



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
République Algérienne Démocratique et Populaire  
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة محمد البشير الإبراهيمي برج بوعريريج

Université Mohammed El Bachir El Ibrahim B.B.A

كلية علوم الطبيعة والحياة وعلوم الأرض والكون

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

قسم العلوم البيولوجية

Département des Sciences Biologiques



# Mémoire

En vue de l'obtention du diplôme de Master

Domaine des Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Toxicologie

## Intitulé :

**Étude toxicologique d'un insecticide carbamate:**

**Étude bibliographique**

Présenté par:

Belhadad Anissa & Derreche Assia

Soutenu le 12/06/2024, Devant le Jury:

	Nom & Prénom	Grade	Affiliation / institution
Président :	M <sup>lle</sup> BOUSSAHEL Soulef	MCA	Université de Bordj Bou Arreridj
Encadrant :	M. LOUKIL Bachir	MAB	Université de Bordj Bou Arreridj
Examineur :	M. DIAFAT Abdelouaheb	MCB	Université de Bordj Bou Arreridj

Année Universitaire 2023/2024

***Table des matières***

**Remerciements**

**Dédicaces**

**Résumé**

**Abstract**

**ملخص**

**Liste des figures**

**Liste des tableaux**

**Liste d'abréviations**

<b>Introduction.....</b>	<b>01</b>
<b>I. Les pesticides.....</b>	<b>03</b>
I.1. Généralité.....	03
I.2. Historique.....	03
I.3. Composition.....	04
I.4. Classification des pesticides.....	04
I.4.1. Classification des pesticides selon le mode d'entrée.....	05
I.4.2. Classification selon la structure chimique des pesticides.....	05
I.4.3. Classification des pesticides selon le groupe cible.....	07
I.4.4. Classification selon la toxicité des pesticides.....	08
I.5. Mode d'exposition.....	08
I.6. Impact sur l'environnement.....	09
I.7. Effets sur la santé humaine.....	10
I.7.1. Effets des pesticides sur le système nerveux.....	10
I.7.1.1. Maladie de Parkinson.....	12
I.7.2. Effets Respiratoires.....	12
I.7.3. Effets des pesticides sur la reproduction.....	12
I.7.4. Cancer.....	12
I.7.5. Autres effets sur la santé.....	13
<b>II. Les pesticides carbamates.....</b>	<b>14</b>
II.1. Définition.....	14
II.2. Structure chimique.....	14
II.3. Propriétés physico-chimique.....	14

II.4. Toxicocénitique.....	15
II.5. Mécanisme de toxicité.....	16
II.6. Toxicité aiguë.....	17
II.7. Toxicité chronique .....	19
II.8. Perturbation endocrinienne.....	20
<b>III. Pirimicarbe.....</b>	<b>23</b>
III.1. Identité.....	23
III.2. Propriétés physico-chimiques.....	23
III.3. Histoire, Formulations et Utilisations.....	23
III.4. Toxicité pour les animaux de laboratoire.....	24
III.5. Absorption, Distribution et Excrétion.....	25
III.6. Métabolisme.....	26
III.7. Effets biochimiques.....	27
III.8. Toxicité pour les humains.....	28
III.9. Effets sur le cancer.....	28
III.10. Effets hématologiques.....	28
III.11. Effets sur la reproduction.....	29
III.12. Effets sur la génotoxicité et la cytotoxicité.....	30
III.13. Les effets neurocomportementaux.....	33
<b>IV. Conclusion.....</b>	<b>35</b>
<b>Références bibliographiques</b>	

## Remerciements

*En tout premier lieu, louange à Allah, le tout puissant de nous avoir donné le courage ainsi que la patience afin de mener à terme ce travail.*

*Nous tenons d'abord et plus particulièrement à adresser nos vifs remerciements au directeur de la thèse **Docteur LOUKIL Bachir** de l'Université Mohamed El Bachir El Ibrahimi, de nous avoir apporté toute l'aide dont nous avons besoin durant la période d'étude. Nous avons appris de leurs rigueurs scientifiques. Nos discussions nous ont également permis de progresser et de guider nos réflexions.*

*Nous souhaiterions leur dire à quel point nous avons apprécié leur disponibilité pour la relecture et la correction de nos documents, la justesse de leurs critiques a été très constructive et utile.*

*Nous leur exprimons notre très profonde gratitude.*

*Comme nous présentons nos profonds respects et nos reconnaissances aux membres de jury d'avoir accepté l'évaluation de ce travail: **Docteur BOUSSAHEL Soulef** de l'Université Mohamed El Bachir El Ibrahimi qui nous a fait l'honneur de présider ce jury, **Docteur DIAFAT Abdelouahabde** l'Université Mohamed El Bachir El Ibrahimi qui nous a fait un grand honneur en acceptant d'examiner ce travail, et surtout pour leur disponibilité, compréhension et leurs précieux conseils.*

## *Dédicace*

*En premier lieu, je remerciée DIEU,  
Qui ma donné le courage, la force et la volonté  
pour Réaliser ce modeste travail.*

*Je dédie ce modeste travail à :*

*Mon cher père qui a toujours été présent et m'a aidé lors de mon parcours d'étude.*

*A lumière de mes jours, la source de mes efforts, la flamme de mon cœur, ma vie  
et mon bonheur, celle qui m'a transmis le courage et l'amour, pour son soutien  
moral et matériel, à ma très chère **maman** que j'adore.*

*A mes frères : Djamel et Hamza à mes chères sœurs Leïla et Yousra .*

*Tous mes enseignants.*

*Toute la promotion.*

*Tous mes amis.*

*Toute la famille.*

*A tous ceux qui me sont chers.*

*Anissa.Belhadad*

## *Dédicace :*

*Je dédie cette thèse :*

*À ma mère qui m'a inculqué l'envie de toujours aller de l'avant.*

*Ses encouragements ont été essentiels pour ma présence ici aujourd'hui.*

*À mon père pour son dévouement, son amour, ses sacrifices et ses  
encouragements.*

*À mon mari pour m'avoir soutenu À mon frère et mes sœurs qui m'ont toujours  
soutenu avec beaucoup de patience.*

*tous mes amis.*

*Enfin, je remercie toutes les personnes qui ont contribué directement ou  
indirectement à la réalisation de ce travail.*

*Assia. Derreche*

**Résumé**

Cette étude bibliographique a évaluée les effets toxicologiques du pirimicarbe, un composé actif de la famille des carbamates, reconnu pour son activité insecticide. Dans la littérature, le pirimicarbe a été impliqué dans l'inhibition de l'enzyme acétylcholinestérase, entraînant des manifestations toxiques aiguës et subchroniques chez diverses espèces animales, incluant des symptômes cholinergiques, des altérations hématologiques et une diminution de l'activité enzymatique. Chez les rats, il induit des altérations biochimiques ainsi que des perturbations neurocomportementales. Les travailleurs exposés au pirimicarbe présentent des manifestations cholinergiques temporaires, sans effets à long terme observés. Bien que non carcinogène, le pirimicarbe peut provoquer des effets tératogènes et génotoxiques à des concentrations élevées. Il altère la fonction reproductrice masculine chez les rats et induit des comportements dépressifs et anxieux.

**Mots clés :** Pirimicarbe, Carbamates, Insecticide, Effets toxicologiques, Animaux, Humain.

**Abstract**

This bibliographic study evaluated the toxicological effects of pirimicarbe, an active compound of the carbamate family, known for its insecticidal activity. In the literature, pirimicarbe has been implicated in the inhibition of the acetylcholinesterase enzyme, leading to acute and subchronic toxic manifestations in various animal species, including cholinergic symptoms, hematological alterations, and reduced enzymatic activity. In rats, it induces biochemical alterations as well as neurobehavioral disturbances. Workers exposed to pirimicarbe exhibit temporary cholinergic manifestations, with no observed long-term effects. Although not carcinogenic, pirimicarbe can induce teratogenic and genotoxic effects at high concentrations. It disrupts male reproductive function in rats and induces depressive and anxious behaviors.

**Keywords:** Pirimicarb, Carbamates, Insecticide, Toxicological effects, Animals, Human.



### ملخص

قامت هذه الدراسة البيولوجرافية بتقييم التأثيرات السمية للبيريميكارب، وهو مركب نشط ينتمي إلى عائلة الكاربامات، المعروف بنشاطه المبيد للحشرات. في الدراسات تم ربط البيريميكارب بتنشيط إنزيم الأستيلكولينيسستيراز، مما يؤدي إلى ظهور تظاهرات سمية حادة ومزمنة في مختلف أنواع الحيوانات، بما في ذلك أعراض الكولينرجية، وتغيرات في الدم، وتقليل النشاط الإنزيمي. في الجرذان، يؤدي إلى تغيرات كيميائية حيوية واضطرابات سلوكية. يظهر العمال المعرضون للبيريميكارب تظاهرات كولينرجية مؤقتة، دون ملاحظة آثار طويلة الأمد. على الرغم من أنه غير مسرطن، يمكن أن يؤدي البيريميكارب إلى تأثيرات تيراتوجينية و جينوتوكسية في تراكيز عالية. يعيق وظيفة الإنجاب لدى الذكور في الجرذان و يثير السلوكيات الاكتئابية و القلق .

**الكلمات المفتاحية:** بيريميكارب، كاربامات، مبيد حشري، تأثيرات سمية، الحيوانات، الإنسان.

***Liste des figures :***

<b>Figure 01 :</b> Classification chimique des pesticides.....	07
<b>Figure 02 :</b> Schéma représentant les pertes de pesticides dans l'environnement.....	10
<b>Figure 03 :</b> Structure chimiques des carbamates.....	14
<b>Figure 04 :</b> Structure chimique du pirimicarbe.....	23
<b>Figure 05 :</b> La biotransformation du pirimicarbe chez les mammifères.....	27
<b>Figure 06 :</b> Photomicrographies des coupes histologiques des testicules du groupe de contrôle.....	30
<b>Figure 07 :</b> Photomicrographies des coupes histologiques des testicules du groupe traité....	30

***Liste des tableaux :***

<b>N°</b>	<b>Titre</b>	<b>pages</b>
<b>I</b>	Classification des pesticides selon le mode d'entrée.	<b>05</b>
<b>II</b>	Classification pour chaque classe de pesticides, basée sur leur structure chimique, leurs propriétés comportementales, leur persistance environnementale ainsi que leur effets sur les organismes.	<b>06</b>
<b>III</b>	Classification des pesticides selon le groupe cible.	<b>07</b>
<b>IV</b>	Classification des pesticides selon leur toxicologie.	<b>08</b>
<b>V</b>	Sources des pesticides.	<b>09</b>
<b>VI</b>	Propriétés physico-chimiques des carbamates.	<b>15</b>
<b>VII</b>	Toxicités mammaliennes des pesticides carbamates.	<b>19</b>
<b>VIII</b>	Evaluation de la génotoxicité et de la cytotoxicité induites par le pirimicarbe sur différents systèmes cibles.	<b>32</b>

***Liste d'abréviations***

ACH : Acétylcholine

ACHE : Acétylcholinestérase

ADHP : 2-amino-5,6-diméthyl-4-hydroxypyrimidine

ADN: Acide Désoxyribonucléique

axe HPA : Hypothalamo-hypophyso-surrénalien

CHE : Cholinestérase

CL50 : Concentration Létale 50%

CM : Carbamate

DDHP : 2-diméthylamino-5,6-diméthyl-4-hydroxypyrimidine

DDT : Dichlorodiphényltrichloroéthane

DL50 : Dose Létale 50%

ECG : Electrocardiography

EPA : Environmental Protection Agency

FAO : Food And Agriculture Organization

FSH : Hormone Folliculo-Stimulante

GnRH : Gonadotrophine

H&E : Hématoxyline et Eosine

LH : Hormone Lutéinisante

MDHP : 2-méthylamino-5,6-diméthyl-4-hydroxypyrimidine

NTE : Neurophathie

OMS : Organisation Mondiale De La Santé

OP : Organophosphoré

PCHE : Pseudocholinestérase

PI : Pirimicarbe

SNC : Système Nerveux Centrale

WHO : World Health Organization

# *Introduction*

### **Introduction**

L'intensification de l'emploi des pesticides dans les pratiques agricoles ainsi que dans la lutte contre les vecteurs de maladies représente un aspect marquant des stratégies culturales adoptées à l'échelle mondiale. Selon les données de l'Organisation des Nations unies pour l'alimentation et l'agriculture (**FAO**), le volume total du commerce des pesticides était estimé à 5,9 millions de tonnes, tandis que l'utilisation globale atteignait jusqu'à 3,5 millions de tonnes en 2021 de substances actives (**FAO, 2022**). L'Algérie, quant à elle, a enregistré une consommation annuelle oscillant entre 6000 et 10000 tonnes (**Bouziane, 2007**). L'industrie des pesticides génère plus de 800 ingrédients actifs destinés à la fabrication de 40 000 formulations commerciales utilisées dans le domaine agricole (**Soloneski et Larramendy, 2022**), parmi lesquelles 400 substances actives de pesticides sont homologuées en Algérie (**Bouziane, 2007**). Toutefois, ces produits font l'objet d'accusations concernant leur contribution à la contamination des eaux, à la mise en danger de la biodiversité, aux risques pour la santé des consommateurs, ainsi qu'à l'induction de cancers et de maladies neurodégénératives (**Dedieu, 2022**).

Parmi les pesticides les plus répandus dans le monde, figurent les carbamates (CM). Ces composés, dérivés de l'acide carbamique, représentent vraisemblablement la catégorie d'insecticides possédant la plus vaste gamme d'activités biocides (**Bini Dhouib et al., 2016**). Le pirimicarbe (PI) est un membre d'une classe d'insecticides carbamates largement utilisés. Il est appliqué en grande quantité pour le contrôle des insectes en matière d'hygiène et agricole. Des résidus de pirimicarbe sont couramment détectés sur les produits alimentaires (**Comité sur la Toxicité des Produits Chimiques dans les Aliments, 2002**), ce qui entraîne un risque plutôt élevé d'exposition humaine à ces substances. Les carbamates induisent leurs effets toxiques aigus chez les mammifères par l'inhibition de l'enzyme acétylcholinestérase dans les tissus nerveux (**Ecobichon, 2001**). Une exposition chronique à faibles doses de ces composés a été associée par certains chercheurs à une variété d'effets neurophysiologiques dont les mécanismes demeurent mal élucidés (**Ecobichon, 1994; Kamel et Hoppin, 2004**). En outre, bien que leur capacité de bioaccumulation soit limitée et que leur toxicité à court terme soit modérée, ils sont identifiés en tant que substances chimiques disruptives endocriniennes connus et sont répertoriés sur la liste prioritaire de l'Agence de protection de l'environnement des États-Unis (**EPA**) (**Oliveira et al., 2013**).

D'un point de vue chimique, le pirimicarbe représente un N,N-diméthylcarbamate. Sa toxicité aiguë pour les mammifères résulte de son action inhibitrice sur l'enzyme acétylcholinestérase (**WHO, 1986**). La dose létale médiane (DL50) par voie orale chez les rats a été estimée à environ 150 mg/kg de poids corporel (**Worthing et Hance, 1991**).

L'Organisation mondiale de la santé l'a classé comme modérément dangereux (classe II) (**Machemer et Pickel, 1994**). Toutefois, L'étude sur le pirimicarbe chez les chiens a montré des signes d'anémie (**Jackson *et al.*, 1977**). Par ailleurs, d'autres données mettent en évidence des effets génotoxiques et cytotoxiques in vitro-in vivo du pirimicarbe sur des cellules d'ovaire de hamster chinois. **Pilinskaia (1982)** a également constaté une génotoxicité chez les humains. En revanche, Le pirimicarbe n'a montré aucune carcinogénicité (**FAO/WHO, 1983**).

Cette étude bibliographique a pour objectif d'approfondir les connaissances des effets toxiques du pirimicarbe en synthétisant les découvertes sur sa toxicité.

- La première chapitre est consacré à généralité sur les pesticides.
- La deuxième chapitre porte sur les pesticides carbamates.
- Le troisième chapitre porte sur le pirimicarbe.
- Enfin, nous terminons par conclusion sur le sujet.

*Chapitre I*  
*Les pesticides*



## **I. Les pesticides**

### **I.1. Généralité**

Le terme pesticide désigne littéralement la substance destinée à tuer les nuisibles. Le suffixe -cide venant du latin caedere signifie abattre ou tuer. Pest est issu de l'anglais, lui-même provenant du vieux français peste, et a le sens de nuisible. Ce terme générique est employé pour des produits de synthèse chimique ayant la capacité de tuer des organismes vivants considérés comme indésirables pour la production agricole : insectes, mauvaises herbes, champignons, etc. On regroupe ces substances en fonction de leur cible : les insecticides, les herbicides et les fongicides. Les pesticides sont des préparations chimiques contenant deux éléments : une substance active qui constitue le principe actif du produit pesticide (celui qui agit sur les nuisibles) et des coformulants qui sont la plupart du temps des adjuvants (comme le benzène ou le chlorobenzène par exemple). Ces coformulants renforcent l'efficacité des substances parce qu'ils leur apportent un mode d'action particulier : meilleur pénétration dans la plante, technique d'enrobage, etc (**Dedieu, 2022**).

