



République Algérienne Démocratique et Populaire



Ministère de l'Enseignement Supérieure et de Recherche Scientifique

Université Abbes Laghrour Khenchela

Faculté : Science de la Nature et de la Vie

Département : Biologie Moléculaire et Cellulaire

Spécialité : Génétique

Mémoire

En vue de l'obtention du diplôme de Master

Thème : Exposition résidentielle aux pesticides et cancers : étude méta-analyse

Présenté par

Sabeg Meriem et Ouanassi Khaoula

Soutenu le : 15 - 09 -2020 à 13H

Devant le jury composé de :

Président: Dr.Elafri Ali

MCB Université Khenchela

Encadreur: Dr.Yahia Massinissa

MCB Université Khenchela

Examinatrice: Dr.Ferroudj Sana

MCB Université Khenchela

Examineur: Dr.Mellakhssou Mouhamed Akram MAB Université Batna 2

Année Universitaire 2019-2020

Les faux faits sont très préjudiciables aux progrès de la science, car ils durent souvent longtemps ; mais les idées fausses, si elles sont étayées par des preuves, font peu de dégâts, car chacun prend un plaisir salutaire à prouver leur fausseté.

Charles Darwin

Biologiste, Naturaliste, Scientifique

1809 - 1882

Remerciement

Après la finition de ce travail nous tenons à présenter nos sincères remerciements à DIEU le tout puissant de nous avoir donné la santé et la volonté d'entamer et de terminer ce manuscrit.

*Nous tenons à exprimer nos profonde gratitude et nos vifs remerciements notre encadreur : **Mr. Massinissa Yahia** pour la confiance qu'il nous a accordée, ses encouragements, on le remercie pour la qualité de son encadrement exceptionnel, pour sa patience, et ses précieux conseils, nous avons eu l'honneur d'être parmi vos étudiantes et de bénéficier de votre riche enseignement. Vos qualités pédagogiques et humaines sont pour nous un modèle. Votre gentillesse, et votre disponibilité permanente ont toujours suscité notre admiration. Veuillez bien monsieur recevoir nos remerciement pour le grand honneur que vous nous avez fait d'accepter l'encadrement de ce travail.*

On remercie aussi Directeur d'études pédagogique pour s'être toujours soucié du bon déroulement de notre manuscrit.

Nos vifs remerciements vont également aux membres du jury pour l'intérêt qu'ils ont porté à notre travail en acceptant de l'évaluer et de l'enrichir par leurs propositions.

On remercie aussi les profs de université science de la nature et de la vie Abbes Laghrour Khenchela on général et particulièrement notre prof de la spécialité.

Nous souhaitons à tous nos collègues une bonne continuation vers la réussite.

Pour finir, nous tenons à remercier nos parents qui nous ont soutenus et toute personne qui a contribué à la concrétisation de ce modeste travail dont nous sommes vraiment fiers.

Dédicaces

A mon prince papa Sabeg Ali qu'il appelle toujours Allah dans le doua pour notre besoin.

A ma belle maman Naziha Bougandoura qu'elle a le paradis au-dessous de vos pieds.

A ma chère seule seour Romaissa qui me donne le courage et l'aide.

A mon cher seul frère Ahmed qui suivi l'avancement de mon recherche.

A mon chat, la lumière de ma chambre qui m'a accompagné dans tous les instants.

A ma grande famille chacun a son propre nom.

Aux enfants de la famille Nardjasse, Amira, Djouhaina, Lina, Anasse, Abd errahim, Radhwan.

A ma cousine Ismahane Sabeg de tes ideales sentiments qui tu les partages avec moi tu es mon brat droit.

A mon binome khaoula qui a travaillé avec moi tout son cœur et qu'est restée éveillée toute la nuit pour le succée de notre travaille.

A mes chers collègues Safa, Mounia, Linda, Lamia, Nour elhouda.

Meriem

Dédicaces

A mon très cher père : Nacer Rien au monde ne vaut tes efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être, je te remercie pour ta patience sans fin et ton encouragement je ferai toujours de mon mieux pour rester ta fierté et ne jamais te décevoir. Que Dieu le tout puissant te préserve, t'accorde santé, quiétude de l'esprit et te protège de tout mal.

A ma très chère mère Fatiha Affable, honorable, aimable : Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études. Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.

A mes adorables frères Cherif et Abed el hamid et mes sœur Mouna, Ilham, Maroua, Youssera, la prunelle de mes yeux.

«A Mon grand-père Ibrahim et ma grande mère hada Messouda. Et mes oncles Farid .Rachid. Mahmoud. Haroune, Abed el malek, Ahmed, Ibrahim et Messoud. Et ma tante Mebarka

Aussi mes oncles Abed el azize amehamed. Hicham. Et Morade et mes tantes Souhila .Saloua. Bariza

Et mes neuves Djnan et Mondir. Et beau-frère Kamal boulabed

Et toute la famille ouanassi et kabrine.

A mes amies Meriam. Sammah, Nedjma, Amel, Miriama Et wissem.

A mon binôme et amies proches Meriem

Khaoula

Table des matières

A. Dédicace	
B. Remerciement	
C. Table des matières	
D. Liste des abréviations	
E. Liste des tableaux	
F. Liste des Figures	
G. Résumé	
Introduction	1
I. Généralité sur le cancer	3
I.1 Histoire du cancer	3
I.2 Epidémiologie du cancer	4
I.3 Classification des cancers	5
I.4 Les facteurs de risque des cancers	5
I.4.1 Facteurs majeurs qui influencent les risques de cancer	7
I.4.1.1 Dommages de fond	7
I.4.1.2 Régime	8
I.4.1.3 Infection chronique, inflammation et cancer	8
I.4.2 Facteurs moins importants qui influencent les risques de cancer	6
I.4.2.1 Occupation au lieu exposé aux pesticides	8
I.4.2.2 Exposition au soleil	8
I.4.2.3 Interventions médicales	8
I.4.2.4 La pollution	8
I.4.2.5 Facteurs héréditaires	9
I.4.2.6 Effet épigénétique dans la cancérogénèse	10
I.5 Génétique du cancer	11
I.5.1 Cycle cellulaire du cancer	11
I.6 Traitement	14
I.6.1 Thérapie génique	14
I.6.2 Immunothérapie	15
I.6.3 Chirurgie	16
I.6.4 Chimiothérapie	16
II. Généralité sur les pesticides	17
II.1 2. Historique	17
II.2 Les différentes formes des pesticides	19
II.3 Classification des pesticides	19
II.3.1 Premier système de classification	19

II.3.2	Deuxième système de classification	20
II.4	Conception des pesticides	22
II.5	Utilisation des pesticides	22
II.5.1	En Algérie :	22
II.6	Intérêt de l'utilisation des pesticides	23
II.7	Effets toxiques des pesticides.....	24
II.7.1	Effets, sur la santé humaine	24
II.7.1.1	Cancérogenèse.....	28
II.7.1.2	Effets sur la reproduction	28
II.7.1.3	Perturbation du système endocrinien	28
II.7.1.4	Effets sur le système immunitaire	28
II.8	Impact environnemental : éco-toxicologie.....	25
II.8.1	Effets nocifs sur la microflore du sol.....	25
II.8.2	Effets nocifs sur les mammifères.....	25
II.8.3	Effets nocifs sur les faunes aquatiques.....	25
III.	Matériel et méthode résultats et discussion	29
III.1	Critères de jugement.....	31
III.2	Extraction des données	31
III.2.1	Données binaires.....	31
III.2.2	Organisation des données	31
III.3	Etudes statistiques	34
III.3.1	Logiciel utilisé.....	34
III.3.2	Critères de jugement, types de données utilisées et calculées	Erreur ! Signet non défini.
III.4	Résultats et Discussion	34
III.4.1	Effets de l'exposition aux pesticides sur le cancer du sein	35
III.4.2	Effets de l'exposition aux pesticides sur les cancers chez les enfants	36
III.4.3	Effets de l'exposition aux pesticides sur le cancer de non hodgkin's lymphoma	38
III.4.4	Effets de l'exposition aux pesticides sur le cancer de prostate.....	39
III.4.5	Effets de l'exposition aux pesticides sur le cancer de pancréas.....	42
III.4.6	Effets de l'exposition aux pesticides sur le cancer de cerveau	41
III.4.7	Effets de l'exposition aux pesticides sur le cancer du mélanoma.....	42
III.4.8	Effets de l'exposition aux pesticides sur le cancer de la vessie.....	43
III.4.9	Effets de l'exposition aux pesticides sur le cancer de la colorectale	44
III.4.10	Effets de l'exposition aux pesticides sur les différents types des cancers.....	45
III.5	Solutions suggérées pour éviter l'exposition aux pesticides.....	46
IV.	Conclusion.....	48

Liste des Abréviations

ADN : Acide désoxyribo nucléique

X : rayonnement électromagnétique

UV : Ultraviolet

DDT : Dichloro diphényl trichloroéthane

DDE : Dichloro diphényl dichloro éthylène

CpG : Cytosine Phosphate Guanine

ARNm : Acide ribonucléique messenger

TP53 : Tumor protein53

mm³ : Millimetre cube

cm : Centimètre

USD : Dollar des Etats-Unis

OMS : Organisation mondiale de la santé

SNDL : Système national de documentation en ling

IMRD : Introduction, méthodes, résultats et discussion

RevMan : logiciel review manager

RR : Risque relatif

OR : Odds ratio

I² : Indicateur alternative au test

IC : intervalle de confiance

PPE : Pesticides perturbateurs endocriniens

Liste des tableaux

Tableau 1: Principaux groupes de pesticides classés selon leurs cibles	21
Tableau 2: Historique de l'évolution des trois plus grandes classes des pesticides de 1900 à 2000)	25
Tableau 3: Utilisation des Pesticides et principaux rendements de certains pays	28

Liste des Figures

Figure 1: Les proportion des facteurs de risques liés au cancer	8
Figure 2: Représentation schématique de l'expression et de la régulation du gène.....	9
Figure 3: Les mutations sur les oncogènes et les gènes suppresseurs de tumeurs et leurs effets sur la cancérogenèse	11
Figure 4: Capillaire soumis à une stimulation angiogénique	13
Figure 5: Un modèle possible du processus métastatique appliqué au cas des tumeurs solides.....	14
Figure 6: les stratégies de thérapies géniques [Crédric Hermans et al., 2017].....	15
Figure 7: Quantités des pesticides importés en Algérie en tonne de 1975 à 2007. (Moussaoui et al, 2001)	Erreur ! Signet non défini.
Figure 8: Schéma présentatif des critères inclus et exclus dans la méta- analyse de notre étude.	30
Figure 9 : Tableau excel représentant les données extraites sur le cancer du sein.....	32
Figure 10 : Tableau excel représentant les données extraites sur les cancers des enfants,cancer non hodgkin's lymphoma et cancer de prostate.....	32
Figure 11 : Tableau excel représentant les données extraites sur le cancer pancréas, cancer de cerveau, cancer du mélanoma, cancer de la vessie et le cancer de la colorectale.....	33
Figure 12 : Tableau excel représentant les données extraites sur les les différents types des cancers	33
Figure 13: Images présentatives du logiciel Review Manager 5.3.....	35
Figure 14: Forest plot pour l'effet de l'exposition aux pesticides sur le cancer de sein.....	35
Figure 15: Forest plot pour l'effet de l'exposition aux pesticides sur les cancers des enfants	36
Figure 16: Forest plot pour l'effet de l'exposition aux pesticides sur le cancer de non hodgkin's lymphoma.....	38
Figure 17: Forest plot pour l'effet de l'exposition aux pesticides sur le cancer de prostate.....	39
Figure 18: Forest plot pour l'effet de l'exposition aux pesticides sur le cancer de pancréas.....	40
Figure 19: Forest plot pour l'effet de l'exposition aux pesticides sur le cancer du cerveau.....	41
Figure 20: Forest plot pour l'effet de l'exposition aux pesticides sur le cancer du mélanoma.....	42

