisés sur cet herbicide et sur lesquels notre méta-analyse s'est basée reviennent essentiellement à (**Ayokanmi et al., 2015**), (**Ebenezer et al., 2015**), (**Inibong et al., 2016**), (**Arga et al.**), (**Alina et al., 2017**) et (**Vicki et al., 2010**).

Ces auteurs ont prouvé qu'il ya un lien formel entre l'exposition aux différentes doses de Fusillade pendant une période déterminée et la perturbation de la fonction reproductive chez les espèces étudiées. Ces travaux sont suffisamment importants pour susciter une réflexion globale qui jusqu'au présent demeure moins abordée.

Néanmoins, ces travaux n'ont pas traité assez de paramètres en comparant par exemple avec les autres qui ont abordé à la fois l'influence des pesticides sur le poids des gonades (**Kenfack et al., 2007**), sur le taux de testostérone et le bilan hormonal (**Yucra et collaborateurs., 2008**), sur la mobilité des spermatozoïdes (**Chapin et al., 1984**) et les effets spermato toxiques (**Muthusami et Chinnaswamy., 2005**). Le manque de ces données rend l'étude un peu restreinte.

Parmi les points forts, on souligne : ces études ne sont pas limitées sur un seul modèle expérimental. La diversité des organismes modèles sur lesquels leur expérimentation a été effectuée présente des avantages multiples et complémentaires, elle permet d'un côté d'extrapoler les résultats sur d'autres modèles et de mieux comprendre le processus de diminution de la fécondité et de la fertilité.

D' autre part, ces travaux pourraient constituer une base d'orientation future vers de nouvelles perspectives et encourage à lancer d'autres projets similaires et d'élargir l'intervalle de l'étude dont l'objectif initial est de pouvoir évaluer les effets de cet herbicide à moyen et à long terme, et à l'échelle moléculaire, structurel et histologique.

### **III. Discussion des résultats :**

Cette partie nous permettra de proposer une autocritique par évaluation des résultats publiés et donner une meilleure interprétation aux différents paramètres étudiés, leur caractère général, leur importance théorique et pratique, en les confrontant éventuellement aux données de la littérature.

#### **III.1. Représentativité des populations étudiées :**

La représentativité de la population étudiée dépend de deux facteurs : l'espèce ciblée et les modalités d'échantillonnage.

##### **III.1.1. L'espèce ciblée :**

Le choix de l'espèce est justifié par le but de l'étude. Son cycle de reproduction nécessite d'être de durées compatibles avec le temps de l'expérimentation.

L'espèce doit également présenter des facilités d'élevage : elle doit être capable de vivre et de se reproduire dans un environnement standardisé, assurant ainsi la reproductibilité des procédures expérimentales.

Comme un premier constat, les études précédemment citées concerne principalement les rats, les amphibiens, les embryons de poissons, le chien et les espèces aquatiques.

Nous essayons dans la partie ci-suivante d'expliquer le but d'utiliser chaque espèce et son intérêt dans l'étude expérimentale.

##### **a) Les rats :**

Ce sont un modèle expérimental idéal, parce qu'ils présentent des similitudes avec l'humain et ayant un cycle de reproduction rapide (**Levasseur et Thibault, 2001**).

Les deux auteurs (**Ayokanmi et Ebenezer., 2015**) n'incluent généralement que les mâles. L'utilisation des rats dans cette expérience est pour but d'examiner l'influence potentielle de FPB sur les bio marqueurs testiculaires et sa capacité d'induire un stress oxydatif qui peut altérer la structure histo-pathologique des testicules et affecter la spermatogenèse des mâles. Cependant, Aucune étude chez les femelles n'a été conduite et publiée, ce qui ne permet pas de cibler et de spécifier les recherches.

### **b) Les amphibiens (grenouille) :**

Cette espèce a été utilisée afin de dépister les changements morphologiques, biochimiques et histologiques induits par FPB.

La grenouille a été choisie comme modèle expérimental en raison de sa large diffusion dans les écosystèmes locaux et de leur importance (**Mollov et al.2015**).

Aussi pour la particularité de son cycle de reproduction, son développement embryonnaire et la fertilisation externe les rends une population vulnérable et donc un bio indicateur important pour évaluer les effets des polluants environnementaux (**Parmar et al. 2016**).