### **I.2. Historique**

Vers les années 1500, les premières phases d'utilisation de ce qu'on pourrait qualifier de "para-pesticides", tels que le mercure et l'arsenic, ont fait leur apparition. Ces substances ont été employées jusqu'au début de l'ère des pesticides synthétiques (années 1940 et au-delà), initialement dans le contexte de la dévastation des stocks alimentaires durant la Seconde Guerre mondiale, avant de devenir des outils indispensables pour les processus de production alimentaire quotidienne. Il convient de souligner qu'au cours de cette période, plusieurs chercheurs ont mis en évidence les effets délétères des pesticides sur la santé humaine lorsqu'ils sont utilisés de manière prolongée. Par exemple, la nette augmentation des cas de lymphome chez les patients est un sujet qui continue à être débattu aujourd'hui (**Tano et al., 2011 ; Büchel, 1983**).

Dans le cadre actuel, un événement crucial dans l'évolution des pesticides est la découverte du premier pesticide moderne, le dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT), par Paul Müller en 1939. Cette découverte a eu des répercussions significatives sur la réduction des dommages causés par les pesticides en agriculture et sur la gestion des problèmes de santé associés, tels que le paludisme ou le typhus (**Abubakar et al., 2020**).

En dépit de son succès initial, l'usage du DDT s'est avéré éphémère. En 1962, l'ouvrage "Silent Spring" de Rachel Carson a exposé en détail les effets délétères du DDT. Par la suite, de nombreux états ont rapidement interdit l'utilisation du DDT au profit de substances moins risquées telles que les organophosphates et les carbamates au cours des années suivantes (Abubakar *et al.*, 2020).

### **I.3. Composition**

Un pesticide est typiquement constitué d'un ensemble de molécules, comprenant :

- ✓ **La substance active**, responsable de l'effet toxique souhaité (Krogh *et al.*, 2003).
- ✓ **Un solvant**, incorporé au produit pour en réduire la concentration en substance active. Dans le cas d'une préparation liquide, il s'agit d'un diluant (Krogh *et al.*, 2003).
- ✓ **Des adjuvants** capables de modifier les propriétés du produit pour faciliter son utilisation : par exemple, dans le cas d'un herbicide, favoriser une meilleure absorption par la plante (Krogh *et al.*, 2003).
- ✓ **Le surfactant :**
  - Également désigné par les termes d'humecteur, d'épandeur et de collant, représente un agent actif de surface.
  - Il diminue la tension superficielle.
  - Il renforce l'émulsion, la diffusion et les caractéristiques humectantes des formulations liquides afin de favoriser l'adhérence du pesticide aux parasites ou de garantir une répartition plus uniforme sur les feuilles et les surfaces végétales (Krogh *et al.*, 2003).
- ✓ **Vecteur**

La substance active du pesticide a été diluée avec un solide inerte afin de rendre son application plus facile (IUF/UITA/IUL, 2001).
- ✓ **Coloris et marqueurs olfactifs**
  - Pour minimiser les risques d'ingestion accidentelle du produit, des agents sont ajoutés aux pesticides pour leur conférer une odeur ou un goût désagréable.
  - Les granules peuvent être teintées pour une meilleure visualisation sur le sol, facilitant ainsi le contrôle et l'ajustement des niveaux d'application et de dispersion (IUF/UITA/IUL, 2001).

### **I.4. Classification des pesticides**

La classification des pesticides revêt une importance fondamentale du fait qu'elle confère des données importantes concernant la chimie des pesticides, leur mécanisme d'action, ainsi

que les organismes nuisibles ciblés, entre autres paramètres. Ces éléments permettent une catégorisation plus complète et précise des produits, favorisant ainsi une utilisation plus sûre et plus efficace des pesticides. Ci-dessous sont exposés quelques-uns des systèmes de classification fréquemment utilisés (Urkude *et al.*, 2019) :

#### I.4.1. Classification des pesticides selon le mode d'entrée

Les modalités d'interaction des pesticides avec leur cible, ou leur pénétration, sont désignées sous le terme de modes d'entrée (Yadav et Devi, 2017). Cette catégorie inclut les types suivants (tableau I) :

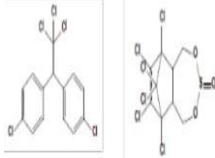
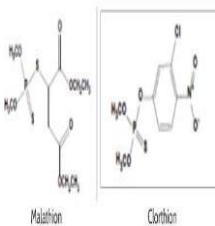
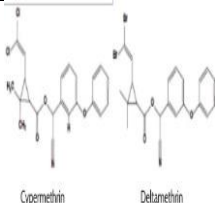
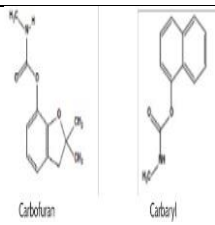
**Tableau I : Classification des pesticides selon le mode d'entrée (Abubakar *et al.*, 2020).**

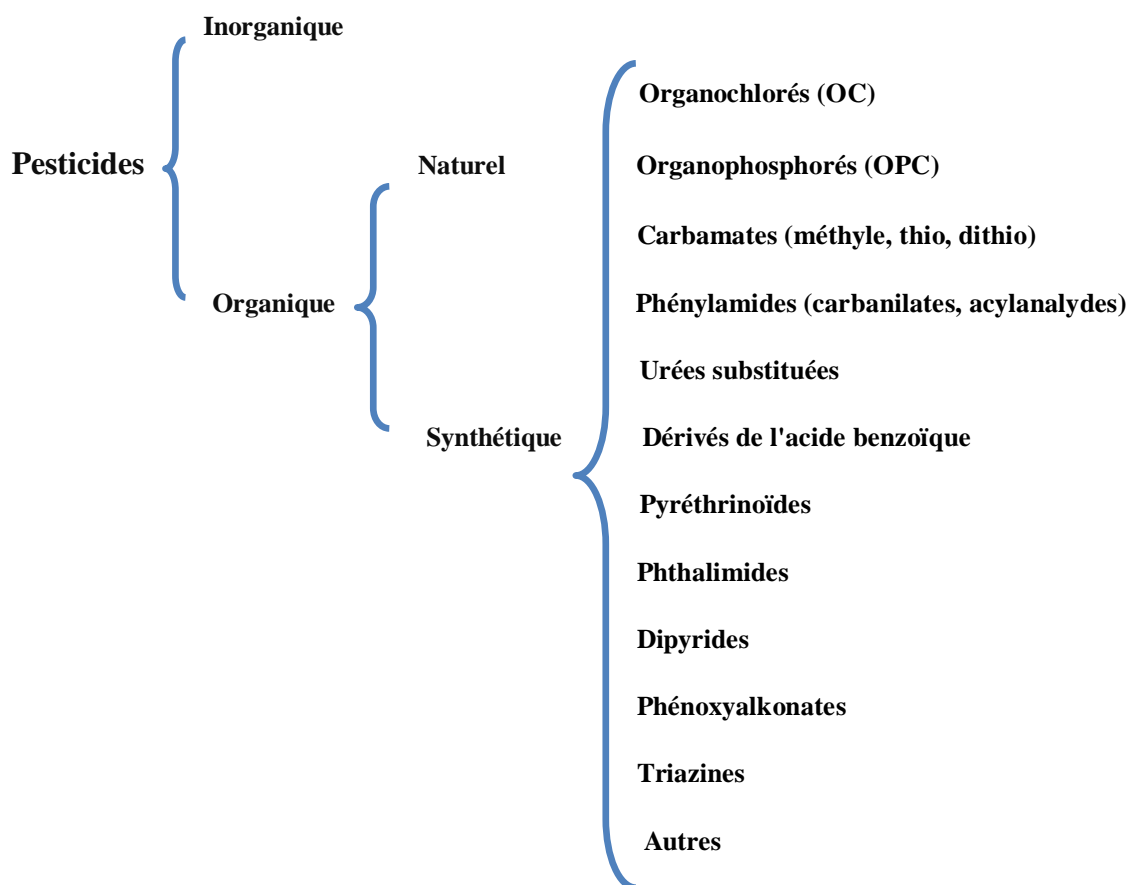
Action	Fonction	Exemples
Dissuasifs alimentaires	Empêcher l'alimentation d'un insecte ou d'un autre ravageur.	(Azadirachta Indica A. Juss)
Dissuasifs d'ovipositeur	Inhiber l'oviposition par une femelle gravide.	Azadirachta indica
Répulsifs	Repousse les ravageurs afin de limiter leur proximité avec les plantations.	Huile essentielle de plante
Attractifs	Un attractif chimique pour les ravageurs.	Gossypure
Fumigants	Élimine les ravageurs ciblés par émission de vapeurs.	Phosphine
Régulateur de croissance des insectes	Un composé exerce son effet en perturbant la croissance ou le développement d'un insecte.	Diflubenzuron
Synergiste	Un agent chimique qui accroît la toxicité d'un pesticide sans présenter lui-même de toxicité envers les ravageurs.	Pipéronylbutoxyde

#### I.4.2. Classification selon la structure chimique des pesticides

Les catégories principales de pesticides incluent les organochlorés, les organophosphates, les pyréthroïdes et les carbamates (Castagna Cezimbra Weis *et al.*, 2019). Le tableau expose différentes propriétés liées à leur à leur comportement chimique, leur persistance environnementale, leur impact sur les organismes, ainsi que des exemples de leurs structures chimiques respectives.

**Tableau II :** Classification pour chaque classe de pesticides, basée sur leur structure chimique, leurs propriétés comportementales, leur persistance environnementale ainsi que leurs effets sur les organismes. Des exemples de structures chimiques sont également fournis pour illustrer chaque catégorie (Castagna Cezimbra Weis *et al.*, 2019).

Classe	Caractéristiques	Exemples
<b>Organochlorés</b>	Ces composés renferment l'élément chlore au sein de leurs structures moléculaires, caractérisées par une remarquable stabilité physico-chimique, entraînant une persistance prolongée dans l'environnement et des taux de dégradation et de biotransformation négligeables. Leur affinité pour les lipides les rend propices à la bioaccumulation le long de la chaîne alimentaire, bien que leur toxicité aiguë demeure modérée (Alves <i>et al.</i> , 2010).	 <p>DDT (Dichlorodiphenyltrichloroethane)</p> <p>Endosulfan</p>
<b>Organophosphates</b>	Ces substances représentent des dérivés organiques des acides phosphoriques, dithiophosphoriques et thiophosphoriques. Leur caractéristique principale réside dans leur faible volatilité et leur dégradation rapide dans l'environnement, se réalisant en quelques jours seulement. Du fait de leur affinité pour les lipides, ils ont tendance à être liposolubles. Leur toxicité aiguë envers les mammifères dépasse celle des organochlorés (Santos <i>et al.</i> , 2007).	 <p>Malathion</p> <p>Chlorfénthion</p>
<b>Pyréthroïdes</b>	Ces composés sont issus de la synthèse des pyréthrines, des esters toxiques extraits des fleurs de <i>Chrysanthemum cinerariaefolium</i> . Leur caractéristique réside dans une moindre persistance environnementale et une toxicité réduite envers les mammifères par rapport aux organophosphorés et aux carbamates (Santos <i>et al.</i> , 2008).	 <p>Cyperméthrin</p> <p>Deltaméthrin</p>
<b>Carbamates</b>	Ces substances dérivent de l'acide carbamique et se distinguent par leur efficacité élevée et leur polyvalence d'emploi. Leur caractéristique principale réside dans leur persistance réduite dans l'environnement, avec une dégradation rapide observée dans les milieux aquatiques, ainsi qu'une toxicité à long terme minimale (Santos <i>et al.</i> , 2007 ; Sanches <i>et al.</i> , 2003).	 <p>Carbofuran</p> <p>Carbaryl</p>



**Figure 01** : Classification chimique des pesticides (Sanchez *et al.*, 2020)

#### I.4.3. Classification des pesticides selon le groupe cible

La classification est établie en fonction de l'organisme ciblé ou de l'usage prévu, englobant notamment les herbicides, les insecticides, les fongicides, les rodenticides, et d'autres encore (Abubakar *et al.*, 2020; Dognon, 2018) (Tableau III).

**Tableau III** : Classification des pesticides selon le groupe cible (Abubakar *et al.*, 2020).

Classe de pesticides	cibler les ravageurs	Exemple
Acaricides	Acariens	Bifonazole
Algaecides	Algues	Sulfate de cuivre
Avicides	Oiseaux	Avitrol
Bactéricides	Bactéries	Complexes de cuivre
Fongicides	Champignons	Azoxystrobine
Herbicides	Mauvaisesherbes	Atrazine
Insecticides	Insectes	Aldicarbe
Nématocides	Nématodes	Aldicarbe
Ovicides	Œufs - Prévient l'éclosion des œufs chez les insectes et les acariens	Benzoxazine
Piscicides	Poissons	Roténone
Répulsifs	Insectes	Méthiocarbe
Rodenticides	Rongeurs	Warfarine
Termiticides	Tue les termites	Fipronil

#### I.4.4. Classification selon la toxicité des pesticides

La classification établie par l'Organisation mondiale de la santé prend en considération trois facteurs : la dose létale médiane (DL50) du pesticide formulé, la voie d'exposition au pesticide (orale ou cutanée) et le type de formulation (solide ou liquide). En ce qui concerne la DL50, elle représente la quantité de substance toxique nécessaire pour provoquer une mortalité de 50 % des animaux de test, sous des conditions contrôlées sur une période de 24 heures, exprimée en milligrammes de pesticide par kilogramme de poids corporel de l'animal (mg/kg) (OMS, 2019).

**Tableau IV** : Classification des pesticides selon leur toxicologie (OMS, 2019).

Classe		DL.50 pour le rat (mg/kg de poids corporel)	
		Orale	Peau
<b>Ia</b>	Extrêmement dangereux	<5	<50
<b>Ib</b>	Très dangereux	5-50	50-200
<b>II</b>	Moyennement dangereux	50-2000	200-2000
<b>III</b>	Légèrement dangereux	Plus de 2000	Plus de 2000
<b>IV</b>	Peu susceptible de présenter un risque aigu 5000 ou plus		

#### I.5. Modes d'exposition

Il existe trois principales voies d'exposition environnementale et professionnelle aux pesticides : (1) l'inhalation de pesticides (exposition par inhalation), (2) l'absorption de pesticides à travers la peau (exposition par voie cutanée), et (3) l'ingestion de pesticides par la bouche ou le tractus digestif (exposition par voie orale) (USEPA, 2007). Les pesticides peuvent pénétrer dans le corps par l'une ou toutes ces trois voies selon la situation (USEPA, 2007). Les individus sont exposés aux pesticides par diverses sources, telles que les aliments, les produits domestiques et personnels, et l'eau potable, et l'exposition peut également être liée au travail (Voir Tableau V).

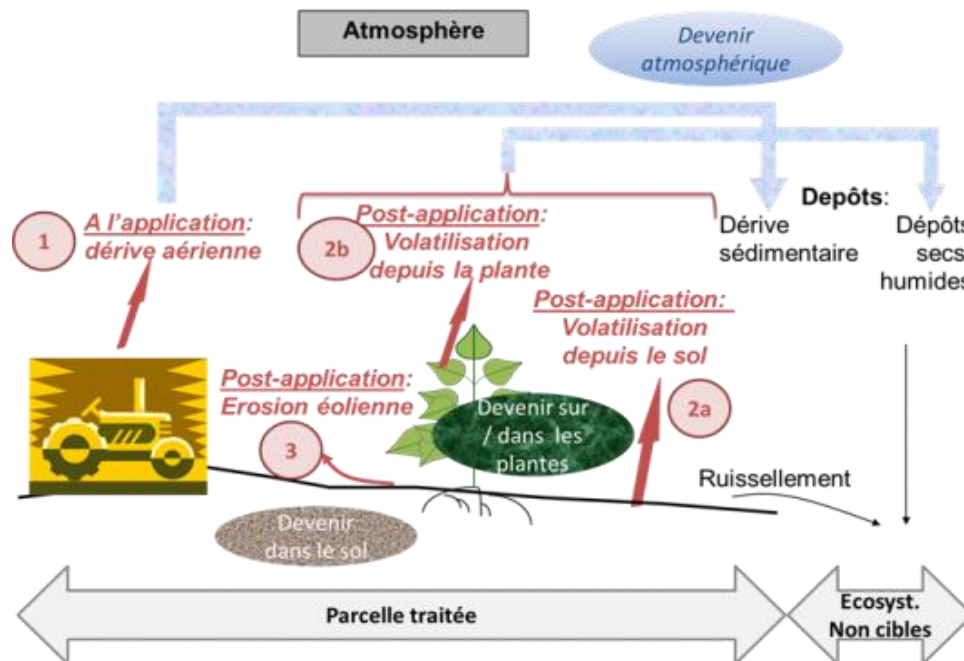
**Tableau V** : source des pesticides (USEPA, 2007).