Figure 21: Forest plot pour l'effet de l'exposition aux pesticides sur le cancer de la vessie.....	43
Figure 22: Forest plot pour l'effet de l'exposition aux pesticides sur le cancer de colorectale.	44
Figure 23: Forest plot pour l'effet de l'exposition aux pesticides sur les différents types des cancers.....	45
Figure 24: Forest plot pour l'effet de l'exposition aux pesticides sur le cancer du sein.....	59
Figure 25: Forest plot pour l'effet de l'exposition aux pesticides sur les cancers des enfants	60
Figure 26: Forest plot pour l'effet de l'exposition aux pesticides sur le cancer de non hodgkin's lymphoma.....	60
Figure 27: Forest plot pour l'effets de l'exposition aux pesticides sur le cancer de prostate.	61
Figure 28: Forest plot pour l'effet de l'exposition aux pesticides sur le cancer de pancréas.....	61
Figure 30: Forest plot pour l'effet de l'exposition aux pesticides sur le cancer de cerveau.	62
Figure 31: Forest plot pour l'effet de l'exposition aux pesticides sur le cancer de mélanoma.....	62
Figure 32: Forest plot pour l'effet de l'exposition aux pesticides sur le cancer de la vessie.....	63
Figure 33: Forest plot pour l'effet de l'exposition aux pesticides sur le cancer de colorectale.	63
Figure 34: Forest plot pour l'effet de l'exposition aux pesticides sur les différents types des cancers.....	64

Résumé

Le cancer est une maladie résultante d'altérations génétiques se produisant au niveau des cellules de multiples organes dans le corps humain. Plusieurs agents sont à l'origine de différents types de cancer, parmi lesquels les cancérogènes chimiques issues de l'utilisation des pesticides. Dans ce mémoire et grâce à la méthode méta-analyse, nous sommes parvenus à étudier et démontrer la relation entre l'utilisation des pesticides et le développement du cancer. Pour ce faire, nous avons utilisé le logiciel RevMan 5.3. Les résultats statistiques de notre étude indiquent une association réelle entre l'exposition aux pesticides et les cancers d'enfants (RR= 6,55 ; IC = [6,39-6,71] ; $p < 0,00001$), de sein (RR= 1,10 ; IC = [1,08-1,13] ; $p < 0,00001$), de prostate (RR= 0,78 ; IC = [0,75-0,82] ; $p < 0,00001$), du pancréas (RR= 1,11 ; IC = [1,07-1,16] ; $p < 0,00001$). De plus, une association réelle et significative existe entre l'exposition aux pesticides et l'apparition de cancer du cerveau (RR= 0,97 ; IC = [0,96-0,99] ; $p < 0,00001$), du mélanome (RR= 0,92 ; IC = [0,88-0,97] ; $p < 0,003$), du colon (RR= 1,70 ; IC = [1,47-1,96] ; $p < 0,00001$), du lymphome non hodgkinien (RR= 0,87 ; IC = [0,84-0,89] ; $p < 0,00001$), et différents autres types de cancer. Ce qui n'est pas le cas pour le cancer de la vessie pour lequel aucune relation avec l'utilisation des pesticides n'a été trouvée ($P=0,15$).

Mots clés : Cancer, pesticide, méta-analyse.

Abstract:

Cancer is a disease resulting from genetic alterations occurring in cells of multiple organs in the human body. Several agents are responsible for different types of cancer, including chemical carcinogens that occur while the exposition to pesticides. In this study, we used the meta-analysis method. Our findings demonstrate that have succeeded in studying and demonstrating the relationship between the use of pesticides and the development of cancer. To do this, we used RevMan 5.3 software. The statistic results of our study indicate a real association between exposure to pesticides and childhood cancer (RR = 6.55; CI = [6.39-6.71]; $p < 0.00001$), breast cancer (RR = 1.10; CI = [1.08-1.13]; $p < 0.00001$), prostate (RR = 0.78; CI = [0.75-0.82]; $p < 0, 00001$) and pancreas carcinomas (RR = 1.11; CI = [1.07-1.16]; $p < 0.00001$). In addition, a real and significant association exists between exposure to pesticides and the appearance of brain cancer (RR = 0.97; CI = [0.96-0.99]; $p < 0.00001$), melanoma (RR = 0.92; CI = [0.88-0.97]; $p < 0.003$), colon (RR = 1.70; CI = [1.47-1.96]; $p < 0, 00001$), non-Hodgkin lymphoma (RR = 0.87; CI = [0.84-0.89]; $p < 0.00001$), and various other types of cancer. This is not the case for bladder cancer for which no significant correlation with the use of pesticides was found ($P = 0.15$).

Keywords : cancer, pesticide, meta-analysis.

Introduction

Introduction

Au cours de ces dernières années, la recherche sur les causes du cancer est toujours en cours, Elle a suscité un grand intérêt parmi les oncologues en raison de l'augmentation continue des tous l'incidence.

Un cancer correspond à une prolifération incontrôlée de cellules au sein de l'organisme. Cette prolifération conduit à la formation d'une masse nommée tumeur. La tumeur va peu à peu envahir l'organe dans lequel elle est née, altérant son fonctionnement. Des cellules peuvent en outre s'échapper de cette masse, diffuser dans l'organisme et conduire à la formation de tumeurs secondaires. On parle alors de métastases.

Les cancers peuvent être causes par différents facteurs, parmi ces facteurs l'exposition aux pesticides. Le terme "pesticides" est une appellation générique couvrant toutes les substances ou produits qui éliminent les organismes nuisibles, qu'ils soient utilisés dans le secteur agricole ou dans d'autres applications. La substance ou le microorganisme qui détruit ou empêche les organismes nuisibles de s'installer sur les végétaux, parties de végétaux ou produits végétaux est dénommée substance active (anciennement dénommée matière active), à laquelle sont associés dans la préparation un certain nombre de «formulants» (mouillants, solvants, anti-mousses, ...) qui la rendent utilisable par l'agriculteur [Merhi Maysaloun. 2008].

L'association entre cancers et pesticides et risque de cancer est une question difficile à documenter compte tenu des nombreux produits utilisés et de leur évolution en fonction de la période d'utilisation et des types de cultures ainsi que leur voie de dégradation [Maamri Abdellatif.2016]. Des nombreux pesticides sont cancérigènes (par exemple, les organochlorés) tandis que d'autres (notamment les organochlorés DDT, lindane) sont des promoteurs de tumeurs. Certains contaminants dans les pesticides commerciaux les formulations peuvent également présenter un risque cancérigène [Sh Zahm et al., 1997] , Donc est ce que vraiment l' exposition résidentielle aux pesticides provoque le cancer ?

Pour étudier cette relation, il faut utiliser la méthode méta-analyse pour arriver à la vérité. La méta-analyse est une analyse qui compile et synthétise les résultats de différentes études en recherche médicale elle est basé sur l'évaluation de l'effet d'un produit utilisé sur des populations comparables, en combinant les résultats de multiples études. Cette technique permet d'augmenter la puissance statistique pour tester certaines hypothèses.

Ce mémoire est structurée de cette manière : une introduction générale au sujet contient l'objectif et la problématique de l'étude, puis deux parties, une partie de recherche bibliographique généralité sur le cancer et le pesticide et une partie dans laquelle un protocole a été créé pour répondre à notre

problématique. Analyser les articles traitant du sujet, extraire des données et des études statistiques, puis les coordonner exprimer et discuter des résultats, puis donnez une conclusion sur les résultats obtenus.

Notre objectif en choisissant ce thème est le grand intérêt porté par les résidents de l'endroit où nous vivons des plantes d'intérieur décoratives, l'élevage d'animaux domestiques et le repos dans des espaces verts. Sans oublier notre pays, l'Algérie qui est un pays essentiellement agricole et la situation géographique de l'Algérie la rend vulnérable à la migration des animaux comme les insectes, et tout cela nécessite une consommation importante de pesticides, ce qui rend sa population vulnérable aux effets des pesticides.

Partie I

Recherche

Bibliographique

Chapitre I :

Généralité sur le cancer

I. Généralité sur le cancer

Les cancers se développent à partir de cellules anormales qui se multiplient de manière incontrôlée au détriment de l'organisme. La mutation de certains gènes est à l'origine de leur apparition.

Généralement le cancer est dû à des altérations génétiques qui perturbent l'équilibre entre la stimulation et l'inhibition de la prolifération cellulaire. Le cancer est une maladie résultante d'altérations de l'ADN cellulaire, survenant dans 90% des cas dans les cellules somatiques **[Bouzaharnée Deffar., 2016]**.

Il provient du fait que certaines de nos propres cellules ont perdu la capacité de contrôler leur prolifération et ont réussi à échapper aux mécanismes de surveillance qui, dans ces circonstances, les conduiraient normalement à la mort. Les cellules cancéreuses ne cessent de se diviser ; devenues immortelles et insensibles aux signaux venus de l'extérieur, elles se multiplient à l'infini, essaient et finissent par envahir l'organisme entier **[Jean de Gunzburg. 2000]**.

Le développement du cancer peut être initié par des agents environnementaux (des cancérogènes chimiques, des rayonnements, des virus) ou des facteurs génétiques héréditaires (mutations germinales).

I.1 Histoire du cancer

HIPPOCRATE DE COS, médecin grec des V et IV siècles avant JC est connu comme étant le père de la médecine, mais ce n'est pas le premier à décrire le cancer. En Égypte antique, le papyrus Ebers (1 500 ans avant JC) décrit déjà cette maladie. Quelques dizaines d'années avant Hippocrate, Hérodote décrit la tumeur du sein de la femme de Darius Ier, Roi de l'empire Perse. Mais c'est bien Hippocrate qui donne son nom au cancer. Le mot karkinos qui signifie crabe en grec, désigne pour Hippocrate le crabe dévorant les tissus, et conduisant de manière inéluctable à la mort.

Il faut cependant attendre la fin du XIX siècle pour que la technologie permette d'avoir plus que des descriptions et des théories. En 1585, Ambroise Paré, dans son traité des tumeurs contre nature décrit la tumeur du sein d'une dame d'honneur de la reine Catherine de Médicis.

En 1693, Houppeville écrit un traité sur la guérison du cancer du sein. Il y présente La théorie infectieuse qui défend la contagiosité du cancer.

Les premières révolutions scientifiques apparaissent à la fin du XIX siècle avec les travaux de Louis Pasteur permettant le développement de l'asepsie fortement promue par Eugène Koeberlé. La découverte des rayons X par Röntgen (1895) permet également un meilleur contrôle des conditions d'interventions chirurgicales. En découle une amélioration de la survie postopératoire. En 1914, Theodor Boveri met en évidence l'importance des mutations chromosomiques dans le cancer. Dès le milieu du XX siècle, les découvertes de la transmission de l'information cellulaire par l'ADN, et le décodage du code génétique ont posé les jalons des recherches actuelles sur le génome humain [Maxime Ulysse G.2013].