Nous avons constaté que d'autres pesticides ont été testés sur cette espèce. Citons : **Larsson (2015)** ont présenté la perturbation endocrinienne du propiconazole chez les grenouilles argentés, tandis que (**Yin et al. 2009**) et (**Sylvain, 2019**) ont évalué respectivement la géno-toxicité du chlorpyrifos et les effets de Glyphosate sur la maturation des ovocytes.

### **c) Le chien :**

La nécessité de multiples études de toxicité sur les chiens fait depuis longtemps l'objet de débat, et cette étude est un exemple pour étudier l'effet d'un pesticide sur les carnivores à long terme. Rappelons que le chien est un modèle animal à prédilection du système cardiaque loin du modèle animale de rat qui est plus utilisé pour la toxicité.

### **d) Les espèces aquatiques :**

Les poissons sont très sensibles à une grande variété de substances toxiques dans l'eau, diverses espèces de poissons montrent l'absorption et l'accumulation de nombreux contaminants ou substances toxiques telles que les pesticides (**Adewumi et al., 2011**)

Dans cette étude, les espèces de poissons étaient choisies comme organisme d'essai en raison de sa nature rustique aussi étant l'espèce la plus affecté. Et cela, pour évaluer la contamination des milieux et des espèces aquatiques (**Herger et al., 1995**).

### **e) Les embryons de faisans :**

L'embryon aviaire est sensible aux contaminants environnementaux. Les divers produits chimiques ont un potentiel toxique et tératogène chez les oiseaux (caille, faisan, poulet, etc.).

Ces embryons ont été étudiés par de nombreux auteurs (**Dareste, 1891; Féré, 1901; Deakin, 1933 ; Bowman, 1967; Hoffman et Albers, 1984; Somlyay et al., 1992**) en raison de leur sensibilité aux pesticides, plusieurs chercheurs ont souligné l'utilisation potentielle des poussins et des faisans comme un modèle de dépistage (**Hoffman, 1990**). Ce qui explique pourquoi l'auteur a opté pour ce modèle expérimental.

#### **.III.1.2.Modalités d'échantillonnage :**

D'après ces études, nous remarquons que la modalité est compatible avec l'objectif et l'aspect expérimental de chaque étude. Et aussi, dans le souci d'optimiser la taille de l'échantillon et pour ne pas l'augmenter de manière exagérée, ils fixent un nombre très limité par expérience.

### **III. 2. La dose administrée :**

La plupart des études ont été menées avec des doses élevées. Ce qui explique l'apparition de nombreux effets sur des périodes d'exposition variable (généralement à court terme). Tous les animaux traités ont présenté des symptômes de toxicité et des degrés d'altération à la fin de l'expérimentation.

Dans les études où la dose semble être faible sur une durée courte. Aucun résultat n'a été obtenu. Et cela, parce qu'ils n'ont pas pu atteindre la chronicité et l'effet cumulatif de ce produit dans l'organisme. Ce qui constitue un obstacle majeur dans l'interprétation et l'extrapolation des résultats.

### **III.3. La voie d'administration :**

Dans le cadre des études précédemment citées, la voie d'exposition principale est l'intubation orale. C'est une voie d'administration facile. Elle permet à la fois de contrôler la

quantité administrée et le moment d'administration et une absorption plus rapide. Mais elle peut également être considérée comme un stress supplémentaire, paramètre additionnel pouvant modifier la réponse à un perturbateur endocrinien.

Dans l'étude de (**Alina , 2018**), l'injection intrapéritonéale a été choisie d'une part pour permettre le contrôle de la dose administrée et, d'autre part, du fait que les données de la littérature suggèrent que la pharmacocinétique des substances administrées par cette voie est plus proche de celle observée après administration orale, permettant aux substances toxiques de subir un métabolisme hépatique (**Turner et al. 2011**).

Pour les études dans le milieu aquatique, le pesticide a été dilué dans l'eau et cela pour assurer une meilleure diffusion, contamination, et absorption par les espèces.