Source	Description
Aliments	La plupart des aliments que nous consommons sont cultivés en utilisant des pesticides. Par conséquent, des résidus de pesticides peuvent être présents à l'intérieur ou sur les surfaces de ces aliments.
Pesticides utilisés à domicile et à des fins personnelles	Plusieurs pesticides sont disponibles pour une utilisation à domicile et autour de celui-ci afin de contrôler les insectes, les mauvaises herbes, la moisissure, l'humidité, les bactéries, les parasites du gazon et du jardin, et pour protéger les animaux domestiques contre les parasites tels que les puces. Les pesticides peuvent également être utilisés comme répulsifs contre les insectes, qui sont directement appliqués sur la peau ou les vêtements.
Pesticides dans l'eau potable	Certains pesticides appliqués aux terres agricoles ou à d'autres zones terrestres peuvent se retrouver en petites quantités dans les eaux souterraines ou de surface, ce qui peut contaminer les réserves d'eau potable
Exposition des travailleurs aux pesticides	Les applicateurs de pesticides, les cueilleurs de fruits et légumes, et d'autres personnes sont exposés aux pesticides en raison de la nature de leur travail. Pour surmonter les risques auxquels les travailleurs sont confrontés en raison de leur exposition professionnelle, l'EPA évalue l'exposition professionnelle à travers un programme distinct. Tous les pesticides enregistrés par l'EPA ont été démontrés comme étant sûrs lorsqu'ils sont utilisés correctement.

## I.6. Impacts sur l'environnement

L'usage continu des pesticides a exacerbé le problème de la pollution environnementale à chaque application pour la gestion des ravageurs. Cette pratique conduit à des applications de pesticides qui contribuent de manière significative à la contamination de l'environnement, favorisant le ruissellement des pesticides vers les cours d'eau, l'infiltration de substances toxiques dans les nappes phréatiques par l'eau d'irrigation, ainsi que leur dispersion par le vent et l'érosion des sols. Cette introduction systématique des pesticides dans l'écosystème a provoqué une hausse notable de la mortalité parmi la faune, tandis que d'autres espèces

subissent des perturbations écologiques majeures, telles que des échecs de reproduction.



**Figure 02** : Schéma représentant les pertes de pesticides dans l'environnement (INRAE, 2019)

### I.7. Effets sur la santé humaine

Les défis en matière de santé et les préoccupations liées à la sécurité alimentaire suscitent une préoccupation accrue, en particulier lors de la phase de stockage post-récolte des cultures agricoles traitées avec des pesticides tels que le Gamalin 20 et le malathion, utilisés pour contrôler les ravageurs agricoles. Ces substances exposent à divers risques, notamment l'empoisonnement aigu et chronique, les altérations neurocomportementales, les impacts sur le développement et la reproduction, les propriétés cancérigènes ainsi que les implications immunologiques (Abubakar *et al.*, 2020).

#### I.7.1. Effets des pesticides sur le système nerveux

Les pesticides exercent une influence directe sur le cerveau et le système nerveux périphérique, constituant des sites privilégiés de dépôt et d'action. Toutes les classes de pesticides peuvent altérer les tissus cérébraux et neuronaux, même en l'absence de manifestations cliniques observables. Parmi ces substances, les insecticides organophosphorés et les carbamates N-méthylés sont les plus susceptibles de perturber le système nerveux, étant responsables de la majorité des intoxications aiguës. Outre ces effets aigus, les organophosphates peuvent engendrer des syndromes neurologiques, neurocomportementaux et psychiatriques à des stades subaigus, retardés et chroniques.



Les effets neurologiques et psychiatriques chroniques des composés organophosphorés sont démontrés par des études sur des travailleurs exposés et diverses autres populations, par des rapports de cas, ainsi que par de clusters de maladies neurologiques (**Moses, 1995**).

Les composés organophosphorés inactivent l'acétylcholinestérase en phosphorylant un groupe hydroxyle de sérine au site estératique de l'enzyme par une réaction de phosphorylation alkylique. Cette phosphorylation rend l'enzyme inactive, la privant ainsi de sa capacité à hydrolyser l'acétylcholine (**Karalliedde, 1999**). Cela entraîne un ralentissement ou un arrêt de la transmission de l'impulsion nerveuse. Des recherches portant sur les symptômes neurologiques chez les agriculteurs sri-lankais exposés professionnellement aux insecticides inhibiteurs de l'acétylcholinestérase ont révélé une incidence de 24 % d'empoisonnement aigu aux pesticides. Une inhibition de l'activité de la cholinestérase significativement plus élevée a été constatée chez les agriculteurs par rapport aux témoins (**Smit et al., 2003**). Une relation dose-effet a été trouvée entre les signes et symptômes neurocomportementaux et l'utilisation de multiples organochlorés (**Kishi et al., 1995**).

Une étude menée par **Peiris-John et al., (2002)** portant sur les conséquences de l'exposition professionnelle aux pesticides organophosphorés sur la fonction nerveuse et neuromusculaire, a mis en évidence une diminution significative à la fois de la vitesse de conduction sensorielle et motrice chez les agriculteurs sri-lankais, observée entre les saisons de culture. Cette recherche a également fourni des preuves significatives quant à un dysfonctionnement sensoriel consécutif à une exposition aiguë, ainsi qu'à un déficit sensoriel et moteur à la suite d'une exposition prolongée à des niveaux faibles. Les conséquences neurologiques chroniques liées à l'exposition aux pesticides incluent une diminution de la vitesse de conduction nerveuse, un ralentissement des performances dans les épreuves de vitesse motrice/visuelle, une réduction du temps de réaction, des performances plus faibles dans les tâches d'apprentissage/mémoire, une altération de la sensibilité vibrotactile, une perturbation de l'oscillation posturale, une augmentation de l'activité bêta détectée dans l'ECG, une diminution de l'amplitude des potentiels évoqués visuels et une baisse de la force musculaire. D'autres effets neurologiques potentiellement corrélés à l'exposition aux pesticides englobent la sclérose latérale amyotrophique, les altérations oculaires, le syndrome de Guillain-Barré, les dysfonctionnements moteurs, l'atrophie multisystémique, les manifestations psychiatriques et la dystrophie sympathique réflexe (**Moses, 1995**). Environ 3% des enfants exposés aux pesticides présentent des manifestations de retard mental ainsi

que des retards dans leur développement (**Jamil et al., 2007**).

#### **I.7.1.1. Maladie de Parkinson**

**Le Couteur et al., (1999)** ont émis l'hypothèse selon laquelle l'exposition aux pesticides pourrait être corrélée à un risque accru de maladies neurodégénératives, notamment la maladie de Parkinson. Des études transversales ont mis en évidence une association entre l'exposition aux pesticides et la maladie de Parkinson, bien qu'aucun pesticide spécifique ou classe n'ait été identifié (**Le Couteur et al., 1999**). Plusieurs études ont démontré que l'herbicide paraquat entraîne une dégénérescence sélective des neurones et induit des symptômes parkinsoniens (**Liou et al., 1997**). Un nombre significatif de rapports de cas ont rapporté des symptômes de la maladie de Parkinson chez des individus exposés à des organophosphates (**Bhatt et al., 1999**), des herbicides tels que le glyphosate (**Barbosa et al., 2001**) et le diquat (**Sechi et al., 1992**), ainsi que des fongicides, notamment le manèbe (**Meco et al., 1994**).

#### **I.7.2. Effets Respiratoires**

Des rapports sur les problèmes de santé parmi les travailleurs agricoles en Éthiopie révèlent une prévalence de symptômes respiratoires tels que la toux, les expectorations et les sifflements (**Ejigu et Mekonnen, 2005**). Les insecticides, en particulier ceux qui inhibent la cholinestérase, peuvent induire des symptômes respiratoires chez les travailleurs agricoles (**Yemaneberhan et al., 1997**). Une étude a signalé la prévalence de l'obstruction des voies respiratoires légère, modérée et sévère chez les pulvérisateurs de pesticides (**Kesavachandran et al., 2006**).

#### **I.7.3. Effets des pesticides sur la reproduction**

Les données collectées sur la toxicité reproductive des couples impliqués dans la pulvérisation d'insecticides tels que les organochlorés, les organophosphorés et les carbamates dans les champs de coton ont révélé des altérations des performances reproductives (**Rupa et al., 1991**). Une étude a démontré que l'exposition à l'endosulfan chez les garçons retarde la maturation sexuelle et perturbe la synthèse des hormones sexuelles (**Saiyed et al., 2003**).

#### **I.7.4. Cancer**

Le risque de cancer de l'estomac est plus élevé chez les agriculteurs que dans la population générale, avec une amplitude allant de 1,05 à 1,12 (**Acquavella et al., 1998 ; Blair**

**et Zahm, 1993 ; Meyer *et al.*, 2003).** Plusieurs études ont suggéré que les agriculteurs ou les travailleurs agricoles pourraient présenter un risque accru de cancer du cerveau (**Blair et Zahm, 1993 ; Wingren et Axelson, 1992 ; Brownson *et al.*, 1990 ; Reif *et al.*, 1989 ; Musicco *et al.*, 1982).** Les liens entre les agents environnementaux et le cancer du cerveau n'ont pas été complètement évalués ; plusieurs pesticides ont manifesté un potentiel cancérigène lors de tests biologiques sur les animaux (**Blair et Zahm, 1993; IARC, 1987 ; Hoover et Blair, 1991).**

#### **I.7.5. Autres effets sur la santé**

Les analyses de la fonction hépatique ont révélé des niveaux élevés d'alkaline phosphatase, de glutamate pyruvate transaminase et de glutamate oxaloacétate transaminase chez les individus effectuant des pulvérisations (**Ejigu et Mekonnen, 2005).** L'examen électrocardiographique (ECG) des travailleurs exposés au méthomyl, un insecticide de la famille des carbamates, a montré des altérations significatives, indiquant l'effet cardiotoxique du méthomyl (**Saiyed *et al.*, 2003).** (**Jamil *et al.*, 2007)** ont réalisé des études épidémiologiques sur 200 travailleurs agricoles exposés aux pesticides, ainsi que sur un nombre égal de témoins appariés pour l'âge et le sexe. Ils ont observé que 3% des participants présentaient une diminution des taux de globules rouges et d'hémoglobine, accompagnée d'une augmentation des globules blancs, ainsi que d'un nombre accru de cellules immatures. Les manifestations cliniques relevées chez les pulvérisateurs de pesticides dans une étude antérieure menée au Japon incluaient une dermatite aiguë (24%), des brûlures chimiques (15%), et des troubles oculaires (6%) (**Nagami *et al.*, 2005).**

## *Chapitre II*

### *Les pesticides Carbamates*

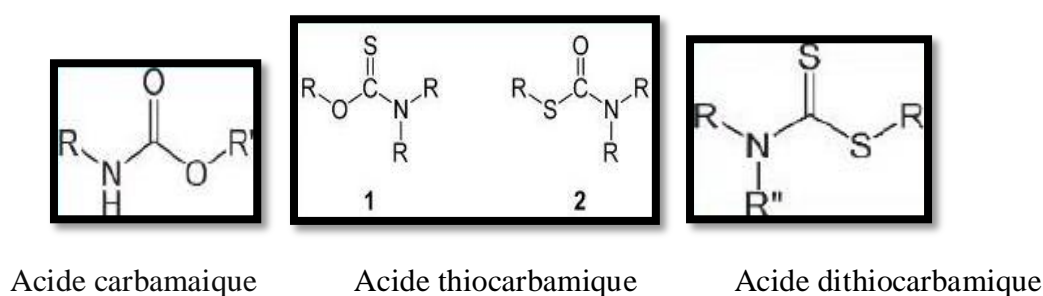
## II. Les pesticides carbamates

### II.1. Définition

Les composés CM, qui sont des esters de l'acide carbamique, sont employés comme pesticides dans les cultures agricoles et les jardins, ainsi que comme médicaments thérapeutiques pour traiter des maladies humaines telles que la maladie d'Alzheimer, la myasthénie grave, le glaucome et pour prévenir l'intoxication par les gaz de guerre organophosphorés. Ils sont également utilisés en médecine vétérinaire pour lutter contre les parasites (Gupta, 2006).

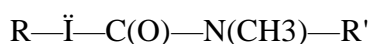
### II.2. Structure chimique

En 1956, le premier carbamate à être commercialisé fut le carbaryl. Les carbamates sont des composés dérivés des acides carbamique, thiocarbamique et dithiocarbamique, dont les structures sont illustrées dans la Figure 03 (Melin, 2020).



**Figure 03** : Structures chimiques des carbamates (Melin, 2020)

Cette famille englobe une vaste gamme de principes actifs dont l'activité est liée à la structure moléculaire : herbicides (NH-groupe aromatique), fongicides (NH-groupe benzimidazole) et insecticides (NH-CH<sub>3</sub>) (Melin, 2020). Les esters de carbamate utilisés en tant qu'insecticides possèdent une structure moléculaire commune :



où R représente un alcool, une oxime ou un phénol, et R' est soit un atome d'hydrogène, soit un groupe méthyle (ou, dans le cas des procarbamates, l'une des diverses entités substituées par N ou S). Parmi les insecticides, on distingue les méthylcarbamates à structure cyclique (carbaryl), à structure hétérocyclique (carbofuran) et à chaîne aliphatique (methomyl). Les thiocarbamates et dithiocarbamates, quant à eux, présentent principalement une activité herbicide ou fongicide, comme le triallate et le mancozèbe (Baron, 1991).

### II.3. Propriétés physico-chimiques

Les carbamates possèdent des masses moléculaires variant de 179 à 541 g/mol. Ils sont généralement peu solubles dans l'eau, avec des solubilités s'étendant de 0,11 à 1 000 000 mg/L. La majorité des carbamates présentent un caractère lipophile ( $\text{Log Kow} < 1$  pour seulement 7 composés) indiquant une affinité réduite pour l'eau. De manière générale, les carbamates démontrent une mobilité modérée, en raison de leur faible solubilité (Tableau VI). L'oxamyl se distingue par des caractéristiques spécifiques : une solubilité extrêmement élevée dans l'eau (148 000 mg/L) et une forte affinité hydrophile ( $\text{Log Kow} < 1$ ). Son haut degré de mobilité, évalué à 16,6 mL/g, indique une forte tendance à se retrouver dans les environnements aquatiques. Le méthomyl, quant à lui, présente une solubilité, une affinité pour l'eau et une mobilité supérieures à celles de la molécule mère (Melin, 2020).

**Tableau VI** : Propriétés physico-chimiques des carbamates (Melin, 2020).

Critères	Classes	composés %	Exemples
Solubilité (mg/L)	Haute (> 500)	27%	Propamocarb, Formetanate
	Modérée (50-500)	20%	Carbofuran, Chlorpropham
	Faible (< 50)	53%	Phenmedipham, Indoxacarb
Affinité avec l'eau Log Kow	Haute (< 1)	10%	Oxamyl, formetanate
	Modérée (1-3)	55%	Carbetamide, Thiodicarb
	Faible (> 3)	35%	Carbosulfan, Indoxacarb
Mobilité Koc (mg/L)	Haute (<75)	17%	Dioxacarb, Prothiocarb
	Modérée (75-4000)	71%	Pirimicarb, Methiocarb
	Faible (>4000)	12%	Thiram, Benfuracarb

### II.4. Toxicocinétique

Les insecticides carbamates peuvent être absorbés par voie cutanée, respiratoire ou gastro-intestinale (Sultatos, 1994). Contrairement aux insecticides organophosphorés, les carbamates n'exigent pas de métabolisation hépatique pour devenir actifs ; ils agissent comme inhibiteurs de la cholinestérase (ChE) immédiatement après leur absorption. Bien que leur solubilité lipidique soit inférieure à celle des OP, les carbamates peuvent néanmoins induire des manifestations sévères au niveau du système nerveux central (SNC) chez les animaux (Fukuto, 1990 ;(Dorough, 1970). Les métabolites des carbamates sont principalement

excrétés par voie urinaire. Les principales voies métaboliques des carbamates comprennent l'hydrolyse (enzymatique et non enzymatique) ainsi que divers mécanismes de conjugaison **(Sultatos, 1994)**.

### **II.5. Mécanisme de toxicité**

Les insecticides carbamates entravent le métabolisme ou la dégradation de l'acétylcholine (ACh) aux niveaux cholinergiques. L'ACh agit en tant que neurotransmetteur entre les neurones préganglionnaires et postganglionnaires du système nerveux autonome, ainsi qu'au niveau des jonctions neuromusculaires du système nerveux somatique et des synapses cholinergiques dans le système nerveux central (SNC). L'enzyme responsable de la dégradation de l'ACh à ces sites est l'acétylcholinestérase (AChE). Cette enzyme possède un site anionique et un site estératique où l'ACh est temporairement liée jusqu'à ce que l'hydrolyse libère initialement la choline du site anionique, suivie de l'acétate du site estératique «acétylé». Les carbamates inhibent l'AChE à ces sites cholinergiques, induisant une dépolarisation continue de la membrane postsynaptique et empêchant la dégradation de l'ACh par l'AChE synaptique, qui devient inactive suite à sa «carbamylation» **(Blodgett and Means, 2013)**.