I.2 Epidémiologie du cancer

On estime que le fardeau mondial du cancer a aujourd'hui atteint 18,1 millions de nouveaux cas et 9,6 millions de décès en 2018. Un homme sur cinq et une femme sur six dans le monde développeront un cancer au cours de leur vie et un homme sur huit et une femme sur 11 meurent de cette maladie. A l'échelle mondiale, le nombre total de personnes vivant avec un cancer dans les cinq ans suivant le diagnostic appelé prévalence à cinq ans est estimé à 43,8 millions Dernières données mondiales sur le cancer [Albert Thomas.2018].

En l'Algérie, La 1ère étude épidémiologique relative au cancer vient de révéler ses résultats. Cette étude, basée sur les données des registres du cancer depuis 2014 et ayant ciblé une population de plus de 20 millions d'habitants, soit 52% de couverture a révélé que le pays enregistrait 41 870 nouveaux cas de cancer par an dont 25 122 chez la femme et 16 748 chez l'homme. Une prédominance du cancer du sein est constatée chez la femme, tandis que le cancer broncho-pulmonaire prévaut chez les hommes. L'étude a également révélé que les projections à 2025 donnaient une augmentation du nombre des cas pouvant atteindre 70 556 nouveaux cas par an. Cette étude socle du plan anticancéreux à l'horizon 2019 et qui a servi comme argument au ministre algérien de la santé pour demander l'accélération de l'informatisation de tous les services anticancéreux afin de planifier les stratégies adéquates de lutte sur des bases scientifiques [Abdelmalek Boudiaf. 2014].

I.3 Classification des cancers

Il existe plus de 100 différents types de cancer. La maladie peut toucher presque n'importe quel organe du corps. On distingue 6 principales catégories de cancers

- **carcinomes** sont les tumeurs qui prennent naissance dans le revêtement extérieur ou intérieur des organes internes (appelé *tissu épithélial*) et sur la surface extérieure du corps ;
 - **leucémies** sont les cancers des éléments constituants du sang ;
 - **lymphomes** sont les tumeurs qui se forment dans le système lymphatique ;
 - **mélanomes** sont les cancers qui commencent dans les cellules qui donnent la pigmentation à la peau ;
 - **sarcomes** sont les tumeurs qui prennent naissance dans le tissu conjonctif, comme les muscles, les os et le cartilage
 - **types mixtes de cancers** possédant les caractéristiques de plus d'une catégorie de cancer.
- (1)

D'un point de vue fonctionnel on reconnaît aux cellules cancéreuses des propriétés communes qui les différencient des cellules normales :

- 1- indépendance vis à vis des signaux de prolifération provenant de l'environnement.
- 2- insensibilité aux signaux antiprolifératifs.
- 3- Résistance à l'apoptose.
- 4- Prolifération illimitée (perte de la sénescence).
- 5- Capacité à induire l'angiogénèse.
- 6- Capacité d'invasion tissulaire et diffusion métastatique. [V Costes., 2004].

I.4 Les facteurs de risque des cancers

La transformation d'une cellule normale en une cellule cancéreuse peut être induite par de nombreux facteurs liés aux modes de vie, à l'environnement ou encore à notre patrimoine génétique.

I.4.1 Facteurs majeurs qui influencent les risques de cancer :

I.4.1.1 Dommages de fond

Les études biochimiques de la cancérogenèse ont indiqué un rôle important des dommages oxydatifs métaboliques à l'ADN qui est équilibré par des processus élaborés de défense et de réparation. Le taux de division cellulaire, qui est influencé par les hormones, la croissance, la destruction des cellules et l'inflammation est également essentiel car il détermine la probabilité de convertir les lésions de l'ADN en mutations [Bruce N Ames et al., 1998].

I.4.1.2 Régime

Les facteurs qui augmentent le risque de cancers de façon avérée concernent en particulier la consommation de boissons alcoolisées (et est également synergique avec le tabagisme) [Marisol Touraine et al., 2014], fait de la lutte contre les cancers liés au tabac une de ses priorités en lançant le programme national de réduction du tabagisme qui utilisera tous les leviers reconnus efficaces au niveau international dans une politique globale et ambitieuse de réduction du tabagisme. Le surpoids et l'obésité [Raphaëlle Ancellin et al., 2013], l'excès de viandes rouges ou de charcuteries, Les fruits et légumes [Y A Vano et al., 2009], le sel et aliments salés [R Ancellin et al., 2014], [R Ancellin et al., 2010].

I.4.1.3 Infection chronique, inflammation et cancer

Les globules blancs et autres cellules phagocytaires du système immunitaire combattent les bactéries, les parasites et les cellules infectées par des virus en les détruisant avec des agents oxydants mutagènes puissants. Ces oxydants protègent l'homme de la mort immédiate d'une infection, mais provoquent également des dommages oxydatifs à l'ADN, une mutation et une destruction chronique des cellules avec division cellulaire compensatoire, contribuant ainsi au processus cancérigène.

I.4.2 Facteurs moins importants qui influencent les risques de cancer

I.4.2.1 Occupation au lieu exposé aux pesticides

Les expositions aux produits chimiques sur le lieu de travail peuvent être élevées par rapport à d'autres expositions chimiques aux humains, par exemple dans les aliments, l'air ou l'eau [Johannes Guo et al., 2004], [Ann W Hsing et al., 1993].

I.4.2.2 Exposition au soleil

L'exposition au soleil(UV) est la principale cause de cancer. [JF Dore et al., 2007].

I.4.2.3 Interventions médicales

Certains médicaments chimio-thérapeutiques contre le cancer, en particulier les agents alkyles, provoquent des secondes tumeurs malignes.

I.4.2.4 La pollution (La pollution de l'air, Pollution de l'eau, Pollution des sols)

L'exposition aux pesticides dans les populations des zones rurales sans accès à l'eau potables d'eaux de fleuve ou de puits contaminées. De surcroît, les eaux de boisson contenant des résidus de sous-produits chlores comme la chloramine ou l'hypochlorite utilisés pour la désinfection exposent à un risque potentiel de cancer de la vessie.

Le DDT est impliqué dans la survenue de divers néoplasmes : lymphome, leucémie, tumeurs hépatiques, cancers du pancréas.

Le DDT qui se transforme en DDE (1,1-dichloro-2,2-bis (p-chlorophényléthylène) au cours du temps est suspecté conférer un haut risque de cancer du sein.

Les cancers du poumon sont associés à l'inhalation de particules de nickel et d'amiante contenues dans la poussière des mines [A Ly .2007].

I.4.2.5 Facteurs héréditaires

Les facteurs héréditaires contribuent clairement à un certain pourcentage de cancer, en particulier le cancer infantile et le cancer au début de l'âge adulte [N Uhrhammer et al., 2005] Avec les progrès rapides de la biologie moléculaire, les facteurs génétiques seront bientôt compris. Des facteurs autres que l'hérédité jouent le rôle causal dominant pour la plupart des cancers majeurs, comme l'indiquent les grandes différences de taux de cancer entre les pays, l'observation selon laquelle les migrants adoptent des taux de cancer proches de ceux de leurs populations d'accueil et les grands changements temporels des taux de nombreux cancers. [Bruce N Ames et al., 1998].

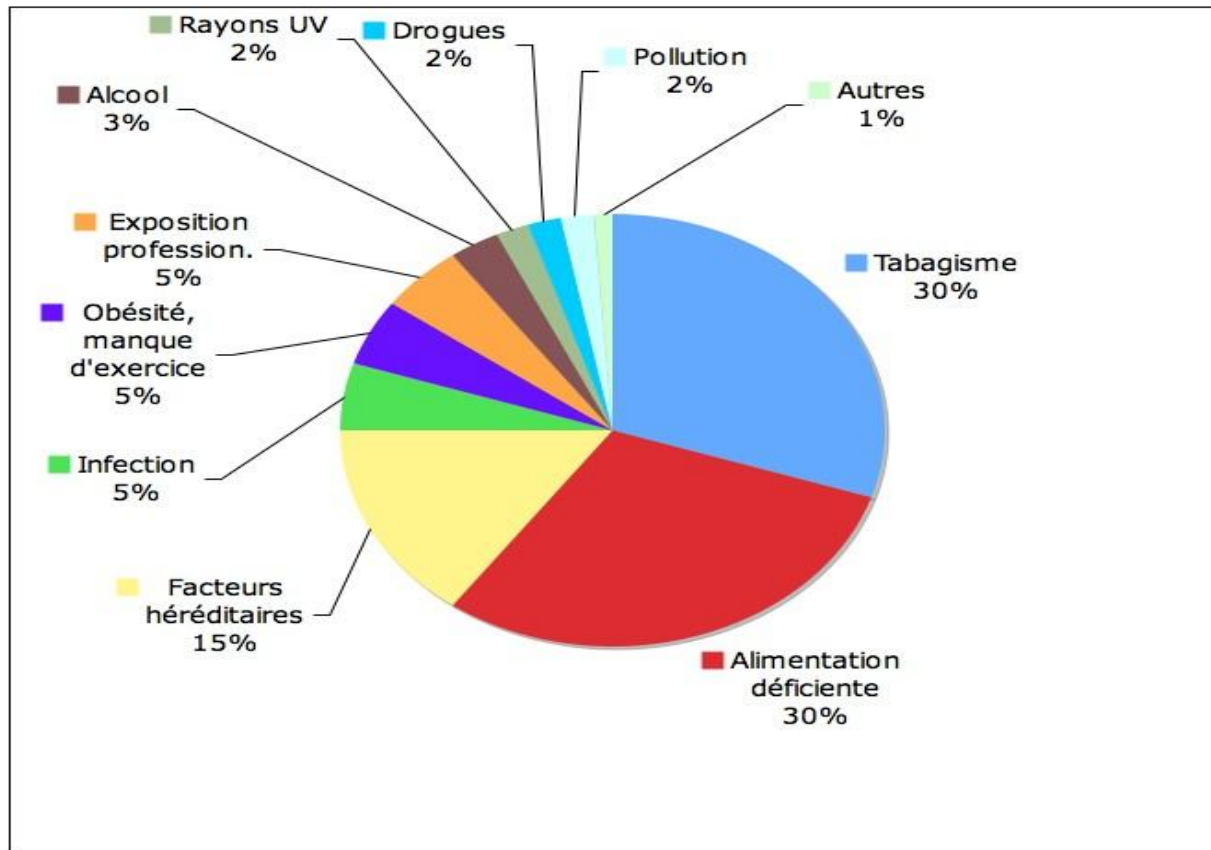


Figure 1: les proportions des facteurs de risques liés au cancer (2)

I.4.2.6 Effet épigénétique dans la cancérogénèse

L'épigénétique est définie comme « l'étude des modifications de l'expression des gènes qui sont transmissibles lors de la mitose et/ou la méiose, mais ne découlent pas de modifications dans la séquence de l'ADN ». Des changements épigénétiques majeurs sont associés à la cancérogénèse, notamment des méthylations aberrantes de l'ADN au niveau de dinucléotides CpG et des modifications post-traductionnelles des extrémités aminotermiales [Sophie Deltour et al., 2005].