### **III. 4. L'effet sur la reproduction :**

#### **a. Bio-marqueurs de la fonction testiculaire :**

Dans ces études, nous constatons qu'il ya une réduction de l'activité de l'ACP dans les testicules des rats traités par FPB. Et cela, semble avoir une indication de dégénérescence testiculaire et d'une fonction lysosomale supprimée (**Jana et al., 2006**).

Le rôle de la LDH dans les testicules qui est associée à la maturation de la couche épithéliale germinale du tubule séminifère et participe au métabolisme énergétique testiculaire (**Rato et al., 2012**), Il est aussi utilisée comme indicateur de la spermatogenèse fonctionnelle (**Carreau et al., 1996**), et toute augmentation observée de cette activité est une indication de l'interférence de FPB avec le métabolisme énergétique testiculaire (**Srivastava et al., 1990**).

La même remarque pour l'activité testiculaire  $\gamma$ -GT qui est un indicateur utile de la fonction cellulaire de Sertoli (**Sherins et al., 1976**) et toute perturbation de cette activité, le métabolisme du GSH, qui est un fournisseur des acides aminés précurseurs pour la synthèse intracellulaire du GSH sera affecté (**Lushchak, 2012**).

Une diminution similaire de l'activité  $\gamma$ -GT testiculaire a également été observée dans une étude antérieure sur le Fluazifop- p butyle (**Ore, 2015**).

Nous concluons d'après ces études que les activités de  $\gamma$ -GT, ACP et LDH dans les testicules sont des indices utiles de la fonction testiculaire et utilisés pour évaluer la réponse aux substances toxiques (**Hodgen et al., 1973**), et toute exposition aux perturbateurs endocriniens provoque de graves répercussions au niveau des testicules.

### **b. Bio-marqueurs du stress oxydatif :**

Cette étude a également examiné l'influence du FPB sur le système de défense antioxydant des testicules chez les rats de laboratoire. Le système antioxydant du testicule est caractérisée par une forte activité des enzymes anti-oxydantes SOD, CAT, GST et les niveaux de types non enzymatiques tels que l'AA et de GSH (**Bauche et al., 1994**). Dans cette étude, FPB a provoqué une diminution significative des activités de SOD des testicules, CAT, et la TPS. Les activités de ces enzymes sont essentielles dans le maintien de l'homéostasie redox et la fonction testiculaire normale.

La diminution du niveau de GSH et AA après une exposition à FPB peut être due à la consommation de GSH en réaction de conjugaison ou une diminution de la biosynthèse. Des rapports antérieurs ont établi un lien entre les herbicides à base d'acide phénoxyacétique et l'épuisement des réserves antioxydant dans les tissus des animaux (**Olayinka, 2015; et Tayeb, 2010**).

### **c. Histopathologie :**

L'étude histo-pathologique de (**Ayokanmi , 2015**) réalisée sur les testicules des rats exposés au FPB a montré une dégénérescence morphologique observée dans les tissus des testicules de rats allant de la congestion sévère des vaisseaux de l'albuginée à un œdème interstitiel sévère.

Ces résultats sont semblables à ceux obtenus dans les précédents rapports sur les herbicides phénoxy (**Aksoy et Dane 2011 ; Joshi et al, 2012 ; Olayinka et Ore, 2015**) qui ont montré des changements histologiques altérant essentiellement l'architecture et la fonction testiculaire caractérisée par une atrophie des tubules. Ce qui conduit à l'absence de maturité des tubes et une oligospermie. Ainsi que les travaux de (**Joshi et al., 2007**) et (**Shivanandappa et Krishna, 1981; Bulusu et Chakravarty, 1992**) qui ont signalé une dégénérescence et une rupture du processus de spermatogenèse. Ces changements dégénératifs pourront être expliqués par l'effet de l'exposition chronique au FPB.

De plus, ces substances toxiques ont un effet direct sur la fonction des cellules de Sertoli, qui semble être impliquée dans le contrôle de la spermiation, et lorsqu'elles sont perturbées, elles provoquent une désorganisation épithéliale et une atrophie tubulaire subséquente (**Bardin et al., 1988**).

Tous ces résultats obtenus suggèrent que l'exposition aux pesticides exerce des effets toxiques et supprimeurs sur la fonction testiculaire et conduit à l'infertilité chez le rat. En outre, des conséquences similaires pour les humains car elles perturbent l'endocrinologie de la reproduction (**Crews et al., 2000; Fenner-Crisp, 2000**).