Les insecticides carbamates initialement occupent simultanément les sites anionique et estératique de l'AChE. Le groupement lié à la structure carbonyle subit une hydrolyse rapide, laissant l'AChE "carbamyliée" au niveau du site estératique. La carbamylation est catégorisée comme une inhibition "réversible" de l'AChE, avec une demi-vie d'environ 30 à 40 minutes. L'observation d'un vieillissement de l'AChE avec les insecticides carbamates n'est pas réalisable. Malgré une demi-vie plus courte de l'inhibition de l'AChE par les carbamates par rapport aux OP, la durée est suffisamment longue pour entraîner des signes cliniques et parfois le décès **(Blodgett et Means, 2013)**.

D'autres estérases dans le corps agissent comme un tampon ou une protection contre les signes cliniques. La plupart peuvent hydrolyser les carbamates sans symptômes. Les aryl-estérases ou estérases de type A décomposent les carbamates sans être inhibées. Les estérases de type B, telles que l'AChE, la pseudocholinestérase (pChE), la carboxyl-estérase et l'estérase cible de la neuropathie (NTE), sont inhibées. L'inhibition de la NTE provoque une dégénérescence axonale dans la moelle épinière après exposition à certains carbamates, résultant en une neuropathie retardée ou une neurotoxicité retardée. Cet effet est surveillé dans un modèle d'essai sur les poulets avant que tout insecticide ne puisse être enregistré.

Le décès induit par les carbamates est lié à des troubles respiratoires engendrés par une production excessive de sécrétions dans les voies respiratoires, une constriction bronchiolaire, une paralysie des muscles intercostaux et du diaphragme, ainsi qu'une paralysie respiratoire résultant des effets du système nerveux central dans la moelle épinière (**Blodgett et Means, 2013**).

## **II.6. Toxicité aiguë**

Le début et la sévérité des symptômes sont dose-dépendants dans le cas des pesticides carbamates. Une hypersalivation et une dyspnée importante sont observées 30 minutes après l'administration d'une faible dose de pesticide carbamate. À des doses plus élevées, on observe une lacrymation excessive, une miction, une défécation incontrôlable, des nausées et des vomissements. À la dose maximale, des symptômes supplémentaires apparaissent, tels que des mouvements intestinaux violents, des spasmes musculaires et des convulsions. Dans certains cas, le décès survient en raison d'une insuffisance respiratoire causée par la paralysie des muscles respiratoires (**Baron, 1991**).

Les pesticides carbamates présentent des variations dans leur spectre d'activité, leur toxicité pour les mammifères et leur persistance. Ils constituent des composés relativement instables qui subissent une dégradation dans l'environnement sur une période de plusieurs semaines à quelques mois. Les effets toxiques des pesticides carbamates sur les mammifères sont répertoriés dans le Tableau VII (**Srivastava et Kesavachandran, 2019**).

La dose létale médiane (DL50) de l'aldicarbe, administré sous forme liquide ou huileuse, chez différents rongeurs tels que les rats, les souris, les cobayes et les lapins, se situe entre 0,5 mg/kg et 1,5 mg/kg. Pour les granulés d'aldicarbe sec, la DL50 est de 7,0 mg/kg. Bien que la toxicité soit moindre dans ce dernier cas, elle demeure élevée (**Baron 1991; USEPA, 1987b**). En ce qui concerne le bendiocarbe, la DL50 par voie orale varie de 34 à 156 mg/kg chez les rats, de 35 à 40 mg/kg chez les lapins et est de 35 mg/kg chez les cobayes. Quant à la DL50 par voie cutanée chez les rats, elle est de 566 mg/kg (**Baron, 1991**). La CL50 d'inhalation aiguë de 4 heures chez les rats est de 0,55 mg/L d'air (**Kidd et James, 1991**).

La dose médiane létale (DL50) chez les rats, lorsqu'ils sont exposés au carbaryl par voie orale, se situe entre 250 mg/kg et 850 mg/kg. Pour les souris, cette dose varie entre 100 mg/kg et 650 mg/kg (**NLM 1995; USEPA, 1987b**). La concentration létale médiane (CL50) par inhalation chez les rats dépasse les 200 mg/L (**Kuna et Heal, 1948**). Chez les lapins, l'administration de faibles doses de carbaryl a été associée à une irritation cutanée et oculaire mineure. La DL50 dermique du carbaryl chez les lapins est évaluée à plus de 2000 mg/kg



(NLM, 1995). La DL50 par voie orale est de 5 à 13 mg/kg chez les rats, de 2 mg/kg chez les souris et de 19 mg/kg chez les chiens. La DL50 dermique dépasse 1000 mg/kg chez les lapins (Baron, 1991). La CL50 d'inhalation sur une période de 4 heures pour le carbofuran est de 0,043 à 0,053 mg/L chez les cobayes (Kidd et James, 1991).

Le chlorpropham présente un profil de toxicité relativement faible, et aucune toxicité aiguë n'est observée pour des doses inférieures à 1000 mg/kg/jour de chlorpropham. Chez les rats, la dose létale médiane (DL50) par voie orale du chlorpropham se situe entre 5000 mg/kg et 7500 mg/kg (Kidd et James, 1991), tandis qu'elle est de 5000 mg/kg chez les lapins (Hallenbeck et Cunningham-Burns, 1985). La concentration létale médiane (CL50) d'inhalation de 4 heures chez les rats pour le chlorpropham est supérieure à 32 mg/L. Les mammifères exposés au fenoxycarbe par voie orale ne présentent aucun effet nocif. Pour les rats exposés au fenoxycarbe par cette voie, la DL50 est supérieure à 10 000 mg/kg (Kidd et James 1991). Par voie cutanée également, le composé n'entraîne aucun effet toxique. Chez les rats, la DL50 dermique est supérieure à 2000 mg/kg (Kidd et James, 1991).

Le méthomyl et l'oxamyl sont deux composés présentant une toxicité orale élevée. La DL50 orale du méthomyl chez les rats est comprise entre 17 et 24 mg/kg (Kidd et James, 1991), tandis qu'elle est de 10 mg/kg chez les souris et de 15 mg/kg chez les cobayes (Baron, 1991). Quant à l'oxamyl, sa DL50 orale chez les rats est de 5,4 mg/kg (Hallenbeck et Cunningham-Burns, 1985). Comme pour d'autres pesticides carbamates, l'oxamyl inhibe l'enzyme cholinestérase de manière réversible à court terme, entraînant des effets tels que des céphalées, des nausées, des sudations, des lacrymations, des tremblements et une vision floue (Baron, 1991). L'exposition cutanée à l'oxamyl présente une toxicité légère. La DL50 dermique chez les lapins exposés à l'oxamyl technique est de 2960 mg/kg (Kidd et James, 1991). En revanche, le propoxur, un autre pesticide carbamate, affiche une toxicité élevée par voie orale mais seulement légère par voie dermique. La DL50 orale chez les rats et les souris est évaluée à 100 mg/kg (Kidd et James, 1991), tandis qu'elle est de 40 mg/kg chez les cobayes (Baron, 1991). La DL50 dermique chez les rats varie entre 1000 mg/kg et plus de 2400 mg/kg, et elle dépasse les 500 mg/kg chez les lapins (Baron, 1991). Les études démontrent l'absence d'irritation cutanée ou oculaire chez les lapins exposés au propoxur (Kidd et James 1991). Ce composé présente également une toxicité légère par inhalation, avec une CL50 d'inhalation d'une heure supérieure à 1,44 mg/L (Kidd et James, 1991).

**Tableau VII** : Toxicités mammaliennes des pesticides carbamates (mg/kg de poids corporel).

Nom commun	DL50 orale chez le rat	DL50 dermique chez le lapin
Aldicarbe	1	20
Carbaryl	500–850	>2,000
chlorprophame	8	>3,000
Fénoxycarbe	16,800	>2,000
Méthiocarbe	60 à 1000 en fonction du produit	>2,000 (rat)
Méthomyl	30–34	>2,000
Oxamyl	5.4	2,960
Thiodicarbe	66	>2,000

Source <[www.health.qld.gov.au/ph/documents/ehu/4174.pdf](http://www.health.qld.gov.au/ph/documents/ehu/4174.pdf)>, last accessed on 3 March 2011

### II.7. Toxicité chronique

Contrairement aux composés organophosphorés, les carbamates n'induisent pas de réaction neurotoxique retardée lors de l'inhibition de la cholinestérase. Une étude de 22 jours sur des rats a été réalisée pour évaluer la neurotoxicité. Les rats ont reçu différentes doses aiguës de carbamates équivalentes à la moitié ou plusieurs fois les valeurs de la DL50. Aucune neurotoxicité comportementale n'a été observée chez les rats (**Baron 1991 ; Kaloyanova et El Batawi, 1991**).

L'exposition à l'aldicarbe ne semble pas entraîner d'effets chroniques, comme l'indiquent des études menées sur des rats et des chiens pendant une période de 2 ans, au cours desquelles ces animaux ont été soumis à des doses faibles de cette substance sans présenter d'effets indésirables significatifs (**USEPA, 1987b**). Bien qu'une étude épidémiologique ait suggéré un lien potentiel entre une exposition à de faibles doses et des anomalies immunologiques (**USEPA, 1987b**), les résultats de cette étude ont été contestés. Par ailleurs, une étude distincte a été réalisée sur des rats soumis à une dose élevée de 10 mg/kg/jour de bendiocarbe pendant 2 ans, révélant des modifications substantielles des poids des organes ainsi que des caractéristiques sanguines et urinaires. De plus, les cas de lésions de l'estomac et des yeux ont nettement augmenté (**Baron, 1991**).

Les rats exposés à des doses élevées de carbaryl sur une longue période n'ont manifesté aucun signe d'effets sur la reproduction ou le fœtus (**NLM, 1995**). En revanche, une diminution de poids a été observée chez les rats soumis à des doses très élevées de carbofuran (5 mg/kg/jour) pendant une période de 2 ans. Des résultats similaires ont été observés chez les

souris soumises à un test similaire (**Baron, 1991**). Une exposition prolongée ou répétée au carbofuran peut entraîner des effets similaires à ceux d'une exposition aiguë (**Baron, 1991**).

Lorsque des rats ont été exposés à du fenoxycarbe à une dose quotidienne inférieure ou égale à 10 mg/kg pendant une année, aucun effet indésirable n'a été constaté. De même, aucun effet secondaire n'a été observé chez les chiens soumis à une dose quotidienne de 15,9 mg/kg ou moins pendant 11 à 12 mois (**USEPA, 1987b**). Dans une autre étude s'étendant sur 2 ans, des rats ont été exposés à des doses de 2,5, 5 ou 20 mg/kg par jour. Des effets indésirables n'ont été observés qu'à la dose de 20 mg/kg par jour, où les rats ont montré une diminution du nombre de globules rouges et des niveaux d'hémoglobine (**USEPA, 1987b**). Il est peu probable que des effets chroniques soient observés chez les humains à moins d'une exposition importante, comme dans le cas d'un usage abusif chronique.

Dans le contexte de l'oxamyl, les manifestations résultant d'une exposition répétée sont analogues à celles d'une exposition aiguë. Une étude longitudinale de deux ans sur des souris n'a révélé aucun effet à une dose de 1,25 mg/kg/jour. Toutefois, aux doses très élevées de 2,5 à 3,75 mg/kg/jour, une diminution du poids corporel et des altérations de la performance nutritionnelle ont été observées (**DuPont de Nemours, 1984**). Une exposition prolongée ou répétée au propoxur peut induire des symptômes similaires à ceux des effets aigus. Le propoxur subit une détoxification efficace (conversion en formes moins toxiques ou pratiquement non toxiques), permettant ainsi aux rats de supporter des doses journalières approximativement équivalentes à la DL50 de l'insecticide sur de longues périodes, à condition que la dose soit fractionnée sur toute la journée plutôt que consommée en une seule prise (**Baron, 1991**).

## II.8. Perturbation endocrinienne

La perturbation endocrinienne se réfère à un mode de toxicité qui altère la communication hormonale entre les cellules ou les organes. Étant donné que le système immunitaire est étroitement régulé par les hormones sécrétées par divers organes, les pesticides perturbateurs endocriniens, comme les pesticides CM, peuvent profondément perturber à la fois l'homéostasie et la fonction du système immunitaire (**Mostafalou et Abdollahi, 2013 ; Mocarizadeh et al., 2015**). Étant donné le rôle crucial de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien (axe HPA) dans la régulation des réponses au stress et des réactions immunitaires, les pesticides CM peuvent perturber le système immunitaire en interférant avec la biosynthèse de l'hormone de libération des gonadotrophines (GnRH) dans l'hypothalamus (**Corsini et al., 2013**). Cette perturbation immunitaire peut résulter soit d'une

altération directe de la signalisation du récepteur de la GnRH dans les cellules immunitaires, soit d'une modification indirecte de la sécrétion de cortisol par la glande surrénale. Étant donné que la glande surrénale joue un rôle dans la production d'un éventail de cytokines, les interactions entre le carbofuran (un pesticide carbamate) et l'axe HPA peuvent entraîner des changements dans le réseau cytokinique (**Blakley et al., 1999 ; Zhao et al., 2010 ; Mokarizadeh et al., 2015**).

La majorité des études sur l'immunotoxicité clinique des pesticides carbamates rapporte des altérations immunitaires chez les travailleurs et agriculteurs exposés professionnellement, ainsi que chez les individus exposés accidentellement. Dans certains cas, ces altérations immunitaires sont corrélées à des complications infectieuses (**Bini Dhouib et al., 2016**).

Chez les travailleurs exposés aux carbamates, une réduction significative de la capacité de phagocytose des neutrophiles a été observée, vraisemblablement en raison d'une perturbation de l'activité de la myéloperoxydase (**Corsini et al., 2013**). Une étude épidémiologique rigoureusement planifiée, portant sur 23 femmes exposées de manière chronique à une concentration d'aldicarbe de 16,1 ppb dans les eaux souterraines, a révélé des altérations persistantes dans les sous-populations de lymphocytes T, notamment une augmentation significative du nombre de cellules T-CD8+ et une réduction du rapport T4/T8 par rapport à un groupe témoin de 27 femmes non exposées (**Fiore et al., 1986**).

Une corrélation négative significative entre l'ingestion quotidienne moyenne d'aldicarbe et les valeurs du ratio T4/T8 suggère un effet dose-dépendant. La stimulation lymphocytaire *in vitro* par l'antigène de *Candida* était augmentée chez les femmes exposées, démontrant également un effet dose-réponse. Cependant, ces valeurs demeuraient dans la plage de variabilité normale. De plus, l'absence de réponse similaire avec d'autres antigènes ou mitogènes et le faible nombre de patients testés limitent considérablement la portée de ces résultats. Globalement, il a été suggéré que les carbamates modulent les réponses immunitaires via divers mécanismes distincts, incluant l'inhibition des sérine hydrolases dans les cellules immunitaires, les dommages oxydatifs aux organes immunitaires et la modulation des voies de transduction du signal chez les femmes (**Corsini et al., 2013**) et chez les enfants (**Jones et al., 2014**).

De nombreuses études ont été menées sur les effets des pesticides carbamates sur le système immunitaire (**Vial, 1996;Voccia, 1999; Corsini, 2008**). Par ailleurs, des recherches *in vivo* et *in vitro* ont démontré que les carbamates peuvent altérer les réponses immunitaires, incluant la production d'anticorps, la production d'IL-2, la prolifération des cellules T, la production d'autoanticorps, les modifications de la production des cytokines Th1 et Th2, ainsi

que l'inhibition des cellules NK, LAK et TC via divers mécanismes (**Li, 2002, 2007**). En outre, une intoxication systémique au carbaryl peut induire une suppression immunitaire, augmentant ainsi le risque de réponses allergiques à des allergènes tels que les acariens domestiques, en raison de réponses immunitaires inadéquates (**Gholam et al., 2014**).

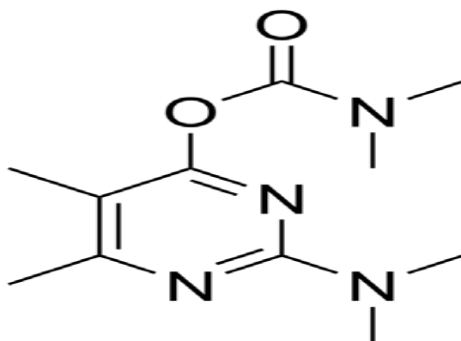
## *Chapitre III*

### *Pirimicarbe*

### III. Pirimicarbe

#### III.1. Identité

Le pirimicarbe, identifié par son numéro CAS 23103-98-2, est un insecticide appartenant à la famille des diméthylcarbamates, caractérisé par son action à la fois par contact et systémique. Il dérive de l'acide carbamique, comme le montre sa formule chimique illustrée dans la figure 04 (Soloneski et Larramendy, 2012).