En cas de cancer, l'expression de l'ADN méthyl-transférase est souvent élevée de façon significative. L'hypométhylation globale contribue à la malignité par activation directe des oncogènes, alors que l'hyperméthylation associée au cancer met sous silence l'expression des gènes suppresseurs de tumeur et les autres gènes importants fréquemment regroupés sous le terme d'épimutations [V Krutovskikh et al., 2011].

Les marques épigénétiques sont de propriété d'être à la fois, stables et héréditaires au cours des divisions cellulaires, mais aussi modifiables et/ou réversibles en fonction de l'environnement [Y Mennon. 2016].

Ils sont également liés au sexe, les drogues et l'âge [Christelle Le Danteca et al., 2013].

Les informations épigénétiques sont des « indications » pour la cellule. À partir d'elles, la machinerie cellulaire peut allumer ou éteindre tel ou tel type de gène selon le tissu considéré : activation des gènes de muscle dans le muscle, désactivation dans le foie [E Gnansia. 2017].

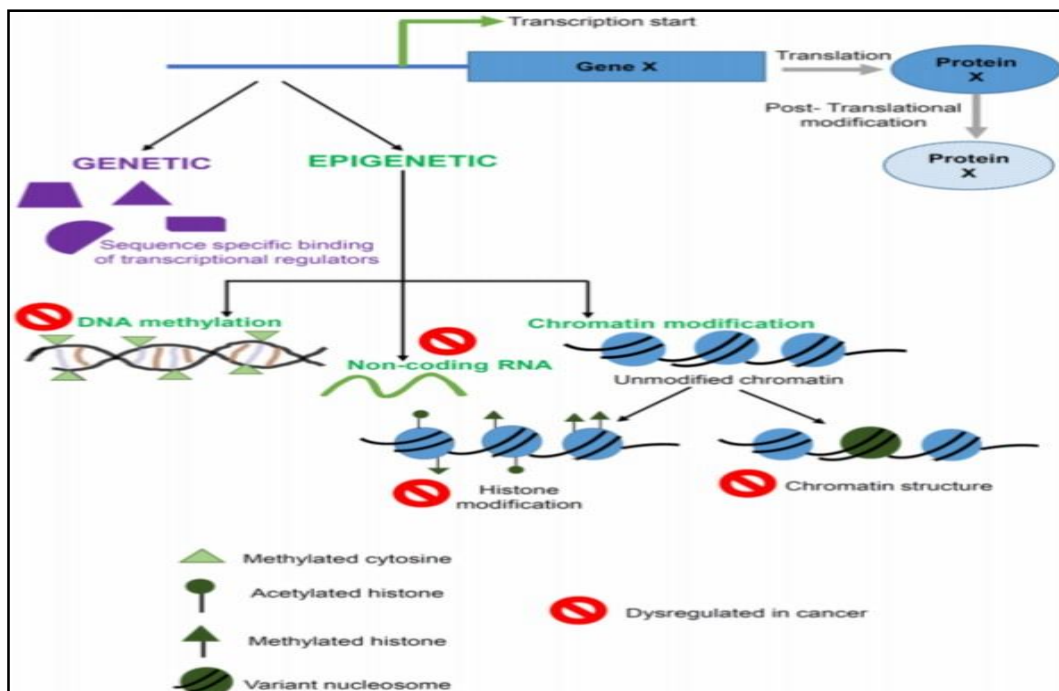


Figure 2: Représentation schématique de l'expression et de la régulation du gène

Dans le cancer, les circuits épigénétiques peuvent déréguler de nombreux niveaux, y compris une altération de l'expression des régulateurs épigénétiques, une mauvaise localisation de ces protéines ou leur structure de chromatine aberrante. Des profils de méthylation de l'ADN modifiés peuvent également entraîner des changements dans l'expression et la fonction des gènes observés dans les tumeurs [Deepa Rajagopalan et al., 2018].

Les gènes suppresseurs de tumeurs (ou anti-oncogènes) sont des freins à la prolifération cellulaire. En temps normal, ils sont activés lors de stress subits par la cellule comme par exemple l'induction oncogénique menant à l'instabilité génétique ou bien des cassures de l'ADN. L'activation de ces gènes a des conséquences diverses : arrêt du cycle, l'entrée en

sénescence ou signalisation, prolifération, différenciation, apoptose. Lors du développement de cancers, les gènes suppresseurs de tumeurs sont inactivés et ils perdent ainsi leurs fonctions de protection de la cellule [**Sandy Courapied.2010**].

Les oncogènes sont des gènes impliqués dans des fonctions cellulaires liées au cycle cellulaire et à la division cellulaire. Alors que l'expression des proto-oncogènes est gouverné e par les signaux que ceux-ci reçoivent, les oncogènes (apparus à la suite de modifications génétiques ou épigénétiques) sont prêts à participer en permanence à la cancérogenèse [**R Monier et al., 2008**].

La conversion proto-oncogène-----oncogène aboutit à un gain de fonction. Cette conversion fait appel à des types de mécanismes : la survenue d'une mutation ponctuelle ou d'une délétion activatrice, l'amplification génique, le réarrangement chromosomique, Intégration virale, Amplification génique, Dérégulation de l'expression et stabilisation d'un ARNm.(3)

Ils sont en fonction facteurs de croissance, contrôle de la croissance, facteurs de transcription, développement et transgène [**Dominique Morello et al., 1989**].

Les mutations au niveau de ces gènes, qui favorisent la progression du cancer, sont donc activatrices des oncogènes et inhibitrices des gènes suppresseurs. Pour que les oncogènes exercent leur effet stimulateur de la progression tumorale il suffit qu'un seul des deux allèles du gène soit muté, l'effet est dominant. En revanche, pour les gènes suppresseurs de tumeurs, l'effet est récessif et les deux copies du gène doivent être mutées pour que les protéines soient inactivées afin de lever le frein qu'elles exercent sur la progression tumorale. Le risque d'inactivation de ces gènes suppresseurs de tumeurs est, par conséquent, d'autant plus grand si une mutation d'un des allèles préexiste au niveau des gènes. [**Hontaas Agathe. 2014**].

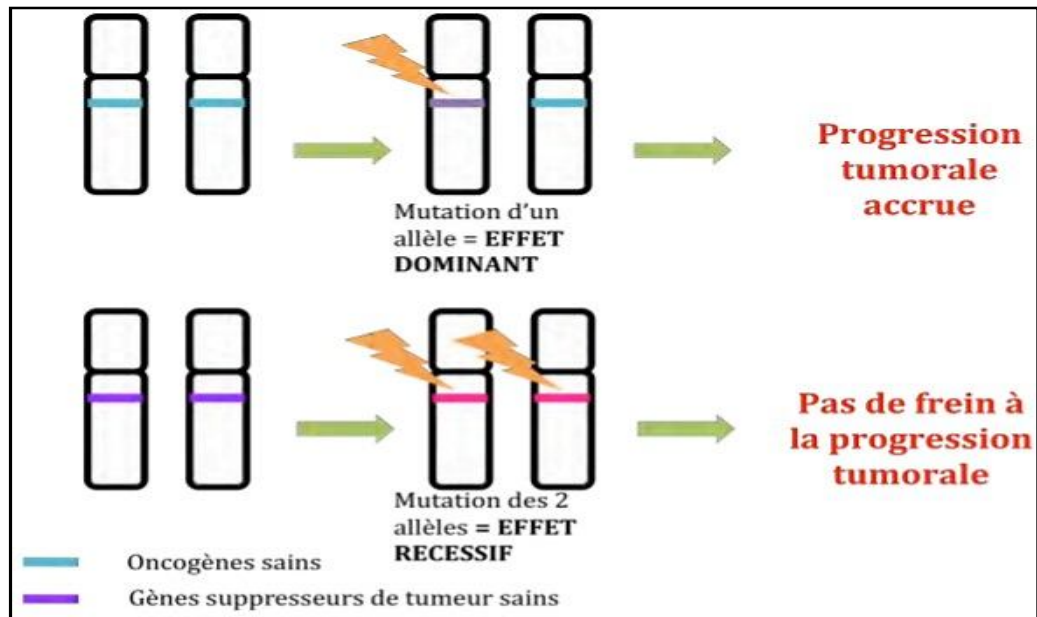


Figure 3: Les mutations sur les oncogènes et les gènes suppresseurs de tumeurs et leurs effets sur la cancérogenèse

Les mutations sont favorables au développement tumoral [Hontaas Agathe, 2014]. Il a été également proposé une classification des gènes impliqués dans l'oncogenèse par rapport à leur fonction :

Les gènes Caretaker protègent le génome contre les dommages et les mutations, Les Caretakers ne régulent pas directement la prolifération cellulaire, mais agissent pour prévenir l'instabilité génomique. Il a été émis l'hypothèse qu'une activité accrue d'un gène Caretakers augmente la stabilité du génome et réduit le risque de cancer, retarde le vieillissement et augmente la durée de vie, tandis que les gènes de gatekeeper induisent la mort cellulaire ou arrêt du cycle cellulaire des cellules qui ont accumulé des dommages. Dans la catégorie des gatekeepers, le gène TP53 est le plus connu [D Van Heemst., 2007].

I.5 Génétique du cancer

I.5.1 Cycle cellulaire du cancer

I.5.1.1 Initiation

L'exposition à un agent génotoxique, c'est-à-dire produisant une lésion de l'ADN. La formation d'un adduit d'ADN n'implique pas nécessairement un effet car celui-ci sous-entend qu'une séquence significative l'ADN (oncogène ou gène suppresseur de cancer) est concernée. Si l'adduit concerne une séquence non-codante d'ADN il n'y aura pas d'effet visible. Si

l'exposition à des concentrations plus élevées d'agents chimiques génotoxique augmente donc le risque de cancer [**Bouland Catherine. 2000**].

I.5.1.2 Promotion

La plupart des agents de promotion stimulent la prolifération, mais souvent de façon temporaire ou réversible. La plupart des promoteurs modifient temporairement l'expression de plusieurs gènes par épigénétique. L'intensité des événements, pendant la promotion, dépend de la dose et ils sont réversibles si l'agent promoteur disparaît. La présence de l'agent promoteur doit donc être chronique ou itérative pendant cette phase. Celle-ci se termine quand un clone de cellules initiées est devenu capable d'échapper au contrôle tissulaire [**R Monier et al., 2008**].

I.5.1.3 Progression

Une tumeur humaine est monoclonale, ce qui signifie que toutes ses cellules ont pour ancêtre la même cellule, qui a été initiée. Mais, au cours de la croissance tumorale, apparaissent des mutations et donc des sous-clones. Ce sont les sous-clones dont la prolifération est le plus rapide qui prédominent, et ce sont les plus malins [**Maurice Tubiana. 2008**].

I.5.1.4 Angiogenèse

On définit l'angiogenèse comme l'ensemble des processus menant à la formation de nouveaux capillaires sanguins par le bourgeonnement de vaisseaux préexistants. Dans des conditions physiologiques normales, L'angiogenèse peut cependant devenir pathologique lorsque la croissance des nouveaux capillaires devient incontrôlée [**Denis Gingras et al., 1997**]. Ce processus implique le mouvement et la différenciation de cellules endothéliales et non endothéliales dont le résultat final est la morphogenèse d'un arbre vasculaire complexe et multifonctionnel [**Michael S Pepper. 2000**]. Les tumeurs vasculaires ne peuvent pas dépasser une taille de 2 à 3 mm³ sans vascularisation.