### **d. Embryotoxicité :**

Dans toutes les études d'embryotoxicité, les mêmes constats ont été retirés. Les effets résultants de l'exposition aux pesticides sont très nocifs sur le développement des embryons, ils provoquent une perturbation hormonale et un effet antimitotique conduisant à une fertilité réduite ou à une stérilité totale.

Les mêmes résultats ont été rapportés par (**Demaret., 1980**) qui a prouvé que la simazine introduit dans un milieu de culture perturbe l'évolution des gonades embryonnaires explantés. Et cela conduit à une stérilisation totale ou partielle des gonades embryonnaires.

D'autres études réalisées où l'œuf de poulet ou de caille est pulvérisé avec le Paraquat. Ce produit provoque une mortalité embryonnaire importante. Et cela, parce que ces embryons se trouvent dans un stade de développement très sensible aux variations externes. Aussi, il peut être facilement affecté par les polluants.

### **E. D'autres effets observés :**

Seulement une étude a été réalisée sur la grenouille comme un modèle expérimental pour évaluer les effets des polluants sur l'écosystème et les espèces aquatiques. L'étude a révélé des changements hautement dégénératifs dans certains indices physiologiques et structurels, des dommages corporels et des altérations histologiques. La reproduction est l'une des fonctions les plus affectée chez les amphibiens exposés à cet herbicide. Cependant, elle est vaguement abordée dans cette étude.



Une autre étude similaire a été réalisée sur un poisson d'eau douce (*Clarias gariepinus*) exposé au Fusillade ont montré des différences statistiquement significatives entre les lots traités et le lot témoin. Ces doses ne sont pas suffisamment élevées pour tuer les poissons, mais elles ont engendré des changements de comportement et de physiologie qui nuisent à la fois à la survie et à la reproduction, et provoquent un retard de croissance et une réduction de la fécondité et de la longévité de l'organisme.

Dans les études de 13 semaines et de 1 an chez le chien, Il y avait une différence dans la toxicité pour les organes cibles parce que la dégénérescence testiculaire a été observée dans l'étude de chien de 1 an mais pas dans l'étude de chien de 13 semaines. Les effets testiculaires à la dose moyenne étaient des changements dégénératifs «minimes» dans les testicules en termes de gravité et d'incidence. A la dose élevée, l'incidence était plus élevée.

## Conclusion

Au vu des études préalablement citées et à la lumière de la discussion précédente, nous pouvons dire que, globalement, ces résultats corroborent ceux trouvés dans la littérature. Nous les avons parfois rapportés avec moins de détails vu que la documentation relative à cette thématique est encore moins élucidée.

Nous pouvons conclure que les effets de l'herbicide Fluazifop P-butyle se répercutent sur l'ensemble des paramètres biologiques, il agit en tant que perturbateur endocrinien en provoquant des troubles dans le système hormonal. Aussi, il a un impact néfaste sur les caractéristiques de reproduction conduisant certainement à une baisse du taux de fécondité chez les espèces étudiées.

En outre, nous avons réussi à fournir un nouvel aperçu sur la gravité de l'exposition à ce pesticide.

## Perspectives

Vu l'importance des résultats obtenus à l'issue de cette analyse, il serait donc nécessaire d'ouvrir la voie à de nouvelles investigations et de développer des recherches expérimentales en lançant des études plus larges afin de mieux connaître l'impact de Fluazifop-p-butyle sur l'organisme et sur la santé reproductive des individus. Et pour cela, on suggère :

- ✓ La mise en œuvre des moyens et des techniques et un financement pour pousser la recherche.
- ✓ Réalisation des études chroniques pour observer ses effets à long terme en prolongeant la durée de traitement afin d'affirmer l'hypothèse du départ et arriver aux résultats.
- ✓ Effectuer des études en utilisant des doses supérieures pour savoir s'il a un impact sur le poids corporel et le poids relatif des organes reproducteurs.
- ✓ Réaliser des études sur Fluazifop-p-butyle combiné avec d'autres molécules afin d'évaluer sa toxicité et bien encadrer ses effets.