**Figure 04** : Structure chimique du pirimicarbe. Source: INCHEM.

#### III.2. Propriétés physiques et chimiques

Le pirimicarbe présente une formule empirique de  $C_{10}H_{20}N_4O_2$  et une masse moléculaire de 238,33g/mol. Il se présente sous forme d'un solide cristallin incolore, avec un point de fusion mesuré à 90,5 °C. Sa solubilité, exprimée en grammes par litre à 25 °C, est la suivante : 2,75 dans l'eau, 230 dans le méthanol, 250 dans l'éthanol, 290 dans le xylène, 320 dans le chloroforme, et 400 dans l'acétone. La pression de vapeur de pirimicarbe, exprimée en millimètres de mercure, est de  $1,6 \times 10^{-5}$  à 25°C, de  $1,7 \times 10^{-4}$  à 45°C et de  $1,8 \times 10^{-3}$  à 65°C. Sa stabilité est maintenue pendant au moins 2 ans sous des conditions de stockage standards (Baron, 1991).

#### III.3. Histoire, Formulations et Utilisations

Le pirimicarbe a été synthétisé pour la première fois en 1965 et a été introduit en 1969 en tant qu'aphicide sélectif avec une activité contact, translaminaire, par vapeur et systémique (Baranyovits et Ghosh, 1969). En raison de sa toxicité aiguë, le pirimicarbe a été classé comme un composé modérément dangereux (classe II) par l'OMS et légèrement à modérément toxique (catégorie II-III) par l'EPA (1974a). Le pirimicarbe est enregistré comme un aphicide sélectif à action rapide principalement utilisé contre les pucerons dans une large gamme de cultures, notamment les céréales, la betterave sucrière, les pommes de terre, les fruits et les légumes, et il est relativement non toxique pour les prédateurs, parasites et

abeilles bénéfiques. Il agit par contact, action translaminaire, action par vapeur et action systémique. Son mode d'action implique l'inhibition de l'activité de l'acétylcholinestérase (**OMS-FAO, 2004, 2009**). Les formulations de pirimicarb incluent des granulés dispersibles, des poudres dispersibles, des concentrés émulsifiables, un aérosol, une pulvérisation à ultra-basse volume, et un générateur de fumée (**Baron, 1991**).

#### **III.4. Toxicité pour les animaux de laboratoire**

Les manifestations cliniques de l'intoxication aiguë au pirimicarbe sont caractéristiques de l'inhibition de l'acétylcholinestérase. Chez les rats exposés à des doses uniques de pirimicarb par voie orale, correspondant à 10 à 15% de la dose létale médiane (DL50), l'activité de l'acétylcholinestérase dans le sang et le cerveau a été réduite de 9 à 25% dans les 15 à 30 minutes suivant l'administration (Osicka-Koprowska and Wysocka-Paruszezwska, 1983). Chez les chats recevant une injection intraveineuse unique de pirimicarb (20 mg/kg), l'activité de l'acétylcholinestérase plasmatique a été diminuée de 72% en 5 minutes ; ce niveau de diminution a persisté pendant au moins 4,5 heures, mais les symptômes cholinergiques ont disparu en moins d'une heure (**FAO/OMS, 1977**).

Le pirimicarbe a démontré une légère irritabilité pour les yeux des lapins, mais n'a pas induit d'irritation cutanée chez les lapins ou les souris. Aucune réaction de sensibilisation cutanée n'a été observée chez les cobayes exposés au pirimicarbe (**FAO/OMS, 1977**).

L'application topique de pirimicarbe à une dose de 500 mg/kg pendant une période de 14 jours chez les lapins n'a pas déclenché de symptômes cholinergiques. L'inhalation de la fumée générée à partir de pirimicarbe pendant 6 heures chez les rats a conduit à une mortalité à une concentration de 300 mg/m<sup>3</sup> et à des signes cliniques d'intoxication à 75 mg/m<sup>3</sup>, mais pas à 15 mg/m<sup>3</sup>. Une exposition subchronique à une concentration de 0,015 mg/litre a engendré seulement une légère inhibition de l'acétylcholinestérase. L'exposition subchronique à une vapeur saturée de pirimicarbe n'a eu aucun effet observable chez les rats (**FAO/OMS, 1977**).

Au cours d'études alimentaires subchroniques sur des chiens, l'administration de pirimicarbe à des doses de 10 mg/kg/jour ou plus a induit une anémie hémolytique. À une dose de 50 mg/kg/jour (réduite à 25 mg/kg/jour) pendant 16 semaines, des modifications réversibles dans le sang et la moelle osseuse ont inclus une baisse de l'hémoglobine, du volume globulaire et du nombre d'érythrocytes ; une augmentation des réticulocytes et des normoblastes ; ainsi qu'une hyperplasie de la moelle osseuse. L'activité de



l'acétylcholinestérase plasmatique a été réduite de 80 à 90% à une dose de 50 mg/kg/jour et de 50 à 79% à une dose de 25 mg/kg/jour. Aucune modification n'a été observée au niveau macroscopique, dans les analyses urinaires ou dans divers paramètres de chimie clinique. La seule observation à une dose de 2 mg/kg/jour était la présence de selles molles. Les chiens nourris avec du pirimicarbe à une dose de 4 mg/kg/jour pendant 2 ans ont présenté une légère augmentation des érythrocytes nucléés dans la moelle osseuse, mais aucun signe d'anémie et aucun effet sur la croissance, la consommation alimentaire, le comportement, la biochimie sanguine (y compris l'activité de l'acétylcholinestérase), les analyses urinaires, la pathologie macroscopique ou l'histopathologie. Le niveau sans effet observé chez les chiens était de 1,8 mg/kg/jour (FAO/OMS, 1977, 1979).

Des macaques rhésus, soumis à une administration orale de pirimicarbe pendant 13 à 17 semaines à une dose de 25 mg/kg/jour, ont présenté une légère réduction de la prise de poids corporel. L'activité de l'acétylcholinestérase a été diminuée dans le plasma de 63 à 74% à la dose de 25 mg/kg/jour, de 35% à la dose de 7 mg/kg/jour, et de 8 à 23% à la dose de 2 mg/kg/jour, tandis que dans les érythrocytes, elle a été réduite de 31 à 38% à la dose de 25 mg/kg/jour, de 18% à la dose de 7 mg/kg/jour, et de 16 à 19% à la dose de 2 mg/kg/jour. Aucun autre effet lié au traitement n'a été observé ; les paramètres examinés comprenaient la mortalité, le comportement, l'hématologie, la moelle osseuse, la biochimie clinique, les analyses urinaires, les poids des organes, ainsi que l'examen macroscopique des organes et des tissus. Un niveau sans effet observé chez les singes était de 2 mg/kg/jour (FAO/OMS, 1979).

Au cours d'une étude sur 2 ans menée sur des rats, la croissance ainsi que l'activité de l'acétylcholinestérase plasmatique ont présenté une diminution à des concentrations alimentaires de pirimicarbe allant de 250 à 750 ppm, et une réduction du poids de la rate a été observée à 750 ppm. Aucun autre effet attribuable au traitement n'a été constaté. Le niveau sans effet observé chez les rats a été déterminé à une concentration de 175 ppm dans l'alimentation, correspondant à une dose de 9 mg/kg/jour (FAO/OMS, 1983).

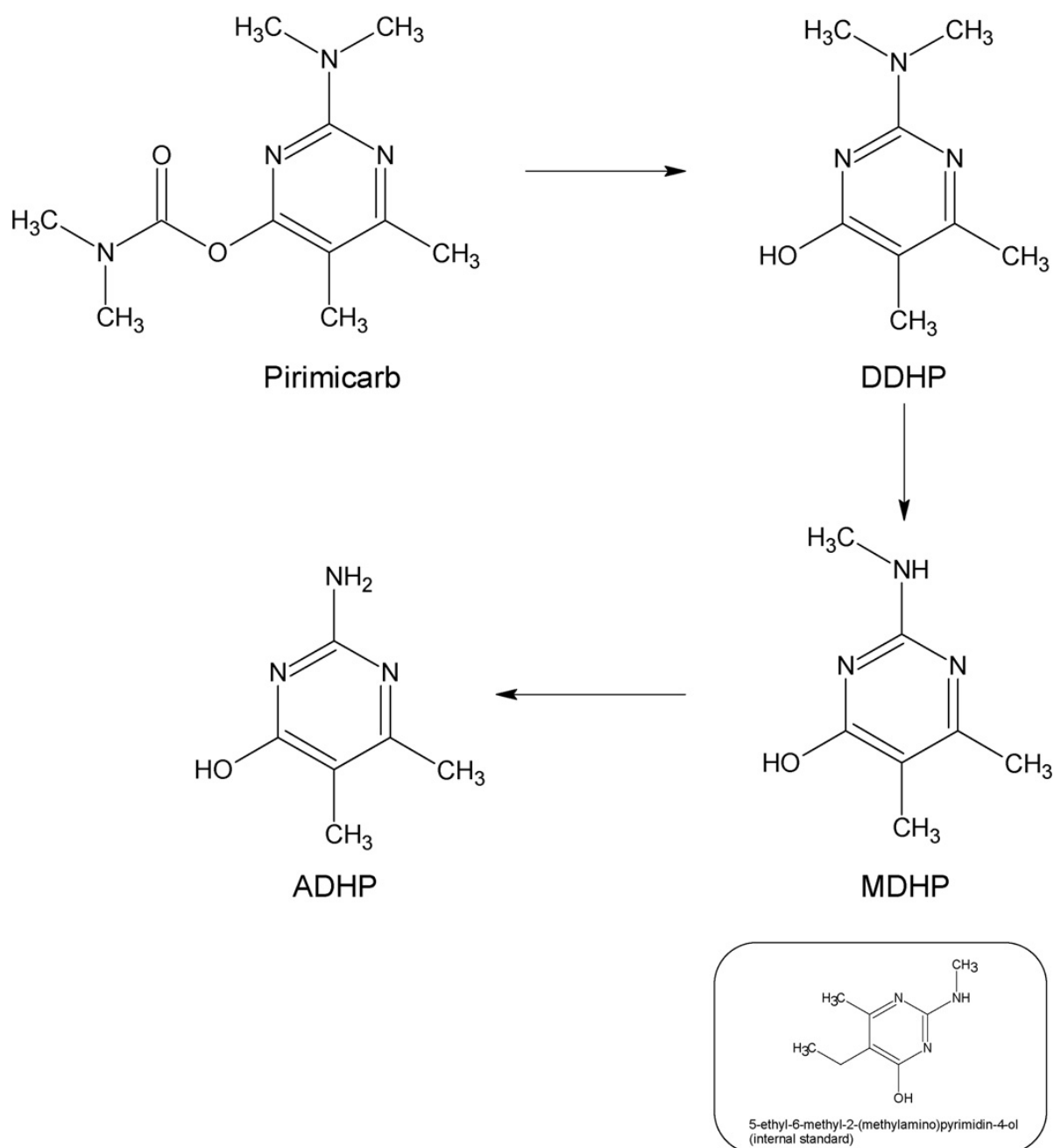
### **III.5. Absorption, Distribution et Excrétion**

Chez les rats recevant du carbonyl-labeled [14C] pirimicarbe par gavage ou injection intrapéritonéale, plus de 50 % de la dose a été expirée sous forme de <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> dans les 5 heures, et 15 % ont été éliminés dans l'urine ; pratiquement aucune résidu n'a été détecté au moment du sacrifice, 8 jours après l'administration. Jusqu'à quatre administrations quotidiennes de

pirimicarbe chez les rats n'ont pas entraîné d'accumulation dans les tissus adipeux. Chez les chiens, 86 à 94 % d'une dose de ring-<sup>14</sup>C-labeled ont été récupérés, 79 à 88 % dans l'urine et 6 à 7 % dans les excréments ; la récupération était de 74 à 86 % après 1 jour. Pour une dose étiquetée au carbone dans les carbonyles administrée aux chiens, 15 à 26 % ont été récupérés, principalement dans l'urine ; la portion non récupérée était supposée être rapidement expirée sous forme de <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> à 1 heure. De la dose de pirimicarbe administrée à une vache laitière en lactation, 96 % sont apparus dans l'urine, 4 % dans les fèces et moins de 0,3 % dans le lait (FAO/OMS, 1977).

### III.6. Métabolisme

Au cours du métabolisme du pirimicarbe chez les mammifères, la fraction carbamate subit une hydrolyse, suivie d'une déméthylation ultérieure au niveau du groupe diméthylamino, lié à la fraction hétérocyclique, générant ainsi les principaux métabolites suivants : la 2-diméthylamino-5,6-diméthyl-4-hydroxypyrimidine (DDHP), la 2-méthylamino-5,6-diméthyl-4-hydroxypyrimidine (MDHP) et la 2-amino-5,6-diméthyl-4-hydroxypyrimidine (ADHP). Ces métabolites ont été détectés dans chaque échantillon d'urine de sept travailleurs ayant été exposés au pirimicarbe. Les concentrations de la 2-méthylamino-5,6-diméthyl-4-hydroxypyrimidine et de la 2-amino-5,6-diméthyl-4-hydroxypyrimidine étaient nettement supérieures à celle de la 2-diméthylamino-5,6-diméthyl-4-hydroxypyrimidine, ce qui indique une capacité de déméthylation considérable chez les humains. Aucun métabolite n'a été détecté dans les échantillons d'urine des sujets témoins. Les pyrimidines étudiées constituent des marqueurs biologiques sensibles et spécifiques pour la surveillance de l'exposition au pirimicarbe (Hardt *et al.*, 1999).



**Figure 05** :La biotransformation du pirimicarbe chez les mammifères (Sams *et al.*, 2010).

### III.7. Effets biochimiques

Chez les rats ayant reçu des doses uniques de pirimicarbe par voie orale, correspondant à 10 à 50 % de la DL50, on a observé une augmentation des concentrations de corticostérone dans le sérum et le cortex surrénalien, ainsi qu'une diminution du contenu en acide ascorbique dans le cortex surrénalien, avec des effets maximaux constatés 2 heures après l'administration (Osicka-Koprowska et Wysocka-Paruszevska, 1983).

Des doses uniques de pirimicarbe administrées par voie orale à des rats, correspondant à 20% de la DL50, ont entraîné des altérations significatives des niveaux de neurotransmetteurs, observées dès les 5 premières minutes après l'administration et persistant jusqu'à 30 minutes. Dans le cerveau et le cœur, les concentrations de sérotonine et d'épinéphrine ont augmenté, tandis que celles de norépinéphrine ont diminué. Les niveaux de dopamine dans le cerveau ont également augmenté. En revanche, dans les glandes surrénales, les concentrations d'épinéphrine, de norépinéphrine et de dopamine ont toutes diminué (**Biel-Zielińska et al., 1983**).

### **III.8. Toxicité pour les humains**

Les travailleurs impliqués dans la fabrication de produits formulés contenant du pirimicarbe ont présenté des manifestations cholinergiques transitoires ainsi qu'une baisse de l'activité de la cholinestérase plasmatique. L'investigation des procédures en usine a révélé que ces travailleurs avaient inhalé des vapeurs émises lors de la volatilisation du pirimicarbe à des températures élevées (65 °C). Cette exposition professionnelle n'a pas entraîné d'effets à long terme apparents (**FAO/OMS, 1977**).

### **III.9. Effets sur le cancer**

Le pirimicarbe n'a montré aucune carcinogénicité au cours d'une étude de 96 semaines réalisée sur des souris, avec des doses alimentaires atteignant jusqu'à 1600 ppm (**FAO/WHO, 1983**).

### **III.10. Effets hématologiques**

Lors d'une étude portant sur quatre chiens (deux mâles et deux femelles) soumis à un traitement quotidien de 25 ou 50 mg de pirimicarbe/Kg de poids corporel pendant 110 semaines, deux de ces animaux ont manifesté une anémie. Il a été observé une diminution du taux d'hémoglobine, la présence de méthémoglobine, et une augmentation significative du pourcentage de réticulocytes. Les niveaux de bilirubine non conjuguée dans le sérum ont été accrus. En revanche, les deux autres animaux n'ont présenté aucun signe d'altération. Certaines indications suggèrent que le pirimicarbe pourrait stimuler la production d'anticorps IgG (**Jackson et al., 1977**).