L'angiogenèse comporte donc trois étapes - migration, différenciation et prolifération montrées dans la figure

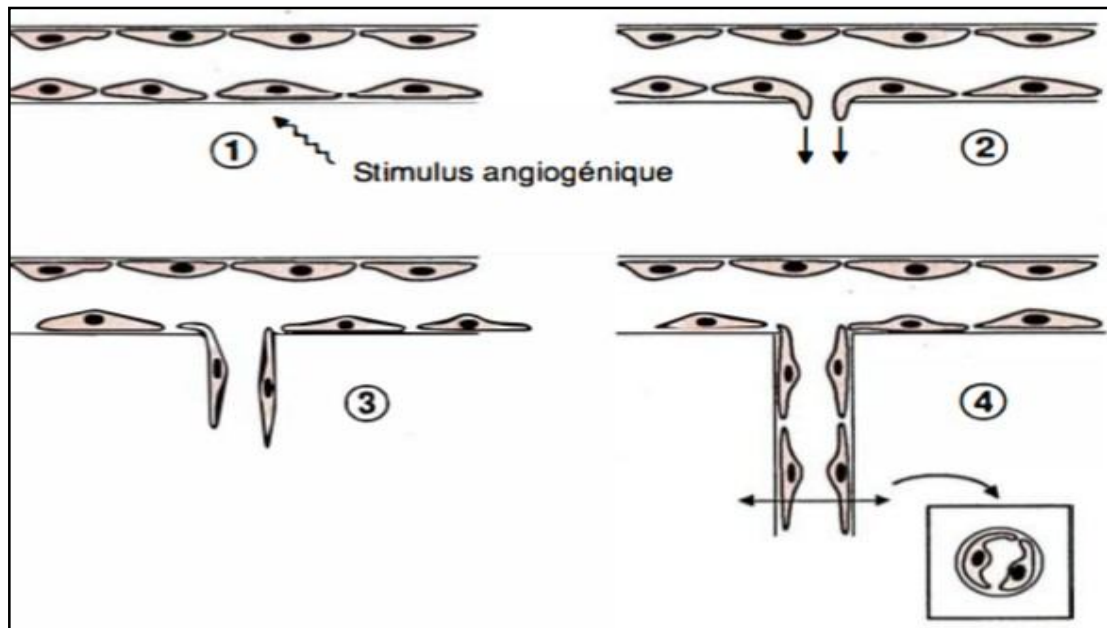


Figure 4: Capillaire soumis à une stimulation angiogénique

Début de migration des cellules endothéliales à travers la membrane basale. 3. Migration, élongation et différenciation des cellules endothéliales. 4. Formation des tubes capillaires dans l'espace (encadré) et prolifération [Denis Gingras et al., 1997].

I.5.1.5 Métastase

Les métastases, définies comme le développement de tumeurs secondaires à distance de la tumeur primaire. La dissémination métastatique est souvent définie comme une séquence d'événements se déroulant dans la tumeur primaire dans la circulation sanguine et/ou lymphatique (entrée, survie et transport dans les vaisseaux), et enfin, dans les organes colonisés à distance par les cellules cancéreuses [A Noel et al., 2011].t

Tous les cancers sont susceptibles de donner des métastases avec des fréquences et des délais variables [A Biyi et al., 2001].

Les étapes de ce processus sont représentées sur cette figure

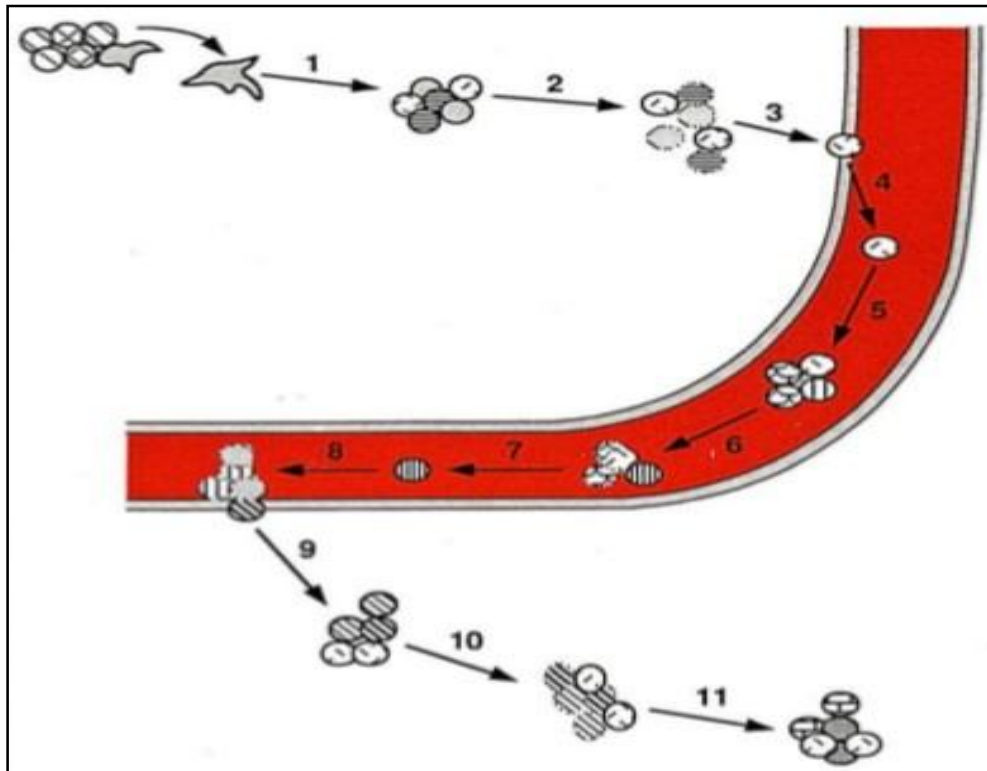


Figure 5: Un modèle possible du processus métastatique appliqué au cas des tumeurs solides

Une cellule (ou un groupe de cellules) s'échappe de la tumeur primaire et prolifère (étape 1). Par le jeu des "mutations-sélections", un certain nombre de cellules meurent et seules subsistent celles qui s'adaptent aux conditions locales (étape 2). Ces cellules ont la capacité de franchir les parois des vaisseaux sanguins ou lymphatiques (étape 3), sont transportées dans les vaisseaux (étape 4) où elles peuvent éventuellement proliférer ou former des microagrégats (étape 5). Là encore, seules les cellules ayant un avantage sélectif (celles qui sont, en particulier, immunorésistantes) survivront (étape 6). Ces cellules s'arrêtent de migrer (étape 7) et se fixent ensuite à la paroi d'un vaisseau, formant une microembolie (étape 8). Les cellules ayant réussi à résister aux conditions locales et à franchir la paroi du capillaire, migrent dans le tissu interstitiel et y prolifèrent (étape 9). Après un nouveau cycle de mutations-sélections (étape 10), une tumeur secondaire se reforme (étape 11) [Brigitte Boyer et al., 1990].

I.6 Traitement

I.6.1 Thérapie génique

La thérapie génique est une méthode souvent employée dans le traitement du cancer, où l'on ajoute des gènes toxiques (ou gène suicide) aux cellules cancéreuses en vue de les éliminer.

Corriger un gène défectueux implique d'abord de connaître le gène et le rôle de la protéine qu'il encode. Ensuite, l'isolation de ce gène non muté à partir de cellules saines en le munissant de séquences indispensables à sa régulation permettra d'insérer la « construction génique » dans un vecteur, généralement un virus désactivé. L'étape ultérieure est d'injecter les vecteurs modifiés « ex vivo » ou « in vivo » chez le malade espérant conférer une modification thérapeutique durable.

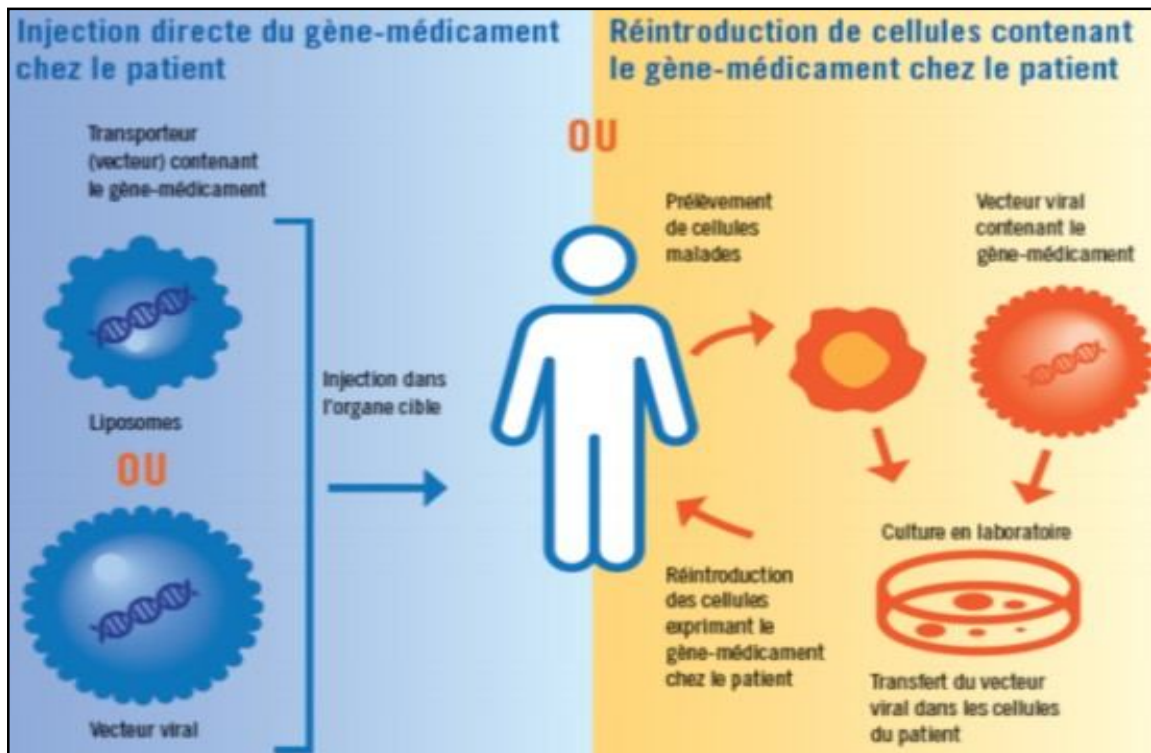


Figure 6 : les stratégies de thérapies géniques [Crédric Hermans et al., 2017].

I.6.2 Immunothérapie

L'immunothérapie moderne s'appuie sur les molécules dont l'objectif est d'activer l'immunité anti-tumorale : plusieurs mécanismes sont utilisés pour rétablir la capacité du système immunitaire à reconnaître une tumeur et ensuite l'éliminer. [L M Abbassi et al., 2019].

On utilise un rayonnement à plus fortes doses afin de s'attaquer à répétition aux cellules cancéreuses. N'ayant pas le temps de se régénérer entre les séances quotidiennes de traitement, les cellules cancéreuses finissent par disparaître. Les cellules normales, par contre, possèdent la capacité de se réparer et de se renouveler entre les séances de radiothérapie [Société canadienne du cancer. 2018].

I.6.3 Chirurgie

Le traitement chirurgical conservateur est essentiellement proposé devant une tumeur uni focale, non inflammatoire, de taille cohérente (en général inférieur à 3 cm) dans la perspective d'un résultat cosmétique satisfaisant en tenant compte des marges d'exérèse, chez une patiente ne présentant pas de contre-indication à la radiothérapie postopératoire [**J M Classe et al., 2010**].