*Références bibliographiques*

**A**

**Abell, A., Ernst, E., and Bonde, J. P., 2000.** Qualité du sperme et hormones sexuelles chez les ouvriers de serre. *Scand J Work Environ Health*. 26(6); 492-500.

**Adewumi, AA, Olaleye, VF (2011).** Élevage de silure en Nigéria, perspectives et problèmes. *Afr. J. Agric. Rés.*, 6 (6): 1281 -1285.

**Agarwal, A , et Prabakaran, S. A (2005).** Mécanisme, mesure et prévention du stress oxydatif dans la physiologie de la reproduction masculine. *Journal indien d'expérimentation*. 43(11), 963-974.

**Anderson K, Norman RJ, Middleton P.** Conseils de style de vie avant la conception pour les personnes souffrant d'hypofertilité. Dans: *Base de données, Cochrane des revues systématiques* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2010 [cité 13 janv 2015]. Disponible sur : <Http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD008189.pub2/abstract>.

**Anway, M. D., Cupp, A. S., Uzumcu, M., and Skinner, M. K., 2005.** Actions transgénérationnelles épigénétiques des perturbateurs endocriniens et fertilité masculine. *Science*. 308(5727); 1466-1469. *Association*, 68(6), 257-261.

**B**

**Bardin, CW, Cheng, CY, Musto, NA et Gunsalus, GL1988:** La cellule de sertoli. Dans: *La physiologie de la reproduction*. Raven Press NewYork 1988, 933–74. Bedford, JM 1983: Importance du besoin de capacité du sperme avant la fécondation chez les mammifères euthériens. *Rapport biologique* 28,108-20.

**Bordjiba, O. &Ketif, A. 2009.** Effet de trois pesticides (Hexaconazole, bromiuconazole et Fluazifop-p-butyl) sur quelques Métabolites physico-biochimiques du blé dur : *Triticum durum Desf*. *European Journal of Scientific Research*, 6 (2): 260-268.

**Bourbia Ait-Hamlet S., 2013-** Evaluation de la toxicité de mixture de pesticides sur un bio-indicateur de la pollution des sols *H. aspersa* . Thèse Doctorat. Université Badji Mokhtar, Annaba, 110 p.

**Bouziati M., (2007).** L'usage immodéré des pesticides. De graves conséquences sanitaires. Le guide de médecine et de la santé. Santé maghreb. [Consulté le, 11/12/2011]. CambridgeUniversityPress; 2000 (91p).

**Bulusu, S. et Chakravarty, T.**1992: Acide nucléique et protéique profil dans le foie de rat normal et mal nourri lors de groupe d'insecticides organophosphorés. Journal indien de toxicologie et de santé environnementale. 2, 46.

## C

**Chavarro JE, Rich-Edwards JW, Rosner BA, Willett WC.** Régime alimentaire et mode de vie dans la prévention de l'infertilité due aux troubles ovulatoires, Obstet Gynecol. novembre 2007; 110 (5): 1050 8..

**chisterman EF, Mumford SL, Browne RW, Barr DB, Chen Z, Louis GMB.** Concentrations lipidiques et fécondité du couple: l'étude LIFE. J Clin Endocrinol Metab. août 2014;99(8):2786-94.

**Circaete J-B., et Malausa J-C., 2002.** Pesticides et protection phytosanitaire dans une agriculture en mouvement. Ministère de l'Ecologie et du Développement durable. UIPP. 4<sup>ème</sup> trimestre. 861p.

**Couteux A, Salaum C.** index phytosanitaire de l'association de coordination technique agricole; 45<sup>ème</sup> Ed. France. Mame. 2009.

## D

**Dag, Z. O., et Dilbaz, B. (2015).** Impact de l'obésité sur l'infertilité chez les femmes. Journal de l'Association turque allemande de gynécologie, 16(2), 111-117.

**Derevters H.M.T., 1970,** Variation in the stock of testicular stem cells in the field of spermatogonial division in the ram and bull testis, Andrologia, 8, 137 - 146.

**Dianda W. M., 2016.** Etude de l'efficacité et de la sélectivité du VEZIR 240 SL (Imazéthapyr 240g/l) contre les adventices du niébé et ses effets sur les propriétés agrochimiques du sol. Mémoire de fin de cycle. Option : Agronomie. Institut du Développement Rural, Université Polytechnique de Bobo-Dioulasso, Burkina Faso, 80 p.