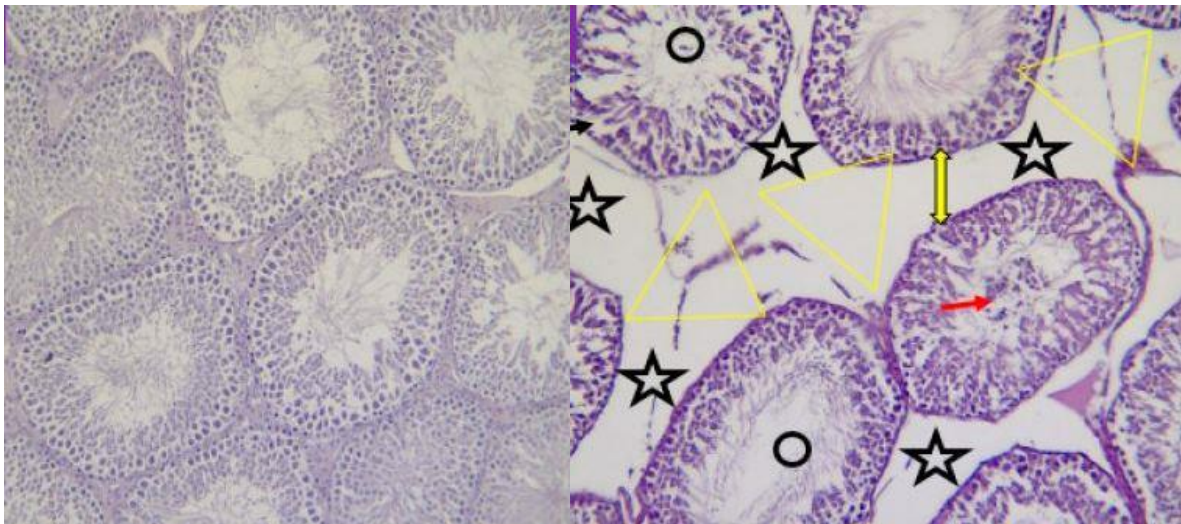
**III.11. Effets sur la reproduction**

L'administration par gavage de pirimicarbe à des rates gestantes à jeun au jour 18 de la gestation, à des doses de 2 ou 20 mg/kg, a entraîné une diminution de l'activité de l'acétylcholinestérase chez le fœtus et la mère à 1 et 5 heures après l'administration, mais pas à 24 heures. Les effets ont été observés dans le sang, le foie et le cerveau du fœtus et de la mère à la dose élevée, mais pas dans le cerveau maternel à la dose faible. Dans des études préliminaires, les rates gestantes non à jeun ayant reçu du pirimicarbe à 20 mg/kg n'ont présenté aucune dépression de l'acétylcholinestérase 5 heures après l'administration (**Cambon *et al.*, 1979**). Le pirimicarbe a affecté de manière similaire les isoformes de l'acétylcholinestérase chez les fœtus et les mères (**Cambon *et al.*, 1980**).

Au cours d'une étude de reproduction sur trois générations menée avec des rats, l'incorporation de pirimicarbe dans l'alimentation jusqu'à une concentration de 750 ppm n'a pas démontré de tératogénicité et n'a eu aucun impact sur la fertilité, la gestation, la lactation, la viabilité ou la croissance des jeunes avant le sevrage. De même, l'administration de pirimicarbe dans l'alimentation de souris à des concentrations de 40 ou 500 ppm pendant toute la gestation n'a pas entraîné de tératogénicité ; cependant, une légère réduction du nombre d'implantations a été observée à ces deux doses. Chez les lapins exposés par voie orale au pirimicarbe à des doses allant jusqu'à 5 mg/kg/jour du jour 1 au jour 28 de la gestation, aucun effet tératogène n'a été observé ; cependant, une toxicité maternelle à des doses de 2,5 mg/kg/jour ou plus a conduit à une réduction du poids des fœtus (**FAO/OMS, 1977**).

Dans une récente étude menée sur des rats, l'examen histologique des testicules des rats traités avec 147 mg/kg de pirimicarbe pendant 28 jours a révélé des altérations significatives, notamment un rétrécissement du diamètre, une diminution notable du nombre de spermatozoïdes, des tubules séminifères présentant un épithélium germinale perturbé avec différents niveaux d'atrophie, ainsi que des signes de dégénérescence et de nécrose associés à une augmentation marquée de l'espace interstitiel et à une diminution du nombre de cellules de Leydig (Figure 07). Ces manifestations histopathologiques étaient accompagnées d'une élévation du cortisol et d'une diminution principalement de l'hormone testostérone. En revanche, aucun changement pathologique n'a été observé dans les sections testiculaires des rats témoins non traités. L'analyse microscopique du tissu testiculaire des rats du groupe témoin a montré une architecture histologique normale des tubules séminifères, caractérisée par la présence de toutes les couches cellulaires des cellules germinales et une lumière

remplie de spermatozoïdes (Figure 06) (Khatabi *et al.*, 2023). Une étude précédente, cohérente avec ces résultats, met en évidence le rôle potentiel de l'impact des pesticides carbamates sur les hormones naturelles de l'axe hypothalamo-hypophysaire-testiculaire, provoquant des perturbations dans le fonctionnement du système reproducteur masculin. Cette étude a identifié des données soutenant l'idée que l'exposition aux carbamates entraîne une diminution des niveaux d'hormone de libération des gonadotrophines (GnRH), d'hormone lutéinisante (LH) et/ou d'hormone folliculo-stimulante (FSH), ce qui compromet la stéroïdogénèse et la spermatogénèse. En outre, elle a relevé différentes altérations histologiques dans les testicules, accompagnées d'une réduction de la capacité reproductive masculine (Moreira *et al.*, 2022).



**Figure 06 :** Photomicrographies des coupes histologiques des testicules du groupe de contrôle (H&E, 10×). (Khatabi *et al.*, 2023).

**Figure 07 :** Photomicrographies des coupes histologiques des testicules du groupe traité (H&E, 10×). (Khatabi *et al.*, 2023).

### III.12. Effets sur la génotoxicité et la cytotoxicité

Les informations disponibles sur les propriétés génotoxiques et cytotoxiques du pirimicarbe sont à la fois limitées et contradictoires. Seules quelques données sont disponibles dans la littérature (OMS-FAO, 2004, 2009). Des études de génotoxicité et de cytotoxicité ont été réalisées sur ce carbamate en utilisant divers indicateurs sur différents systèmes cellulaires. Un résumé des résultats obtenus à ce jour est présenté dans le Tableau VIII (Soloneski et Larramendy, 2012).



Des résultats contradictoires ont été observés concernant l'induction de la mutagénicité dans les cellules lymphomateuses de souris L5178Y, indépendamment de la présence ou de l'absence d'un système d'activation métabolique du foie de rat (**Clay, 1996**). En outre, l'induction de cassures simples de l'ADN, évaluée par le test de comet alcalin, a montré des résultats positifs chez les lymphocytes humains exposés in vitro au pirimicarbe (**Soloneski et Larramendy, 2010**). Des résultats similaires positifs ont été obtenus lors de la réalisation du test d'échange de chromatides sœurs dans les cellules d'ovaire de hamster chinois. De plus, une augmentation significative des aberrations chromosomiques a été rapportée dans ces cellules après exposition au pirimicarbe (**Soloneski et Larramendy, 2010**). **Wildgoose et al., (1987)** ont rapporté des résultats négatifs chez les lymphocytes humains, que ce soit en présence ou en l'absence d'activation métabolique par le système S9. Enfin, l'induction d'altérations dans la progression du cycle cellulaire a été observée dans les cellules d'ovaire de hamster chinois après une exposition in vitro au pirimicarbe (**Soloneski et Larramendy, 2010**).

Dans les études in vivo de génotoxicité et de cytotoxicité, le pirimicarbe a démontré sa capacité à induire différents types de lésions. Il a été signalé que cet insecticide pouvait produire des résultats positifs lorsqu'il était testé avec le système de mosaïque oculaire blanc/blanc+ (w/w+) pour les mutations somatiques et la recombinaison (SMART), utilisant la Drosophile (*Drosophila melanogaster*) comme modèle expérimental (**Aguirrezabalaga et al., 1994**). Toutefois, **McGregor et al., (1974)** ont observé des résultats négatifs lors de l'exécution du test de mutation létale dominante chez les souris. Des conclusions similaires ont été obtenues par **Kennelly (1990)** lors de l'analyse de la synthèse non programmée de l'ADN dans les cellules hépatiques de rat. Sur le plan chromosomique, l'administration orale de pirimicarbe n'a pas entraîné d'altérations chromosomiques dans les cellules de la moelle osseuse de rats mâles Wistar (**Anderson et al., 1980**).

Cependant, **Pilinskaia (1982)** a noté une augmentation significative des aberrations chromosomiques dans les lymphocytes du sang périphérique chez les travailleurs exposés au pirimicarbe. Enfin, lorsque l'induction des micronoyaux a été évaluée, des résultats positifs ont été observés dans les érythrocytes du poisson *Cnesterodonecma maculatus* et chez les têtards de *Rhinella arenarum*, selon les travaux de Vera Candiotti et ses collaborateurs (**Vera Candiotti et al., 2010a, b**). En revanche, l'utilisation d'un modèle mammifère pour la détection des micronoyaux a révélé des résultats négatifs dans les cellules de la moelle osseuse de rats, comme l'ont rapporté **Jones et Howard (1989)**.

**Tableau VIII** : Évaluation de la génotoxicité et de la cytotoxicité induites par le pirimicarbe sur différents systèmes cibles (Soloneski et Larramendy, 2012).

Indicateur/Système	Concentration	Résultats	Références
Mutation cellulaire au locus tk Cellules de lymphome de souris L5178 Y	1 400 mg/ml – S9 100 mg/ml + S9	- +	Clay, 1996 Clay, 1996
Alcaline comet lymphocytes humains	50 – 500 µg/ml	+	Ündeger&Basaran, 2005
Test d'échange de chromatides sœurs Cellules CHO-K1	100 – 200 µg/ml	+	Soloneski&Larramendy, 2010
Anomalies chromosomiques Cellules CHO-K1	10 – 300 µg/ml	+	Soloneski&Larramendy, 2010
Lymphocytes humains, S9 +/-	500 µg/ml	-	Wildgoose et al., 1987
Altération dans la prolifération du cycle cellulaire Cellules CHO-K1	100 – 300 µg/ml	+	Soloneski&Larramendy, 2010
Teste in vivo Système de mosaïque oculaire w/w+ <i>Drosophila melanogaster</i>	Les données ne sont pas disponibles.	+	Aguirrezabalaga et al., 1994
Mutation létale dominante Souris	20 mg/Kg de poids corporel	-	McGregor, 1974
Synthèse d'ADN non programmée Cellules du foie de rat	20 mg/Kg de poids corporel	-	Kennelly, 1990
Aberrations chromosomiques Cellules de la moelle osseuse de rat	50/–100 mg/Kg de poids corporel	-	Anderson et al., 1980
Lymphocytes humains	Les données ne sont pas disponibles.	+	Pilinskaia, 1982
test des micronoyaux <i>Cnesterodon decemmaculatus</i> <i>Rhinella arenarum</i> cellules de la moelle osseuse de rat	50 – 157 mg/L 80 – 250 mg/L 69.3 mg/Kg de poids corporel	+ + -	Vera Candioti et al., 2010b Vera Candioti et al., 2010a Jones & Howard, 1989

Une autre étude a évalué les effets génotoxiques et cytotoxiques in vitro induits sur les cellules ovariennes de hamster chinois par l'insecticide pur pirimicarbe et sa formulation commerciale Aficida® (50 % de pirimicarbe, Syngenta Agro S.A., Buenos Aires, Argentine). De plus, les effets génotoxiques et cytotoxiques in vitro et in vivo de ces substances ont été



examinés sur les cellules ovariennes de hamster chinois, ainsi que sur les érythrocytes circulants du poisson *Cnesterodon decemmaculatus* et des têtards de l'amphibien *Rhinella arenarum*. Ils ont constaté que le pirimicarbe/Aficida® induisait des échanges de chromatides sœurs (SCE) dans les cellules de mammifères, indiquant une activité clastogène. Il a été proposé que, sur le plan chromosomique, l'induction de SCE constitue un indicateur fiable pour la détection des clastogènes, ce bioessai étant plus sensible que l'analyse des aberrations chromosomiques induites par ces agents (Palitti et al., 1982). Les résultats mettent également en évidence la capacité du pirimicarbe/Aficida® à provoquer des dommages à l'ADN, évalués qualitativement et quantitativement par la fréquence des aberrations chromosomiques (Soloneski et Larramendy, 2012).

De plus, une activité clastogène/aneugène putative exercée in vitro par le pirimicarbe/Aficida® a également été démontrée par la capacité de ce pesticide à induire des micronoyaux. L'analyse de la réplication proliférative et des index mitotiques a montré que le pirimicarbe/Aficida® était capable de retarder la progression du cycle cellulaire et de réduire de manière marquée l'activité mitotique cellulaire dans les cellules de mammifères in vitro. De plus, le pirimicarbe/Aficida® a induit une cytotoxicité cellulaire évidente. Cet effet délétère a été évalué par une perte d'activité lysosomale (indiquée par une diminution de la captation de rouge neutre) et des altérations du métabolisme énergétique (mesurées par l'activité de la succinate déshydrogénase mitochondriale dans le test MTT), comme clairement révélé dans les cellules d'ovaire de hamster chinois traitées avec cet insecticide.

Dans l'ensemble, les résultats ont révélé que le pirimicarbe, sous sa forme pure et dans sa formulation commerciale Aficida®, présente des effets génotoxiques et cytotoxiques significatifs sur les cellules ovariennes de hamster chinois ainsi que sur les érythrocytes circulants du poisson *Cnesterodon decemmaculatus* et des têtards de l'amphibien *Rhinella arenarum* (Soloneski et Larramendy, 2012).

### **III.13. Les effets neurocomportementaux**

Les essais comportementaux chez les rongeurs sont couramment utilisés pour évaluer les comportements observables et les événements neurologiques, tels que l'activité locomotrice, les comportements analogues à la dépression, la socialisation, la mémoire et d'autres traits comportementaux (Uslu, 2021). Le labyrinthe en croix surélevé et le test du champ ouvert figurent parmi les procédures les plus répandues pour étudier les comportements similaires à l'anxiété chez les rats (Knight et al., 2021). De plus, le labyrinthe d'expérimentation en zéro a

été proposé et validé comme dispositif de mesure de l'état anxieux. Cependant, le test de nage forcée reste un outil éprouvé pour évaluer non seulement l'anxiété et la peur, mais également l'activité locomotrice et exploratoire (**Díaz-Morán et al., 2014**). De même, le test de nage forcée est l'un des tests les plus couramment utilisés pour évaluer les comportements similaires à la dépression chez les modèles animaux (**Baranyovits et Ghosh, 1969**). Les résultats obtenus au cours d'une étude ont mis en évidence l'impact négatif du pirimicarbe sur le comportement des rats. En effet, chez les rats traités avec 145 mg/kg de pirimicarbe pendant 28 jours, une réduction significative de la distance totale parcourue, un nombre minimal de visites à la zone centrale et une augmentation de la durée de séjour dans la périphérie et les coins de l'appareil ont été observés, indiquant une diminution notable de l'activité locomotrice par rapport aux groupes témoins. De plus, cette étude a révélé que l'anxiété induite chez les rats traités était corrélée à une réduction significative du temps passé dans les sections ouvertes, une augmentation du temps passé dans les sections fermées, une diminution du nombre total d'entrées dans les sections ouvertes, une réduction de la fréquence des plongées de tête et une latence prolongée avant d'entrer dans les sections ouvertes. En outre, la capacité de grimper dans le test de nage forcée était très faible chez les rats exposés au pirimicarbe, ceux-ci passant la majorité de leur temps immobiles (**Khatabi et al., 2023**). Ces déficiences révèlent clairement une diminution des compétences cognitives et locomotrices, corroborant l'effet dépressif du pirimicarbe. Divers effets néfastes sur le neurocomportement ont déjà été documentés suite à l'exposition à une combinaison de pesticides, même à des doses sans effet nocif observable (NOAEL) (**Sergievich et al., 2020**).

Les comportements dépressifs et anxieux déclenchent la libération de glucocorticoïdes (**Fodor et al., 2016 ; Steckler et al., 1999**). Une exposition prolongée ou répétée au stress conduit à une hyperactivité marquée des voies de stress déjà sensibles, entraînant une sécrétion persistante de cortisol. Cette augmentation prolongée du cortisol peut provoquer des altérations des récepteurs des glucocorticoïdes, contribuant ainsi à la pathogenèse des troubles de l'humeur et de l'anxiété (**Mello et al., 2003**). Les données issues de cette expérience corroborent cette hypothèse, révélant des niveaux plasmatiques élevés de cortisol chez les rats présentant des symptômes anxieux et dépressifs dans le groupe traité avec le pirimicarbe comme agent de stress chimique (**Khatabi et al., 2023**).

## *Conclusion*

#### **IV. Conclusion**

Il est important de noter que l'exposition au pirimicarbe présente une gamme d'effets toxiques potentiels sur différentes espèces, allant des animaux de laboratoire aux travailleurs exposés dans des environnements de fabrication. Ces effets incluent des altérations enzymatiques, des symptômes cholinergiques, des effets hématologiques, des perturbations hormonales, des impacts sur la reproduction, des effets génotoxiques et cytotoxiques, ainsi que des altérations du comportement et des capacités cognitives.

Ces découvertes soulignent l'importance d'approfondir les recherches pour mieux comprendre les mécanismes sous-jacents des effets du pirimicarbe, ainsi que son impact à long terme sur la santé humaine et environnementale. Des études supplémentaires sont nécessaires pour évaluer les risques pour la santé humaine, en particulier chez les travailleurs exposés, et pour développer des alternatives plus sûres et durables aux pesticides contenant du pirimicarbe. De plus, des mesures de réglementation plus strictes et une surveillance accrue de l'utilisation de ce pesticide peuvent être nécessaires pour réduire les risques pour la santé publique et l'environnement.