I.6.4 Chimiothérapie

La chimiothérapie fait appel à des médicaments qui visent à empêcher les cellules cancéreuses de se multiplier ou qui détruisent celles déjà présentes dans l'organisme. Elle tente ainsi d'inhiber la croissance de la maladie et d'obtenir une régression de la tumeur cancéreuse qui peut se traduire par une rémission partielle de quelques mois à plusieurs années [**Louise Bouchard. 2005**].

Chapitre II :

Généralité sur

Les pesticides

II. Généralité sur les pesticides

Le mot pesticide composé de deux parties : le suffixe « cide » qui a pour origine le verbe latin « caedocader » qui signifie « tuer », on lui adjoint la racine anglaise « Pest » qui signifie animale ou plante nuisibles à la culture [Lopez et al.,2005].

L'article 2 de la loi Algérienne du journal officiel N° 87_17 du Aout 1987 relative à la protection phytosanitaire désigne par pesticide : « Toute substance ou mélange de substances destiné à repousser, détruire ou combattre les organismes nuisibles, en vue de protection ou de l'amélioration de la production végétale ». Le terme comprend les agents biologiques, les régulateurs de croissance, les correcteurs de carence, les défoliants, les agents de dessiccation, les agents d'éclaircissements ainsi que les substances appliqués dans l'agriculture avant ou après la récolte, pour protéger les produits contre la détérioration durant l'entreposage et le transport [Colin et al., 2000].

Plusieurs termes et expression définissent les pesticides dont on trouve : produits phytosanitaires, produits antiparasitaires à usage agricole, produit agri-sanitaires, produits agro-pharmaceutiques, produits phyto-pharmaceutiques, qui englobent les autres dénominations de ce terme [Aubertolj et al., 2005].

II.1 2. Historique

Les pesticides ont très tôt été utilisés pour protéger les cultures et la santé publique, afin de limiter la propagation de parasites et autres maladies plus qu'améliorer la qualité de la production alimentaire [Taylor et al. 1997 ; Mackenzie et al. 1998].

On retrouve des traces de l'utilisation du soufre en Grèce antique dès 1000 ans avant JC. L'usage du soufre comme agent de fumigation est mentionné dans les œuvres d'Homère. De la même manière, Pline l'Ancien, naturaliste romain du I^{er} siècle, recommandait dans ses écrits l'usage de l'arsenic comme insecticide [Ferretti et al. 2007 ; Subbarao, 1999].

Les propriétés toxiques de nombreuses plantes sont progressivement découvertes. Maimonide rédige ainsi, en 1135, un Traité des poisons. Leur utilisation en tant que pesticides se répand. L'aconit est par exemple employé au Moyen Âge contre les rongeurs. La roténone est utilisée en Inde comme insecticide dès la fin du XVI^{ème} siècle. Un siècle plus tard, on découvre les propriétés insecticides de la nicotine un extrait de tabac [Nicole Bonnefoy.2012].

Un pas est franchi au XIX^{ème} siècle avec l'essor de la chimie minérale, qui va fournir de nombreux pesticides minéraux tirés des sels de cuivre. L'usage des fongicides à base de sulfates de cuivre se répand. C'est à cette époque qu'est inventée la bouillie bordelaise qui est un mélange de sulfate de cuivre et de chaux destiné à lutter contre certaines maladies cryptogamiques de la vigne et de la pomme de terre comme le mildiou.

Sont mises en évidence en 1939. Le *DDT* est alors commercialisé et devient le premier de la famille des organochlorés, qui domineront le marché des insecticides jusqu'aux années 1970.

(4)

La recherche sur les armes chimiques, et notamment les gaz de combat menée durant les Première et Seconde Guerres mondiales ont favorisé la découverte de nouveaux composés organiques comme les *organophosphorés*. Ces derniers ont connu un développement considérable, certains produits étant encore utilisés jusque récemment, comme le malathion un insecticide interdit en France depuis le 1er décembre 2008 [**J. Boland et al, 2004**].

D'autres pesticides également efficaces et peu coûteux ont été mis au point pour l'industrie textile (anti-moisissures, anti-acariens), l'industrie du bois (traitement contre les xylophages et les champignons des charpentes). **(5)**

Les pesticides se sont imposés petit à petit pour les usages domestiques (antimoustiques, colliers antipuces), l'entretien de la voirie publique ainsi que pour une utilisation en médecine (antiseptiques et désinfectants).

La seconde moitié du XX^{ème} siècle a vu la généralisation de l'utilisation des pesticides au niveau mondial, avec des variations locales quant aux quantités et aux types de pesticides plus ou moins utilisés. Un pays comme la France utilise majoritairement des fongicides tandis que des pays situés près des tropiques utilisent essentiellement des insecticides. **(6)**

De manière globale, la consommation de pesticides a doublé tous les dix ans entre 1945 et 1985. Les quantités de pesticides vendus ont eu tendance à décroître en Europe depuis une dizaine d'années, sous l'effet conjugué du retrait d'un certain nombre de molécules jugées trop dangereuses, d'une plus grande efficacité des produits, et d'une prise de conscience progressive des impacts sanitaires et environnementaux de l'utilisation excessive de ces substances. Il demeure toutefois que les pesticides ont été au cœur du développement agricole des cinquante dernières années [**Lauwerys R et al.2007**].

Ils ont été au fondement de la mise en place de systèmes de production intensifs, en permettant une meilleure maîtrise des risques, une relative garantie de productivité et une réponse aux besoins conséquents des populations [O Bessaoud et al., 2020].

II.2 Les différentes formes des pesticides

Les pesticides sont formulés sous forme liquide, solide ou gazeuse.

Les formulations liquides incluent les suspensions (suspensions concentrées), les solutions, les concentrés émulsifiables, les suspensions en micro-capsules et les aérosols.

Exemple : pesticides Tilt, pesticide Topic.

Les préparations solides comprennent les poussières, les particules, les granulés, les pastilles, les granules solubles, les poudres solubles, les appâts, les tablettes, les comprimés, les pâtes granulées et les poudres mouillables.

Exemple : pesticides Zoom.


Les pesticides gazeux sont généralement des fumigants (ils peuvent être vendus sous forme de liquide ou de gaz) [Di corcia et al, 1991].


II.2 Classification des pesticides

En général les substances actives sont classées en fonction de la nature de l'espace à combattre (premier système de classification) et la nature chimique de la principale substance active (deuxième système de classification)

II.2.1 Premier système de classification

Il repose sur le type de parasites à contrôler. Il existe principalement trois grandes familles d'activités :

 **Les herbicides :** Ils représentent environ 4% des ventes totales des pesticides. Ils sont utilisés pour lutter contre les plantes parasites (ou « mauvaises herbes »), destinées à détruire ou à limiter la croissance des végétaux. Les herbicides sont moins toxiques que les insecticides.

 **Les insecticides :** Ils représentent environ 85% des ventes totales. Ce sont les premiers pesticides utilisés et les plus utilisés en Algérie. Ils sont destinés à détruire les insectes nuisibles. Les insecticides sont donc les pesticides les plus toxiques [El mrabet.K, 2006].

✚ **Les fongicides :** Ils représentent environ 7% des ventes totales. Ils permettent de lutter contre les maladies cryptogamiques qui causent de graves dommages aux végétaux cultivés. Ils combattent la prolifération des champignons pathogènes.

Les fongicides sont moins toxiques que les herbicides et les insecticides [Margoum.B, 2010].

Outre, ces trois grandes familles, d'autres peuvent être citées en exemple :

- ❖ Les taupicides contre les taupes.
- ❖ Les acaricides contre les acariens.
- ❖ Les rodenticides contre les rongeurs.
- ❖ Les nématicides contre les nématodes et les vers.
- ❖ Les molluscicides contre les mollusques, limaces et escargots.
- ❖ Les corvicides contre les corbeaux et tous les oiseaux ravageurs de cultures

Tableau 1: Historique de l'évolution des trois plus grandes classes des pesticides de 1900 à 2000[K. El MRABET et al, 2006].

	HERBICIDES	FONGICIDES	INSECTICIDES
Avant 1900	Sulfate de cuivre ● Sulfate de fer ●	Soufre ● Sels de cuivre ●	Nicotine ●
1900 - 1920	Acide sulfurique ●		Sels d'arsenic ●
1920 - 1940	Colorants nitrés ●		
1940 - 1950	Phytohormones... ●		Organochlorés ● Organophosphorés ●
1950 - 1960	Triazines, urées substituées ● carbamates ●	Dithiocarbamates ● phtalimides ●	carbamates ●
1960 - 1970	Dipyridyles, toluidines... ●	benzimidazoles ●	
1970 - 1980	Amino-phophonates ● Propionates... ●	Triazoles ● Dicarboximides ● Amides, phosphites ● morholines ●	Pyréthriñoïdes ● Benzoyl-urées (régulateurs de croissance) ●
1980 - 1990	Sulfonyl urées... ●		
1990 - 2000		Phenylpyrroles ● strobilurines ●	

II.2.2 Deuxième système de classification

Le classement se fait en fonction de la nature chimique de la substance active, on distingue [Himel et al, 1990].

II.2.2.1 Les pesticides organiques :

Les organochlorés : Les organochlorés sont des produits chimiques de la molécule de chlore et utilisés comme insecticides ou fongicides, qui par leur caractère persistant, bioaccumulable et hautement toxique car ils interfèrent avec plusieurs activités biologiques telle que la perturbation du système nerveux des animaux ainsi que de l'homme, ils sont actuellement très restreint ou interdit d'utilisation [Chi Anh Ta et al, 1997].

- **Organophosphoré :** Les organophosphorés sont des esters d'acide phosphorique ou d'acide thiophosphorique. Ils représentent le groupe le plus largement utilisé. Ils sont hautement toxiques pour les mammifères. Plusieurs organophosphorés possèdent à la fois une activité herbicide et acaricide, certain ont une action herbicide ou fongicide.
- **Carbamates :** Ils sont issus de l'acide carbamique. Ils contrôlent les organismes nuisibles en agissant sur le système nerveux. (Ils perturbent la transmission des impulsions nerveuses en déstabilisant l'enzyme [cholinestérase] qui régule l'acétylcholine [un neurotransmetteur].).
- En général, ils sont moins persistants dans l'environnement que la famille des composés organochlorés. Ils comprennent les insecticides, les herbicides et les fongicides (E. Brriusso et al, 2005).
- **Pyréthrénoïde :** Ils perturbent la transmission des impulsions nerveuses (ils augmentent le flux d'ions de sodium dans l'axone), ce qui stimule les cellules nerveuses et cause finalement la paralysie. Les pyréthrénoïde sont stables sous le rayonnement solaire. (Ils ne se décomposent pas rapidement.)[Camparoto, M, 2002].

II.2.2.2 Les pesticides inorganiques

En général ce sont des éléments chimiques qui ne se dégradent pas, leur utilisation entraîne souvent des graves effets toxicologiques sur l'environnement par accumulation dans les sols. Le plomb, l'arsenic et le mercure sont fort toxiques [J. Boland et al, 2004].

Les biopesticides : Ce sont des substances dérivées de plante ou d'animaux. Elles peuvent être constituées d'organismes tels que les moisissures, les bactéries, les virus, les nématodes, les composés chimiques dérivés des plantes, phéromones d'insectes.