## E

**El-helaly M, Awadalla N, Mansour M, El-Biomy Y** Expositions en milieu de travail et médecin de famille, 91(5),308-314. et les changements biochimiques chez les rats nourris; hexachlorure de benzène alimentaire. Journal indien de biologie expérimentale19, 1163.

**Exttoxnet.**, 1996. Fluazifop-p-butyl. Pesticide information profiles. Extension toxicology network.

## F

**FAO, 1999.** Guide pour une gestion efficace de la nutrition des plantes. Division de la mise en valeur des terres et des eaux, Organisation des nations unis pour l'alimentation et l'agriculture, Italie, Rome, 30 p.

**Ford WCL.** L'augmentation de l'âge paternel est associée à un retard de conception dans une grande population de couples fertiles: preuve d'une baisse de la fécondité chez les hommes plus âgés. Hum Reprod. 1 août 2000;15(8):1703-8.

## G

**Gauthier T, Piver P, Durand L-M, Donadel L, Pech J-C, Roux C, et al.** Chimiothérapie et préservation de la fertilité féminine. Presse Médicale. juill 2010;39(7-8):786-93.

**Gessa C., Pusino A., Solinas V., Petretto S.,** 1987. Interaction of Fluazifop-butyl with homoionic clays. Soil Sci. 144: 420-424.

## H

**Hassan MA., Killick SR.** Un mode de vie négatif est associé à une réduction significative de la fécondité. Fertil Steril. févr 2004;81(2):384-92. *Journal Of Nursing (Mark Allen Publishing)*, 25(18), S35-S40.

**Herger, W., Jung, SJ et Peter, H.** (1995). Toxicité aiguë et prolongée pour les organismes aquatiques de produits chimiques et de pesticides nouveaux et existants. *Chemisphère*, 31 (3): 2707-2726.

**Helling C.S., Kearney P.C., Alexander M.,** 1971. Behavior of pesticides in soil. *Adv. Agron.* 23: 147-240.

**J**

**Jungwirth, A, Giwercman, A ,Tournaye, H., Diemer, T., Kopa, Z., Dohle, G.,etKrausz, C.**(2012). Directives de l'Association européenne d'urologie sur l'infertilité masculine: the 2012.

**Johnsen S.G.**, 1970, Testicular biopsy count: a method for registration of spermatogenesis in human testis: normal values and results in 335 hypogonadial males, *Hormones, J*, 1-5.

**L**

**Lac G, Scanzi N.**, 1984, Etude de la spermatogénèse chez le rat wistar prépubère au cours d'une malnutrition protéino-énergétique suivie d'une réalimentation équilibrée, *Reprod. Nutr. Develop.* 24. 487-494.

**Lazartigues, A., 2010.** Pesticides et polyculture : de l'épandage sur les bassins versant aux résidus dans la chair de poisson. Thèse de doctorat. Université de Nancy, France. 191p.

**Leaver, R. B.** (2016). Infertilité masculine: un aperçu des causes et des options de traitement britannique.

**Leridon H.** L'espèce humaine a-t-elle un problème de fertilité ? *Population et sociétés Ined.* oct 2010.

**Levasseur MC, Thibault e.** La reproduction chez les mammifères et l'homme. 2eÉdition, Ellipses Edition Marketing SA, Paris, France (2001).

**Lindsay, T. J., et Vitrikas, K. R.**(2015). Évaluation et traitement de l'infertilité. *Americanmale infertility - une étude cas-témoins. Int JOc-cup Med Environ Health.*

**M**

**Managing anovulatory infertility.** (2004). *Bulletin sur les médicaments et la thérapeutique,* 42(4),28-32.

**Merhi M., 2008-** Etude de l'impact de l'exposition à des mélanges de pesticides à faibles doses : caractérisation des effets sur des lignées cellulaires humaines et sur le système hématopoïétique murin. Thèse de Doctorat. Université de Toulouse, 140 p.

**Monosson, E., Kelce, W. R., Lambright, C., Ostby, J., and Gray, L. E., Jr., 1999.** L'exposition péripubère au fongicide antiandrogène, la vinclozoline, retarde la puberté, inhibe le développement des tissus androgéno-dépendants et altère la fonction des récepteurs androgéniques chez le rat mâle 15(1-2); 65-79.