*Références  
bibliographiques*

**Références bibliographiques**

- Abubakar, Y., Tijjani, H., Egbuna, C., Adetunji, C.O., Kala, S., Kryeziu, T.L., Ifemeje, J.C., Patrick-Iwuanyanwu, K.C., 2020. Pesticides, History, and Classification, in: *Natural Remedies for Pest, Disease and Weed Control*. Elsevier, pp. 29–42. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-819304-4.00003-8>
- Acquavella, J., Olsen, G., Cole, P., Ireland, B., Kaneene, J., Schuman, S., Holden, L., 1998. Cancer among farmers: a meta-analysis. *Ann. Epidemiol.* 8, 64–74. [https://doi.org/10.1016/s1047-2797\(97\)00120-8](https://doi.org/10.1016/s1047-2797(97)00120-8)
- Aguirrezabalaga, I., Santamaría, I., Comendador, M.A., 1994. The w/w+ SMART is a useful tool for the evaluation of pesticides. *Mutagenesis* 9, 341–346. <https://doi.org/10.1093/mutage/9.4.341>
- Alves, M., Filho, N., Oliveira, L., Furtado, S., 2010. Avaliação da contaminação por pesticidas organoclorados em recursos hídricos do Estado de Goiás. *Rev. Bras. Recur. Hídricos* 15, 67–74. <https://doi.org/10.21168/rbrh.v15n1.p67-74>
- Aguirrezabalaga, I., Santamaría, I., Comendador, M.A., 1994. The w/w+ SMART is a useful tool for the evaluation of pesticides. *Mutagenesis* 9, 341–346. <https://doi.org/10.1093/mutage/9.4.341>
- Alves, M. I. R., Antoniosi Filho, N. R., Oliveira, L. G., & Furtado, S. T. D. F. (2010). Avaliação da contaminação por pesticidas organoclorados em recursos hídricos do estado de goiás. *Revista Brasileira de Recursos Hídricos*, 15(1), 67–74.
- Anderson, D., Richardson, C.R., Howard, C.A., Bradbrook, C., Salt, M.J., 1980. Pirimicarb: a cytogenetic study in the rat. World Health Organization.
- Bini Dhouib, I., Annabi, A., Jallouli, M., Marzouki, S., Gharbi, N., Elfazaa, S., Montassar Lasram, M., 2016. Carbamates pesticides induced immunotoxicity and carcinogenicity in human: A review. *J Appl Biomed* 14, 85–90. <https://doi.org/10.1016/j.jab.2016.01.001>
- Blakley, B., Brousseau, P., Fournier, M., Voccia, I., 1999. Immunotoxicity of pesticides: a review. *Toxicol. Ind. Health* 15, 119–132.
- Blakley, B., Brousseau, P., Fournier, M., Voccia, I., 1999. Immunotoxicity of pesticides: a review. *Toxicol. Ind. Health* 15, 119–132.
- Bogdanova, O.V., Kanekar, S., D’Anci, K.E., Renshaw, P.F., 2013. Factors influencing behavior in the forced swim test. *Physiol. Behav.* 118, 227–239. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2013.05.012>

## *Références bibliographiques*

- Bouziane, (2007) : L'usage immodéré de pesticides : de graves conséquences sanitaires. Le guide de la médecine et la santé en Algérie. Santé magrebe.com(
- Baranyovits, F.L., Ghosh, R., 1969. Pirimicarb (PP 062): a new selective carbamate insecticide. *Chem. Ind.* 30, 1018–1019.
- Barbosa, E.R., Leirosda Costa, M.D., Bacheschi, L.A., Scaff, M., Leite, C.C., 2001. Parkinsonism after glycine-derivate exposure. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 16, 565–568. <https://doi.org/10.1002/mds.1105>
- Baron, R.L., 1991. Carbamate Insecticides, in: *Classes of Pesticides*. Elsevier, pp. 1125–1189. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-334163-1.50005-X>
- Bhatt, M.H., Elias, M.A., Mankodi, A.K., 1999. Acute and reversible parkinsonism due to organophosphate pesticide intoxication: five cases. *Neurology* 52, 1467–1471. <https://doi.org/10.1212/wnl.52.7.1467>
- Biel-Zielińska, A., Zieliński, W., Brzeziński, J., 1983. [Changes in the biogenic amine level in the tissues of rats with subacute pirimor poisoning]. *Przegl. Lek.* 40, 485–487.
- BiniDhouib, I., Annabi, A., Jallouli, M., Marzouki, S., Gharbi, N., Elfazaa, S., MontassarLasram, M., 2016. Carbamates pesticides induced immunotoxicity and carcinogenicity in human: A review. *J. Appl. Biomed.* 14, 85–90. <https://doi.org/10.1016/j.jab.2016.01.001>
- Blair, A., Zahm, S.H., 1993. Patterns of pesticide use among farmers: implications for epidemiologic research. *Epidemiol. Camb. Mass* 4, 55–62. <https://doi.org/10.1097/00001648-199301000-00011>
- Blodgett, D.J., Means, C., 2013. Organophosphate and Carbamate Insecticides, in: *Small Animal Toxicology*. Elsevier, pp. 715–724. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4557-0717-1.00067-3>
- Brownson, R.C., Reif, J.S., Chang, J.C., Davis, J.R., 1990. An analysis of occupational risks for brain cancer. *Am. J. Public Health* 80, 169–172. <https://doi.org/10.2105/ajph.80.2.169>
- Büchel, K.H., 1983. *Chemistry of Pesticides*. Wiley.
- Cambon, C., Declume, C., Derache, R., 1980. Foetal and maternal rat brain acetylcholinesterase: Isoenzymes changes following insecticidal carbamate derivatives poisoning. *Arch. Toxicol.* 45, 257–262. <https://doi.org/10.1007/BF00293806>
- Cambon, C., Declume, C., Derache, R., 1979. Effect of the insecticidal carbamate derivatives (carbofuran, pirimicarb, aldicarb) on the activity of acetylcholinesterase in tissues from pregnant rats and fetuses. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 49, 203–208. [https://doi.org/10.1016/0041-008X\(79\)90242-4](https://doi.org/10.1016/0041-008X(79)90242-4)

## *Références bibliographiques*

- Castagna Cezimbra Weis, G., De Oliveira Alves, A., Assmann, C.E., Da Silva Rosa Bonadiman, B., Costabeber, I.H., 2019. Pesticides: classifications, exposure and risks to human health. *Arch. Biosci. Health* 1, 29–44. <https://doi.org/10.18593/abh.17454>
- Clay, P., 1996. Pirimicarb: L5178Y TK+/- Mouse Lymphoma Mutation Assay. Central Toxicology Laboratory. Report No: CTL/P/5080 GLP, Unpublished.
- Committee on Toxicity of Chemicals in Food CPatE, 2002. Risk Assessment of Mixtures of Pesticides and Similar Substances. September 2002. [www.food.gov.uk/science/ouradvisors/toxicity/reports/cocktailreport](http://www.food.gov.uk/science/ouradvisors/toxicity/reports/cocktailreport)
- Corsini, E., Liesivuori, J., Vergieva, T., Van Loveren, H., Colosio, C., 2008. Effects of pesticide exposure on the human immune system. *Hum. Exp. Toxicol.* 27, 671-80.
- Corsini, E., Sokooti, M., Galli, C.L., Moretto, A., Colosio, C., 2013. Pesticide induced immunotoxicity in humans: a comprehensive review of the existing evidence. *Toxicology* 307, 123–135.
- Dos Santos, V. M. R., Donnici, C. L., Dacosta, J. B. N., Caixeiro, J. M. R. (2007). Compostos organofosforados pentavalentes: histórico, métodos sintéticos de preparação e aplicações como inseticidas e agentes antitumorais. *Quimica Nova*, 30, 159–170. <https://doi:10.1590/S0100-40422007000100028>
- DuPont de Nemours, E. I. 1984. *Technical Data Sheet: Oxamyl*. Wilmington, DE: Agricultural Products Division
- Dedieu, F., 2022. Pesticides: Le confort de l'ignorance. *Seuil*.
- Díaz-Morán, S., Estanislau, C., Cañete, T., Blázquez, G., Ráez, A., Tobeña, A., Fernández-Teruel, A., 2014. Relationships of open-field behaviour with anxiety in the elevated zero-maze test: Focus on freezing and grooming. *World J. Neurosci.* 04, 1–11. <https://doi.org/10.4236/wjns.2014.41001>
- Dognon, S.R., 2018. Evaluation de l'impact des antibiotiques et des pesticides utilisés en élevage et en agriculture sur la qualité sanitaire de la viande bovine consommée au Nord-Est du Bénin. Evaluation of the impact of antibiotics and pesticides used in livestock and agriculture on the safety of bovine meat consumed in the North-East of Benin.
- Dorough, H.W., 1970. Metabolism of insecticidal methylcarbamates in animals. *J. Agric. Food Chem.* 18, 1015–1022. <https://doi.org/10.1021/jf60172a041>
- Ejigu, D., Mekonnen, Y., 2005. Pesticide use on agricultural fields and health problems in various activities. *East Afr. Med. J.* 82, 427–432. <https://doi.org/10.4314/eamj.v82i8.9329>



## *Références bibliographiques*

- Ecobichon, D.J., 1994. Carbamic acid ester insecticides. In: Ecobichon, D.J., Joy, R.M. (Eds.), *Pesticides and Neurological Diseases*. CRC Press, Boca Ratan, FL, pp. 258–262.
- Ecobichon, D.J., 2001. Carbamate insecticides. In: Krieger, R. (Ed.), *Handbook of Pesticide Toxicology*. Academic Press, San Diego, pp. 1087–1106.
- EPA, 1974a. *Compendium of Registered Pesticides*. US Government Printing Office, Washington, DC.
- Fiore, M.C., Anderson, H.A., Hong, R., Gilubjatnokov, R., Seiser, J. E., Nordstrom, D., Hanrahan, L., Belluk, D., 1986. Chronic exposure to aldicarb-contaminated groundwater and human immune function. *Environ. Res.* 41, 633–645.
- FAO/WHO, 1977 . Food and Agriculture Organization/World Health Organization . "1976 Evaluations of Some Pesticide Residues in Food. The Monographs." *Food Agric. Organ. U.N.*, Rome.
- FAO/WHO, 1997. Food and Agriculture Organization/World Health Organization. "Pesticide Residues in Food: 1978 Evaluations. The Monographs." *FAO Plant Prod. Prot. Pap. No. 15 Suppl. Food Agric. Organ. U.N.*, Rome.
- FAO/WHO , 1983. Food and Agriculture Organization/World Health Organization (),(1983). "Pesticide Residues in Food: 1982 Evaluations: The Monographs," *FAO Plant Prod. Prot. Pap. No. 49. Food Agric. Organ. U.N.*, Rome.
- FAO/WHO, 1977. Food and Agriculture Organization/World Health Organization. "1976 Evaluations of Some Pesticide Residues in Food. The Monographs." *Food Agric. Organ. U.N.*, Rome.
- FAO/WHO, 1983. Food and Agriculture Organization/World Health Organization. "Pesticide Residues in Food: 1982 Evaluations: The Monographs," *FAO Plant Prod. Prot. Pap. No. 49. Food Agric. Organ. U.N.*, Rome.
- FAO, 2022. *Pesticides use, pesticides trade and pesticides indicators*. FAO. <https://doi.org/10.4060/cc0918en>
- FAO/WHO, 1983. *Pesticide residues in food : 1982 evaluations, the monographs , data and recommendations of the joint meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticide Residues in Food and the Environment and the WHO Expert Group on Pesticide Residues*, Rome, 23 November - 2 December 1982. FAO.
- Fodor, A., Kovács, K.B., Balázsfi, D., Klausz, B., Pintér, O., Demeter, K., Daviu, N., Rabasa, C., Rotllant, D., Nadal, R., Zelena, D., 2016. Depressive- and anxiety-like behaviors and stress-related neuronal activation in vasopressin-deficient female Brattleboro rats. *Physiol. Behav.* 158, 100–111. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2016.02.041>

## *Références bibliographiques*

- Fukuto, T.R., 1990. Mechanism of action of organophosphorus and carbamate insecticides. *Environ. Health Perspect.* 87, 245–254. <https://doi.org/10.1289/ehp.9087245>
- Gupta, R.C., 2006. CHAPTER 2 - Classification and Uses of Organophosphates and Carbamates, in: Gupta, Ramesh C. (Ed.), *Toxicology of Organophosphate & Carbamate Compounds*. Academic Press, Burlington, pp. 5–24. <https://doi.org/10.1016/B978-012088523-7/50003-X>
- Gholam, S., Jorsaraei, A., Maliji, G., Azadmehr, A., Akbar, A., Moghamddamnia, A., Faraji, A.A., 2014. Immunotoxicity effects of carbaryl in vivo and in vitro. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 38 (3), 838–844.
- Hallenbeck, W. H. and K. M. Cunningham-Burns. 1985. *Pesticides and Human Health*. New York: Springer-Verlag
- Hoover, R. and A. Blair. 1991. Pesticides and cancer. In *Cancer Prevention*, edited by V. Devita, S. Hellman, and S. Rosenberg. Philadelphia: Lippincott <https://doi.org/10.18593/abh.17454>
- Hardt, J., Appl, U., Angerer, J., 1999. Biological monitoring of exposure to pirimicarb: hydroxypyrimidines in human urine. *Toxicol. Lett.* 107, 89–93. [https://doi.org/10.1016/S0378-4274\(99\)00035-1](https://doi.org/10.1016/S0378-4274(99)00035-1)
- IB Dhouib. Carbamates pesticides induced immunotoxicity and carcinogenicity in human: A review
- IARC, 1987. Overall Evaluations of Carcinogenicity: An Updating of IARC Monographs Volumes 1–42.
- INRAE, 2019. Pesticides dans l'air, comment les mesurer ? [WWW Document]. INRAE Institutionnel. URL <https://www.inrae.fr/actualites/pesticides-lair-comment-mesurer> (accessed 5.23.24).
- IUF/UITA/IUL. (2001). Manuel de formation sur les pesticides. Projet PNUE - Sustainlabour : Renforcer la participation des syndicats dans les processus environnementaux internationaux, 1-100.
- Jackson, J.A., Chart, I.S., Sanderson, J.H., Garner†, R., 1977. Pirimicarb Induced Immune Haemolytic Anaemia in Dogs. *Scand. J. Haematol.* 19, 360–366. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0609.1977.tb01487.x>
- Jamil, K., Das, G.P., Shaik, A.P., Dharmi, S.S., Murthy, S., 2007. Epidemiological studies of pesticide- exposed individuals and their clinical implications. *Curr. Sci.* 92.
- Jones, K., Everard, M., Harding, A.H., 2014. Investigation of gastrointestinal effects of organophosphate and carbamate pesticide residues on young children. *Int. J. Hyg. Environ. Health* 217 (2–3), 392–398.