La présence de certains groupements fonctionnelles et/ou atomes confère aux pesticides certaines propriétés physico-chimiques (ionisabilité, hydrophobie, solubilité, persistance, par exemple. Le groupement donneur ou accepteur de protons d'un pesticide est susceptible de

s'ioniser et un pesticide comprenant des atomes de chlore est généralement récalcitrant à la dégradation.

Toutefois, il est important de souligner que la croissance de la famille chimique à laquelle un pesticide appartient ne suffit pas à elle seule à la définition de ces propriétés ni à prédiction de son comportement dans l'environnement [J. Boland et al, 2004].

II.3 Conception des pesticides

Un pesticide est composé d'un ensemble des molécules comprenant, une ou plusieurs matières actives à laquelle est dû tout ou en partie l'effet toxique.

Un diluant : qui est une matière solide ou liquide (solvant) incorporée à une préparation et destinée à en abaisser la concentration en matière active. Ce sont le plus souvent des huiles végétales dans le cas des liquides, de l'argile ou du talc dans le cas des solides.

Des adjuvants : qui sont des substances dépourvues d'activité biologique, mais susceptibles de modifier les qualités du pesticide et d'enfaciliter l'utilisation d'intérêt [J. Boland et al, 2004].

II.4 Utilisation des pesticides

II.4.1 En Algérie :

Une enquête réalisée auprès des fellahs de la chambre d'agriculture d'Oran et de l'Institut de protection des végétaux de la wilaya d'Oran nous a montré que les pyréthrinoides, les organophosphorés et les carbamates sont les pesticides les plus utilisés en Algérie. Selon l'Institut Nationale de protection des végétaux, la plus grande quantité d'insecticides est utilisée pour la lutte antiacridienne.

Le marché algérien en pesticides ne cesse pas d'augmenter ; en 2009, l'Algérie a importé 67 millions USD des pesticides et en 2008, 77 million USD contre 49,4 million USD en 2007 [Moussaoui et al, 2001].

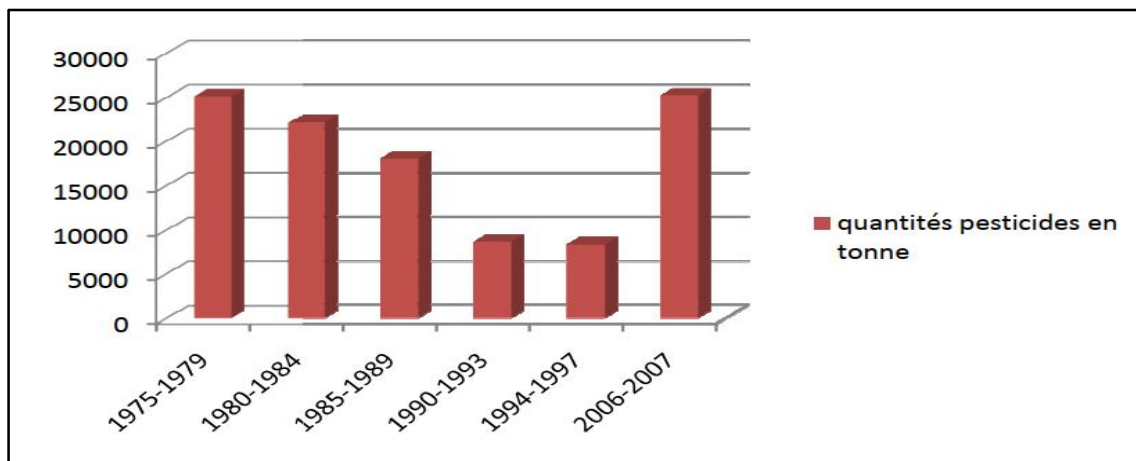


Figure07: Quantités des pesticides importés en Algérie en tonne de 1975 à 2007. [Moussaoui et al, 2001].

II.5 Intérêt de l'utilisation des pesticides

Les pesticides sont utilisés dans différents domaines :

- **Dans l'agriculture :** les pesticides sont utilisés pour lutter contre les insectes, les parasites, les champignons et les herbes estimés nuisibles à la production et la conservation de cultures et produits agricoles ainsi que pour le traitement des locaux.
- **Dans l'industrie :** en vue de la conservation des produits en cours de fabrication (textiles, papier) vis-à-vis des moisissures dans les circuits de refroidissement, vis-à-vis des algues et pour la désinfection des locaux.
- **Dans la construction :** pour protéger le bois et les matériaux.
- **En médecine :** contre le paludisme, malaria, typhus, et autre épidémies [J. Capelo et al, 2000].

Les statistiques montrent qu'il existe une corrélation entre les rendements agricoles et les quantités des pesticides utilisés.

Tableau 2: Utilisation des Pesticides et principaux rendements de certains pays [J. L. Capelo et al, 2000].

Pays ou région	Dose d'emploi (Kg/ha)	Rang mondial d'utilisation	Rendement (tonne/ha)	Rang mondial production
Japon	10.08	1	5.5	1
Europe	1.90	2	3.4	2

USA	1.50	3	2.6	3
Amérique latine	0.22	4	2	4
Océanie	0.20	5	1.6	5
Afrique	0.13	6	1.2	6

II.6 Effets toxiques des pesticides

II.6.1 Effets sur la santé humaine

La toxicité d'un pesticide est son potentiel à produire des effets nocifs sur la santé, à court ou à long terme sont parmi les risque encourus lors de l'exposition à un pesticide.

L'évaluation des effets toxiques des pesticides est complexe car de nombreux paramètres sont à considérer : la nature du composé, ses propriétés toxico-dynamiques, la durée d'exposition et ses variations, l'effet des mélanges, la nature libre ou liée des résidus ...etc. (Capkin E. et al, 2006).

II.6.1.1 Cancérogenèse

Plusieurs études expérimentales ou épidémiologiques laissent supposer un risque important d'atteinte par certaines formes de cancers à la suite de l'exposition chronique à certains pesticides couramment utilisés. Les types de cancers les plus souvent cités sont le cancer de cerveau, de poumons, de foie et de l'estomac, les carcinomes des tissus mous, les lymphomes non hodKiniens et la leucémie (Capkin E. et al, 2006).

II.6.1.2 Effets sur la reproduction

Les pesticides peuvent affecter la reproduction humaine en exerçant une toxicité directe sur les organes de reproduction ou en interférant avec la fonction hormonale. Les pesticides sont des agents susceptibles de porter atteinte au processus de fertilité masculine via une toxicité testiculaire. Il a été aussi remarqué que chez les femmes exposées à des pesticides, le risque de mortalité intra-utérine augmentait et que la croissance fœtale diminuait, sans oublier les malformations congénitales et les anomalies du système nerveux central (Cuppen J. et al, 2000).

II.6.1.3 Perturbation du système endocrinien

Selon l'OMS, un perturbateur endocrinien est une substance exogène ou un mélange qui altère les fonctions du système endocrinien et qui, de ce fait, induit des effets nocifs sur la santé d'un organisme intact, de ses descendants ou sous population. Certains pesticides altèrent le

développent de la fonction reproductrice et affectent la fertilité masculine en provoquant une oligospermie ainsi que d'autres effets épidémiologiques (cancer de la prostate, des testicules, des seins...etc.) (Cuppin J. et al, 2000).

II.6.1.4 Effets sur le système immunitaire

L'exposition à ces produits augmente les risques d'atteinte par des maladies infectieuses en plus des effets comme la chute de production d'anticorps et des réactions d'hypersensibilité retardée. D'autre part, plusieurs pesticides communément utilisés pourraient supprimer la réponse normale du système immunitaire humain à l'invasion de virus, bactéries, des parasites et de tumeurs (Cuppin J et al, 2000).

II.7 Impact environnemental : éco-toxicologie

D'un point de vue écologique, les pesticides ne sont pas des produits anodins. En effet, ils sont responsables de nombreux effets toxiques secondaires causant des risques potentiels pour l'environnement [Relyea R.A, 2009].

II.7.1 Effets nocifs sur la microflore du sol

La microflore est essentielle pour le maintien de la fertilité du sol. Or, même si les traitements sont le plus souvent appliqués sur les parties aériennes des plantes, plusieurs études ont montré que l'emploi massif des pesticides peut avoir des répercussions majeures sur les autres invertébrés [Relyea R.A, 2009].

II.7.2 Effets nocifs sur les mammifères

Les animaux absorbent les produits phytosanitaires via la nourriture ou l'eau d'alimentation, via l'air respiré ou à travers leur peau. Ayant franchi diverses barrières, le toxique atteint les sites du métabolisme ou il est stocké. Cette exposition peut engendrer chez les mammifères toute une gamme d'effets toxiques dont des baisses spectaculaires de fertilité souvent remarquées [Relyea R.A, 2009].

II.7.3 Effets nocifs sur les faunes aquatiques

Les produits phytosanitaires et leurs dérivés peuvent provoquer des dégâts importants sur la faune aquatique. En effet, même si les mortalités des poissons représentent les effets les plus spectaculaires, les autres composantes de l'écosystème aquatique comme les mollusques, les insectes, les petits crustacés, les algues et les plantes aquatiques sont aussi affectées par les effets néfastes des pesticides [Relyea R.A, 2009].

Partie II

Pratique

Chapitre III :
Matériel et
méthode résultats
et discussion

Matériel et méthode

III. Matériel et méthode

Nous désirons étudier à travers cette méta-analyse la relation entre l'exposition aux pesticides et le cancer.

Nous avons commencé nos recherches fin janvier, jusqu'au début d'aout à travers nos comptes personnels à SNDL (SNDL : Système National de Documentation en Ling) à partir des bases de données : Pub Med, Science Direct, Google Scholar, Springer Link et Jstor en combinant les mots clés suivants :

Exposition aux pesticides, Cancer, Cas-témoins, Maison, Travail, Insecticide, Herbicide, Fongicide.

Nous avons commencé notre recherche avec 250 articles où nous avons tenu compte de l'année de publication, en ne sélectionnant que des articles parus dans les dernières années.

Nous avons éliminé les articles du type review et du type méta-analyse, Il nous reste 200 articles. Ensuite, nous avons supprimé les articles qui manquaient les informations dont nous avons besoin Cas-Control et finalement nous avons obtenu 82 articles. Tous ces articles récents sont en anglais. La structure de l'article est IMRD montrant l'importance de l'étude dans l'abstrait ainsi que la méthode et les résultats.