## N

**Narbonne J -F (2008).** Pesticides et santé. Sci. Alim. 28: 213-221.  
**AFPP, 2011.** Répertoire terminologique en protection des plantes. 6ème édition, commission des essais biologiques, France, 104 p.

**Negre M., Gennari M., Andreoni V., Ambrosoli R., Celi L., 1993.** Microbial metabolism of Fluazifop-butyl. J. Environ. Sci. Health B28. 5: 545-576.

## O

**Oliva, A., Spira, A., and Multigner, L., 2001.** Contribution des facteurs environnementaux au risque d'infertilité masculine. Hum Reprod. 16 (8); 1768-1776. Apprêt. South Dakota Medicine: The Journal Of The South Dakota State Medical Renouveau pédagogique, 1246 p.**R**

**Rowe PJ, Comhaire FH, Hargreave TB, Mahmoud AM. Shelby, M. D., Newbold, R. R., Tully, D. B., Chae, K., and Davis, V.L., 1996.** Évaluation de l'œstrogénicité des produits chimiques environnementaux à l'aide d'une combinaison d'essais in vitro et in vivo. Environ Health Perspect. 104(12); 1296-1300.

## R

**Rugh R, 1968.** The mouse, its reproduction and development .-Londres : Burgess Publi.co .- 430p.

## S

**Shivanandappa, T. et Krishna Kumar, MK 1981:** Histologie.

**Slama R, Bottagisi S, Solansky I, Lepeule J, Giorgis-Allemand L, Sram R.** Impact à court terme de la pollution atmosphérique sur la fécondabilité. EpidemiolCamb Mass. Nov. 2013; 24(6):871-9.



**Slate.fr.** [cité 13 janv 2015]. Le lien ténu entre stress et infertilité [Internet]. Disponible sur: <http://www.slate.fr/story/46647/faible-lien-infertilite-stress> .standardized investigation, diagnosis and management of the infertile male.

## T

**Tanrikut C, Feldman AS, Altemus M, Paduch DA, Schlegel PN.** Effet indésirable de la paroxétine sur le sperme. *FertilSteril.* août 2010; 94 (3): 1021-6.

**Taylor, J. R., Selhorst, J. B., Houff, S. A., and Martinez, A. J.,** 1978 Intoxication au chlordécone chez l'homme. I. Observations cliniques. *Neurologie.* 28 (7); 626-630.

**Thornton, E. c., Von Wald, T., et Hansen, K.** (2015). Syndrome des ovaires polykystiques, revue scientifique.

**Toppari, J., Larsen, J. C., Christiansen, P., Giwercman, A., Grandjean, P., Guillette, L. J., Jr., Jegou, B., Jensen, T. K., Jouannet, P., Keiding, N., Leffers, H., McLachlan, J. A., Meyer, O., Muller, J., Rajpert-De Meyts, E., Scheike, T., Sharpe, R., Sumpter, J., and Skakkebaek, N. E.,** 1996 Santé reproductive masculine et xénoestrogènes environnementaux. *Environ Health Perspect.* 104 Suppl 4 (741-803).

**Tortora, G., Derrickson, B.** (2007). Principes d'anatomie et de physiologie: Éditions du jour date. *European Urology,* 62(2), 324-332.

## V

**Vélez MP, Arbuckle TE, Fraser WD.** Exposition des femmes aux phénols et aux phtalates et délai de grossesse: étude MIREC (Mother-Infant Research on Environmental Chemicals). *FertilSteril.* avr 2015; 103 (4): 1011-1020.e2.

**Vélez MP, Arbuckle TE, Fraser WD.** Exposition maternelle aux produits chimiques perfluorés et réduction de la fécondité : l'étude MIREC. *Hum Reprod oxfengl.* Mars 2015 ; 30(3) :7019.

## W

**Waynforth HB, Flecknell PA.** Experimental and surgical technique in the rat. Second Edition, Academic Press, London, Angleterre (1992).

**Widdowson E.M.**, Cowen I, 1972, the effect of protein deficiency and calorie deficiency on the reproduction of rats, *Br. J. Nutr*, 27. 85 - 87.