## *Références bibliographiques*

- Jones, K., Howard, C.A., 1989. Pirimicarb (technical): an evaluation in the mouse micronucleus test. Unpublished report No. CTL/P/2641 from Central Toxicology Laboratory, Zeneca. Submitted to WHO by Syngenta Crop Protection AG. Conducted according to OECD 474 (1983). GLP compliant.
- Karalliedde, L. 1999. Organophosphorus poisoning and anaesthesia. *Anaesthesia* 54: 1073–1088
- Kennelly, J.C. (1990) Pirimicarb: assessment for the induction of unscheduled DNA synthesis in rat hepatocytes in vivo. Unpublished report No. CTL/P/2824 from Central Toxicology Laboratory, Zeneca. Submitted to WHO by Syngenta Crop Protection AG. Conducted according to OECD guideline 486 (1983). GLP compliant.
- Kidd, H. and D. R. James (eds). 1991. *The Agrochemicals Handbook*, 3rd edn. Cambridge: Royal Society of Chemistry Information Services
- Kuna, S. and R. E. Heal. 1948. Toxicological and pharmacological studies on the powdered stem of *Ryania speciosa*, a plant insecticide. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 93: 407–413
- Kamel, F., Hoppin, J.A., 2004. Association of Pesticide Exposure with Neurologic Dysfunction and Disease. *Environ. Health Perspect.* 112, 950–958. <https://doi.org/10.1289/ehp.7135>
- Kesavachandran, C., Singh, V.K., Mathur, N., Rastogi, S.K., Siddiqui, M.K.J., Reddy, M.M.K., Bharti, R.S., Khan, A.M., 2006. Possible mechanism of pesticide toxicity-related oxidative stress leading to airway narrowing. *Redox Rep. Commun. Free Radic. Res.* 11, 159–162. <https://doi.org/10.1179/135100006X116673>
- Khattabi, L., Chettoum, A., Hemida, H., Boussebaa, W., Atanassova, M., Messaoudi, M., 2023. Pirimicarb Induction of Behavioral Disorders and of Neurological and Reproductive Toxicities in Male Rats: Euphoric and Preventive Effects of Ephedraalata Monjauzeana. *Pharmaceuticals* 16, 402. <https://doi.org/10.3390/ph16030402>
- Kishi, M., Hirschhorn, N., Djajadisastra, M., Satterlee, L.N., Strowman, S., Dilts, R., 1995. Relationship of pesticide spraying to signs and symptoms in Indonesian farmers. *Scand. J. Work. Environ. Health* 21, 124–133.
- Knight, P., Chellian, R., Wilson, R., Behnood-Rod, A., Panunzio, S., Bruijnzeel, A.W., 2021. Sex differences in the elevated plus-maze test and large open field test in adult Wistar rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 204, 173168. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2021.173168>

## *Références bibliographiques*

- Krogh, K.A., Halling-Sørensen, B., Mogensen, B.B., Vejrup, K.V., 2003. Environmental properties and effects of nonionic surfactant adjuvants in pesticides: a review. *Chemosphere* 50, 871–901. [https://doi.org/10.1016/s0045-6535\(02\)00648-3](https://doi.org/10.1016/s0045-6535(02)00648-3)
- Le Couteur, D.G., McLean, A.J., Taylor, M.C., Woodham, B.L., Board, P.G., 1999. Pesticides and Parkinson's disease. *Biomed. Pharmacother. BiomedecinePharmacother.* 53, 122–130. [https://doi.org/10.1016/S0753-3322\(99\)80077-8](https://doi.org/10.1016/S0753-3322(99)80077-8)
- Liou, H.H., Tsai, M.C., Chen, C.J., Jeng, J.S., Chang, Y.C., Chen, S.Y., Chen, R.C., 1997. Environmental risk factors and Parkinson's disease: a case-control study in Taiwan. *Neurology* 48, 1583–1588. <https://doi.org/10.1212/wnl.48.6.1583>
- Li, Q., 2007. New mechanism of organophosphorus pesticide-induced immunotoxicity. *J. Nippon. Med. Sch.* 74, 70-73.
- Li, Q., Nagahara, N., Takahashi, H., Takeda, K., Okumura, K., Minami, M., 2002. Organophosphorus pesticides markedly inhibit the activities of natural killer, cytotoxic T lymphocyte and lymphokine-activated killer: a proposed inhibiting mechanism via granzyme inhibition. *Toxicology.* 172, 181-190.
- McGregor, D.B., 1974. Dominant lethal study in mice of ICI PP062. Zeneca unpublished report No. CTL/C/256 from Inveresk Research International. Submitted to WHO by Syngenta Crop Protection AG. Conducted according to OECD 478 (1983). GLPcompliant.
- Mokarizadeh, A., Faryabi, M.R., Rezvanfar, M.A., Abdollahi, M., 2015. A comprehensive review of pesticides and the immune dysregulation: mechanisms, evidence and consequences. *Toxicol. Mech. Methods* 1–21. Mostafalou, S., Abdollahi, M., 2013. Pesticides and human chronic diseases: evidences, mechanisms, and perspectives. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 268, 157–177.
- Machemer, L.H., Pickel, M., 1994. Chapter 4 Carbamate insecticides. *Toxicology* 91, 29–36. [https://doi.org/10.1016/0300-483X\(94\)90237-2](https://doi.org/10.1016/0300-483X(94)90237-2)
- Meco, G., Bonifati, V., Vanacore, N., Fabrizio, E., 1994. Parkinsonism after chronic exposure to the fungicide maneb (manganese ethylene-bis-dithiocarbamate). *Scand. J. Work. Environ. Health* 20, 301–305. <https://doi.org/10.5271/sjweh.1394>
- Melin, J., 2020. Occurrence et devenir des métabolites de quatre familles de pesticides (néonicotinoïdes, carbamates, organophosphorés, phénylpyrazoles) dans des ressources en eau potable et filières de potabilisation.
- Mello, A.D.A.F.D., Mello, M.F.D., Carpenter, L.L., Price, L.H., 2003. Update on stress and depression: the role of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis. *Rev. Bras. Psiquiatr.* 25, 231–238. <https://doi.org/10.1590/S1516-44462003000400010>

## *Références bibliographiques*

- Meyer, A., Chrisman, J., Moreira, J.C., Koifman, S., 2003. Cancer mortality among agricultural workers from Serrana Region, state of Rio de Janeiro, Brazil. *Environ. Res.* 93, 264–271. [https://doi.org/10.1016/s0013-9351\(03\)00065-3](https://doi.org/10.1016/s0013-9351(03)00065-3)
- Moreira, S., Silva, R., Carrageta, D.F., Alves, M.G., Seco-Rovira, V., Oliveira, P.F., de Lourdes Pereira, M., 2022. Carbamate Pesticides: Shedding Light on Their Impact on the Male Reproductive System. *Int. J. Mol. Sci.* 23, 8206. <https://doi.org/10.3390/ijms23158206>
- Moses, M., 1995. *Designer Poisons: How to Protect Your Health and Home from Toxic Pesticides*. Pesticide Education Center.
- Musicco, M., Filippini, G., Bordo, B.M., Melotto, A., Morello, G., Berrino, F., 1982. Gliomas and occupational exposure to carcinogens: case-control study. *Am. J. Epidemiol.* 116, 782–790. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a113468>
- Nagami, H., Nishigaki, Y., Matsushima, S., Matsushita, T., Asanuma, S., Yajima, N., Usuda, M., Hirokawa, M., 2005. Hospital-based survey of pesticide poisoning in Japan, 1998–2002. *Int. J. Occup. Environ. Health* 11, 180–184. <https://doi.org/10.1179/oeh.2005.11.2.180>
- NLM (National Library of Medicine). 1995. *Hazardous Substances Data Bank*. Bethesda, MD: National Library of Medicine
- Oliveira, T.M.B.F., FátimaBarroso, M., Morais, S., de Lima-Neto, P., Correia, A.N., Oliveira, M.B.P.P., Delerue-Matos, C., 2013. Biosensor based on multi-walled carbon nanotubes paste electrode modified with laccase for pirimicarb pesticide quantification. *Talanta* 106, 137–143. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2012.12.017>
- OMS, 2019. Classification OMS recommandée des pesticides en fonction des dangers qu'ils présentent et lignes directrices pour la classification 2019 1–99.
- Osicka-Koprowska, A., Wysocka-Paruszevska, B., 1983. [Cholinergic action and adrenal cortex function in rats following pirimor poisoning]. *Przegl. Lek.* 40, 575–577.
- Ohayo-Mitoko, G., H. Kromhout, J. Simwa, J. Boleij, and D. Heederik. 2000. Self-reported symptoms and inhibition of acetylcholinesterase activity among Kenyan agricultural workers. *Occupational and Environmental Medicine* 57: 195–200
- Peiris-John, R.J., Ruberu, D.K., Wickremasinghe, A.R., Smit, L.A.M., van derHoek, W., 2002. Effects of occupational exposure to organophosphate pesticides on nerve and neuromuscular function. *J. Occup. Environ. Med.* 44, 352–357. <https://doi.org/10.1097/00043764-200204000-00016>
- Pilinskaia, M.A., 1982. [Cytogenetic effect of the pesticide pirimor in a lymphocyte culture of human peripheral blood in vivo and in vitro]. *Tsitol. Genet.* 16, 38–42.

## *Références bibliographiques*

- Reif, J.S., Pearce, N., Fraser, J., 1989. Occupational risks for brain cancer: a New Zealand Cancer Registry-based study. *J. Occup. Med. Off. Publ. Ind. Med. Assoc.* 31, 863–867. <https://doi.org/10.1097/00043764-198910000-00015>
- Rupa, D.S., Reddy, P.P., Reddi, O.S., 1991. Reproductive performance in population exposed to pesticides in cotton fields in India. *Environ. Res.* 55, 123–128. [https://doi.org/10.1016/s0013-9351\(05\)80168-9](https://doi.org/10.1016/s0013-9351(05)80168-9)
- Saiyed, H., Dewan, A., Bhatnagar, V., Shenoy, U., Shenoy, R., Rajmohan, H., Patel, K., Kashyap, R., Kulkarni, P., Rajan, B., Lakkad, B., 2003. Effect of endosulfan on male reproductive development. *Environ. Health Perspect.* 111, 1958–1962. <https://doi.org/10.1289/ehp.6271>
- Sams, C., Patel, K., Jones, K., 2010. Biological monitoring for exposure to pirimicarb: Method development and a human oral dosing study. *Toxicol. Lett.* 192, 56–60. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2009.01.018>
- Sanches, S.M., Da Silva, C.H.T.D.P., De Campos, S.X., Vieira, E.M., 2003. PESTICIDAS E SEUS RESPECTIVOS RISCOS ASSOCIADOS À CONTAMINAÇÃO DA ÁGUA. *Pestic. Rev. Ecotoxicologia E Meio Ambiente* 13. <https://doi.org/10.5380/pes.v13i0.3165>
- Sanchez, L.M., Ollier, R.P., Pereira, A.E.S., Fraceto, L.F., Alvarez, V.A., 2020. Pesticide removal from industrial effluents using biopolymeric materials, in: *Biopolymer Membranes and Films*. Elsevier, pp. 359–382. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-818134-8.00015-8>
- Santos, V.M.R. dos, Donnici, C.L., DaCosta, J.B.N., Caixeiro, J.M.R., 2007. Compostos organofosforados pentavalentes: histórico, métodos sintéticos de preparação e aplicações como inseticidas e agentes antitumorais. *Quím. Nova* 30, 159–170. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422007000100028>
- SANTOS, M., Reyes, F., Areas, M., 2008. Piretróides - um avião geral. *Aliment. E Nutr.* 18.
- Sechi, G.P., Agnetti, V., Piredda, M., Canu, M., Deserra, F., Omar, H.A., Rosati, G., 1992. Acute and persistent parkinsonism after use of diquat. *Neurology* 42, 261–263. <https://doi.org/10.1212/wnl.42.1.261>
- Sergievich, A.A., Khoroshikh, P.P., Artemenko, A.F., Zakharenko, A.M., Chaika, V.V., Kodintsev, V.V., Stroeveva, O.A., Lenda, E.G., Tsatsakis, A., Burykina, T.I., Agathokleous, E., Kostoff, R.N., Zlatian, O., Docea, A.O., Golokhvast, K.S., 2020. Behavioral impacts of a mixture of six pesticides on rats. *Sci. Total Environ.* 727, 138491. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.138491>
- Smit, L.A.M., van-Wendel-de-Joode, B.N., Heederik, D., Peiris-John, R.J., van der Hoek, W., 2003. Neurological symptoms among Sri Lankan farmers occupationally exposed to

## *Références bibliographiques*

- acetylcholinesterase-inhibiting insecticides. *Am. J. Ind. Med.* 44, 254–264. <https://doi.org/10.1002/ajim.10271>
- Soloneski, S., Larramendy, M., 2022. Pesticides Updates on Toxicity, Efficacy and Risk Assessment -Preface. p. XII–XIII.
- Soloneski, S., Larramendy, M., 2012. Genetic Toxicological Profile of Carbofuran and Pirimicarb Carbamic Insecticides. <https://doi.org/10.5772/30137>
- Soloneski, S., Larramendy, M.L., 2010. Sister chromatid exchanges and chromosomal aberrations in Chinese hamster ovary (CHO-K1) cells treated with the insecticide pirimicarb. *J. Hazard. Mater.* 174, 410–415. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2009.09.068>
- Srivastava, A.K., Kesavachandran, C., 2019. Health Effects of Pesticides. CRC Press, London. <https://doi.org/10.1201/9780429058219>
- Steckler, T., Holsboer, F., Reul, J.M., 1999. Glucocorticoids and depression. *Baillieres Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 13, 597–614. <https://doi.org/10.1053/beem.1999.0046>
- Sultatos, L.G., 1994. Mammalian toxicology of organophosphorus pesticides. *J. Toxicol. Environ. Health* 43, 271–289. <https://doi.org/10.1080/15287399409531921>
- Tano, Tano, J., Zacharia, Tano, J., 2011. Identity, Physical and Chemical Properties of Pesticides, in: *Pesticides in the Modern World - Trends in Pesticides Analysis*. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/17513>
- Ündeger, Ü., Basaran, N., 2005. Effects of pesticides on human peripheral lymphocytes *in vitro*: induction of DNA damage. *Archives in Toxicology* 79, 169-176.
- Urkude, R., Dhurvey, V., Kochhar, S., 2019. 15 - Pesticide Residues in Beverages, in: Grumezescu, A.M., Holban, A.M. (Eds.), *Quality Control in the Beverage Industry*. Academic Press, pp. 529–560. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-816681-9.00015-1>
- USEPA (Us Environmental Protection Agency). 2007. Assessing health risks from pesticides. Details available at [www.epa.gov/opp00001/factsheets/riskassess.htm](http://www.epa.gov/opp00001/factsheets/riskassess.htm)
- USEPA (US Environmental Protection Agency). 1987b. *Health Advisory Draft Report: carbaryl*. Washington, DC: Office of Drinking Water.
- Uslu, Z.S.A., 2021. Recent advancements in behavioral testing in rodents. *MethodsX* 8, 101536. <https://doi.org/10.1016/j.mex.2021.101536>



## *Références bibliographiques*

- Vera Candiotti, J., Natale, G.S., Soloneski, S., Ronco, A.E., Larramendy, M.L., 2010a. Sublethal and lethal effects on *Rhinella arenarum* (Anura, Bufonidae) tadpoles exerted by the pirimicarb-containing technical formulation insecticide Aficida. *Chemosphere* 78, 249-255.
- Vera Candiotti, J., Soloneski, S., Larramendy, M.L., 2010b. Genotoxic and cytotoxic effects of the formulated insecticide aficida on *Cnesterodon decemmaculatus* (Jenyns, 1842) (Pisces: Poeciliidae). *Mutation Research* 703, 180-186.
- Vial, T., Nicolas, B., Descotes, J., 1996. Clinical immunotoxicity of pesticides. *J. Toxicol. Environ. Health.* 48, 215-29.
- Voccia, I., Blakley, B., Brousseau, P., Fournier, M., 1999. Immunotoxicity of pesticides: a review. *Toxicol. Ind. Health.* 15, 119-1132.
- Weis, G. C. C., de Oliveira Alves, A., Assmann, C. E., Bonadiman, B. D. S. R., Costabeber, I. H. (2019). Pesticides: classifications, exposure and risks to human health. *Archives in Biosciences & Health*, 1(1), 29-44.
- WHO-FAO, 2004. Pesticides residues in food-2004. FAO Plant Production and Protectionpaper World Health Organization and Food and Agriculture Organization of theUnited Nations, Rome, pp. 154-161.
- WHO-FAO, 2004. Pesticides residues in food-2004. FAO Plant Production and Protection paper World Health Organization and Food and Agriculture Organization of the United Nations, Rome, pp. 154-161.
- WHO-FAO, 2009. Pesticides residues in food-2009. FAO Plant Production and Protectionpaper World Health Organization and Food and Agriculture Organization of theUnited Nations, Rome, pp. 1-426.
- WHO-FAO, 2009. Pesticides residues in food-2009. FAO Plant Production and Protection paper World Health Organization and Food and Agriculture Organization of the United Nations, Rome, pp. 1-426.
- Wildgoose, J., Howard, C.A., Richardson, C.R., Randall, V., 1987. Pirimicarb: A cytogenetic study in human lymphocytes *in vitro*. Central Toxicology Laboratory. Report No. CTL/P/1655, GLP, Unpublished.
- World Health Organization . Public Health Impact of Pesticides Used in Agriculture. World Health Organization; Geneva, Switzerland: 1990.
- Worthing, C.R., Hance, R.J. (Eds.), 1991. The Pesticide Manual. The British Crop Protection Council, Farnham.
- www.inchem.org. s. d. « INCHEM ». Consulté 24 mai 2024 (<https://www.inchem.org/#/>).



## *Références bibliographiques*

- WHO, 1986. Carbamate Pesticides: A General Introduction. World Health Organization.
- Wingren, G., Axelson, O., 1992. Cluster of brain cancers spuriously suggesting occupational risk among glassworkers. *Scand. J. Work. Environ. Health* 18, 85–89. <https://doi.org/10.5271/sjweh.1597>
- Worthing, C.R., Hance, R.J., 1991. *The Pesticide manual: a world compendium*, 9th ed. ed. British Crop Protection Council, Farnham, Surrey, UK.
- www.inchem.org, n.d. INCHEM [WWW Document]. URL <https://www.inchem.org/#/> (accessed 5.24.24).
- <[www.health.qld.gov.au/ph/documents/ehu/4174.pdf](http://www.health.qld.gov.au/ph/documents/ehu/4174.pdf)>, last accessed on 3 March 2011
- Yadav, I., Devi, N., 2017. Pesticides Classification and Its Impact on Human and Environment. pp. 140–158.
- Yemaneberhan, H., Bekele, Z., Venn, A., Lewis, S., Parry, E., Britton, J., 1997. Prevalence of wheeze and asthma and relation to atopy in urban and rural Ethiopia. *Lancet Lond. Engl.* 350, 85–90. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(97\)01151-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(97)01151-3)
- Zhao, M., Chen, F.C., Zhang, Q., Gan, J., Liu, W., 2010. Integrative assessment of enantio selectivity in endocrine disruption and immunotoxicity of synthetic pyrethroids. *Environ. Pollut.* 158, 1968–1973.