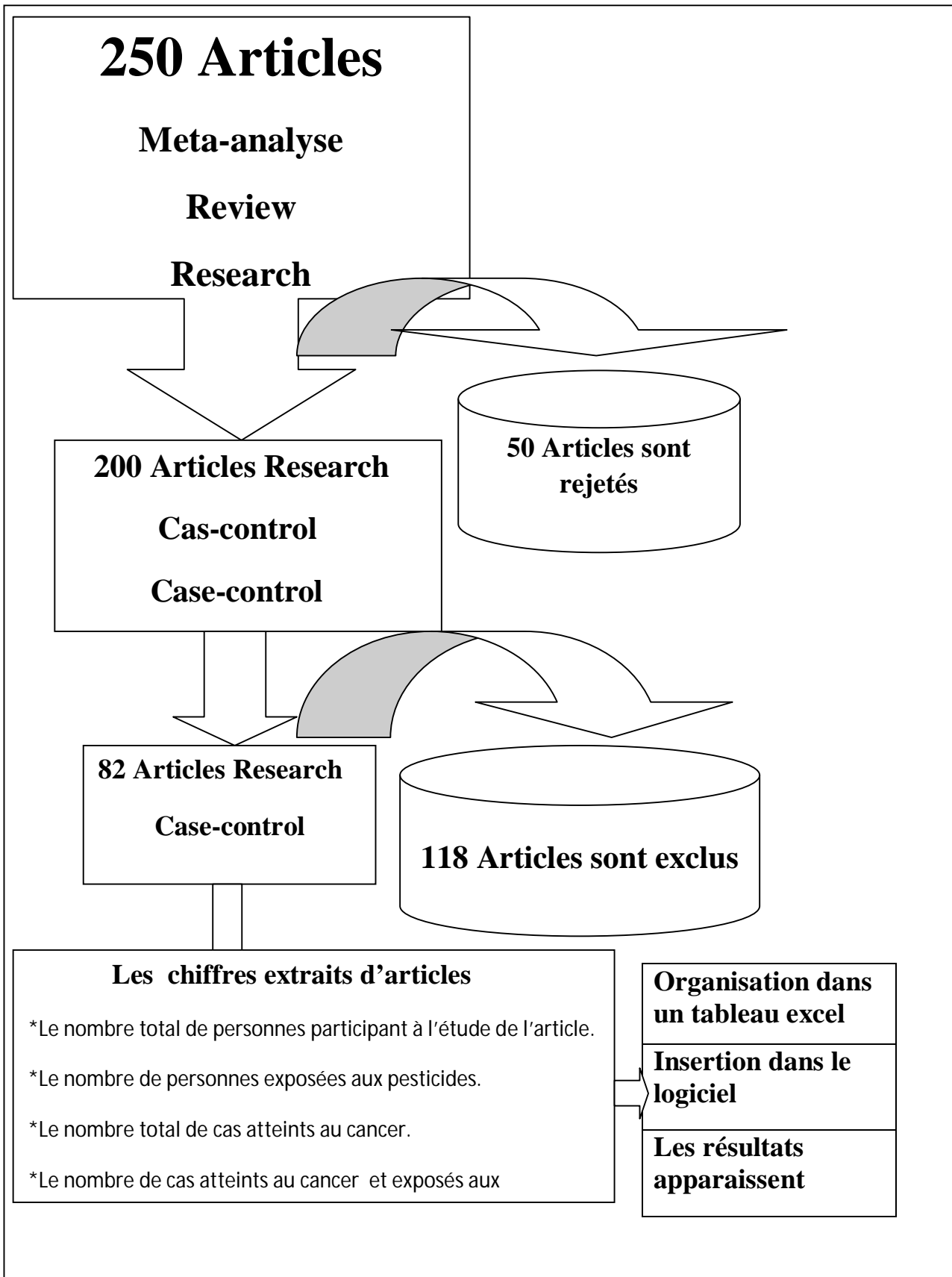


Figure 8: Schéma présentatif des critères inclus et exclus dans la méta- analyse de notre étude.

III.1 Critères de jugement

Nous avons décidé dans notre recherche d'étudier la relation entre l'exposition aux pesticides et le cancer sur plusieurs critères : Type de cancer, Type de pesticide, Les causes, Age, Sexe, Diagnostic du cancer, Diagnostic des pesticides, Traitement du cancer, Résidence, Antécédents d'exposition aux pesticides, Antécédents familiaux de cancer et le mode d'exposition du pesticide. Mais au final, nous avons choisi un seul critère, qui est le type de cancer, pour extraire les résultats souhaités de notre étude, et cela est dû au manque de temps, qui ne nous a pas permis de terminer l'étude avec tous les critères.

III.2 Extraction des données

Nous retrouvons les données dans le résumé ou dans les résultats, soit dans le texte, soit dans les tableaux. Ces données peuvent être présentes directement, ou elles peuvent nécessiter un calcul à partir des informations contenues dans l'article. Afin d'exploiter les résultats binaires d'une étude, nous avons besoin, pour chaque groupe de type de cancer.

III.2.1 Données binaires

- ✓ Control Total : Le nombre total de personnes participant à l'étude de l'article.
- ✓ Control Events : Le nombre de personnes exposées aux pesticides.
- ✓ Cas Total : Le nombre total de cas atteints au cancer.
- ✓ Cas Events : Le nombre de cas atteints au cancer et exposés aux pesticides.

III.2.2 Organisation des données

Lorsque nous extrayons les données des articles dont nous avons besoin pour exécuter nos résultats, nous les organisons dans un tableau excel et chaque article est accompagné de ses données et du type de cancer étudié, comme le montre dans les figures suivantes :

	A	B	C	D	E	F
1	The articles	type of cancer	events	total cases	events controls	Totals Controls
2	Ageo M. C. Silva and all, 2019	Breast	85	249	266	632
3	ERIC J. DUELL and all 2001	breast	30	1443	31	13985
4	Ioanna Dialyna & al., 2004	breast	221	1062	1062	10651
5	Monika Joshi and all, 2010	Breast	446	446	142	249
6	Nicole M. Niehoff & al., 2016	Breast	1725	2134	249	270
7	Nicole M. Niehoff and all 2019	Breast	56	241	120	241
8	Peggy Reynolds and all, 2004	Breast	102	245	192	658
9	Peggy Reynolds and all, 2005	Breast	104	181	1 157	1 871
10	Sonia El-Zaemey & al. 2014	Breast	1002	1169	1475	1743
11	Alain D. & al., 2000	breast	315	492	526	8913
12	Boada and all, 2012	breast	121	121	103	103
13	Ellsworth, Rachel E. & al., 2018	breast	51	73	245	245
14	Erin S. O'Leary and all, 2004	breast	105	163	210	210
15	G. Dolapsakis & al., 2001	breast	69	137	522	1062
16	Hiroaki Itoh and all, 2009	breast	170	403	180	403
17	Huang Wenlong & al., 2019	breast	53	209	151	165

Figure 9 : Tableau excel représentant les données extraites sur le cancer du sein.

	A	B	C	D	E	F
32	Andrew S. Parka, and all, 2020	childhoodleukemia	162	5112	9805	270776
33	Carlotta Malagoli and all, 2016	childhoodleukemia	86	111	270	444
34	ChenxiaoLing and all, 2019	chidhood	3877	3877	4879	99,262
35	JackK Leiss and all, 1995	childhood	122	252	94	222
36	James R. Davis & al., 1993	childhood	43	45	193	193
37	Rolf Meinert and all, 2002	Childhood cancers	588	588	184	234
38	Vivien How & al., 2014	Childhood cancers	79	79	56	95
39	Barry L. Waddell & al., 2001	non hodgkin's lymph	158	748	279	2236
40	Brian C-H Chiu and all, 2004	non hodgkin's lymph	973	1029	2,565	2853
41	Garthika Navaranjan & al., 2013	Hodgkin lymphoma	316	632	1506	3012
42	Helen H and all, 2001	non hodgkin's lymph	517	1334	1506	1830
43	C. P. Karunanayake & al., 2012	Hodgkin Lymphoma	50	316	342	1506
44	Lennart H., Mikael E., 1999	on-Hodgkin Lymphon	51	60	71	81
45	Patricia Hartge and all, 2005	on-Hodgkin Lymphon	340	510	421	679
46	Camille Ragin and all, 2012	prostate	85	3,978	260	7,393
47	Laura SETTIMI & al., 2003	prostate	214	307	116	659
48	Rajeev M and all, 2006	Prostate cancer	3496	5560	534	1 101
49	Stella Koutros and all 2012	Prostate cancer	305	1962	919	1962

Figure 10 : Tableau excel représentant les données extraites sur les cancers des enfants,cancer non hodgkin's lymphoma et cancer de prostate.

	A	B	C	D	E	F
54	Gabriella Andreotti & al., 2009	pancreatic	93	93	82,503	83000
55	Lin Fritschi & al., 2015	Pancreatic	499	503	573	639
56	Tim Clary & Beate Ritz, 2003	Pancreatic	697	6259	950	9435
57	Claudine M and all,2008	Brain	327	657	575	765
58	D. Provost & al., 2007	Brain	164	221	354	442
59	James H Yiin and all, 2012	glioma	417	1175	228	798
60	Mark S. Pearce & al., 2006	al nervous system tu	183083	216480	4711	4032
61	Cristina Fortes & al., 2007	cutaneous melanom	299	411	287	435
62	Linda Kachuri & al., 2013	Multiple myeloma	166	1357	86	342
63	Punam Pahwa & al., 2012	Multiple Myeloma	1137	1506	273	342
64	Mortazavi Neda & al., 2019	Bladder cancer	20	30	38	58
65	V. K. Shukla & al., 2001	inoma of the gallblad	51	55	22	30
66	Moslem Abolhassani and all, 2019	Colorectal cancer	30	42	42	42
67	Won lin Lee & al. 2007	Colorectal cancer	212	305	100	305

Figure 11 : Tableau excel représentant les données extraites sur le cancer pancréas, cancer de cerveau, cancer du mélanoma, cancer de la vessie et le cancer de la colorectale

	A	B	C	D	E	F	G
1	The articles	type of cancer events cases	total cases	events	controls	Totals	Controls
2	Clément Piel and all, 2019	different	13778	17488	8934	45074	
3	Daniel Godon and all, 1989	different	40,4	50,5	100000	100000	
4	Ewan Macfarlane and all, 2010	different	819	919	12050	12215	
5	Gabriella Andreotti & al., 2010	different	4,432	67947	57310	89000	
6	Jennifer A and all,2004	different	1074	1361	53943	237045	
7	Jennifer A. Rusiecki & al., 2009	different	278	2266	11623	49,093	
8	Michael C.R Alavanja and all, 2004	Different types	54	566	32	281	
9	Mouhammad attaulah and all 201	Different types	27	436	307	334	
10	N. Schmeisser & al., 2010	different	29	104	7	401	
11	Stella Koutros & al., 2009	different	84	129	499	962	
12	Xiaohui Xu & al. 2010	different	58	65	64	129	
13	Angel G and all, 2017	different	4735	3000000	200000	220000	
14	Illona Maria de Brito and all, 201	different	276	336	596	10000	
15	Laura E and all, 2005	different	301	968	4961	23,106	
16	Matthew R and all, 2007	Different	446	486	758	788	
17	Anne-Claire J.De Roos and all, 2	different	73,6	2088	41035	54315	
18	Daehee Kang and all, 2008	different	1075	1075	25712	50,127	

Figure 12 : Tableau excel représentant les données extraites sur les les différents types des cancers.

III.3 Etudes statistiques

III.3.1 Logiciel utilisé

Nous avons utilisé le logiciel **RevMan 5.3** élaboré par le Cochrane Collaboration Center, et disponible gratuitement sur le site de cette association (<https://community.cochrane.org>). RevMan 5.3 fonctionne sous Windows®.

Ce logiciel permet de réaliser qu'un type de graphique Forest plots mais il s'agit des deux types de graphiques indispensables et suffisants. Le choix de ce logiciel a été réalisé pour des raisons pratiques (gratuité, et travail hors connexion Internet). On est choisi d'utiliser le risque relatif (RR) de chaque type de cancer pour exprimer l'effet d'exposition aux pesticides sur le cancer, car cette valeur est plus facile à interpréter que l'odds ratio (OR).

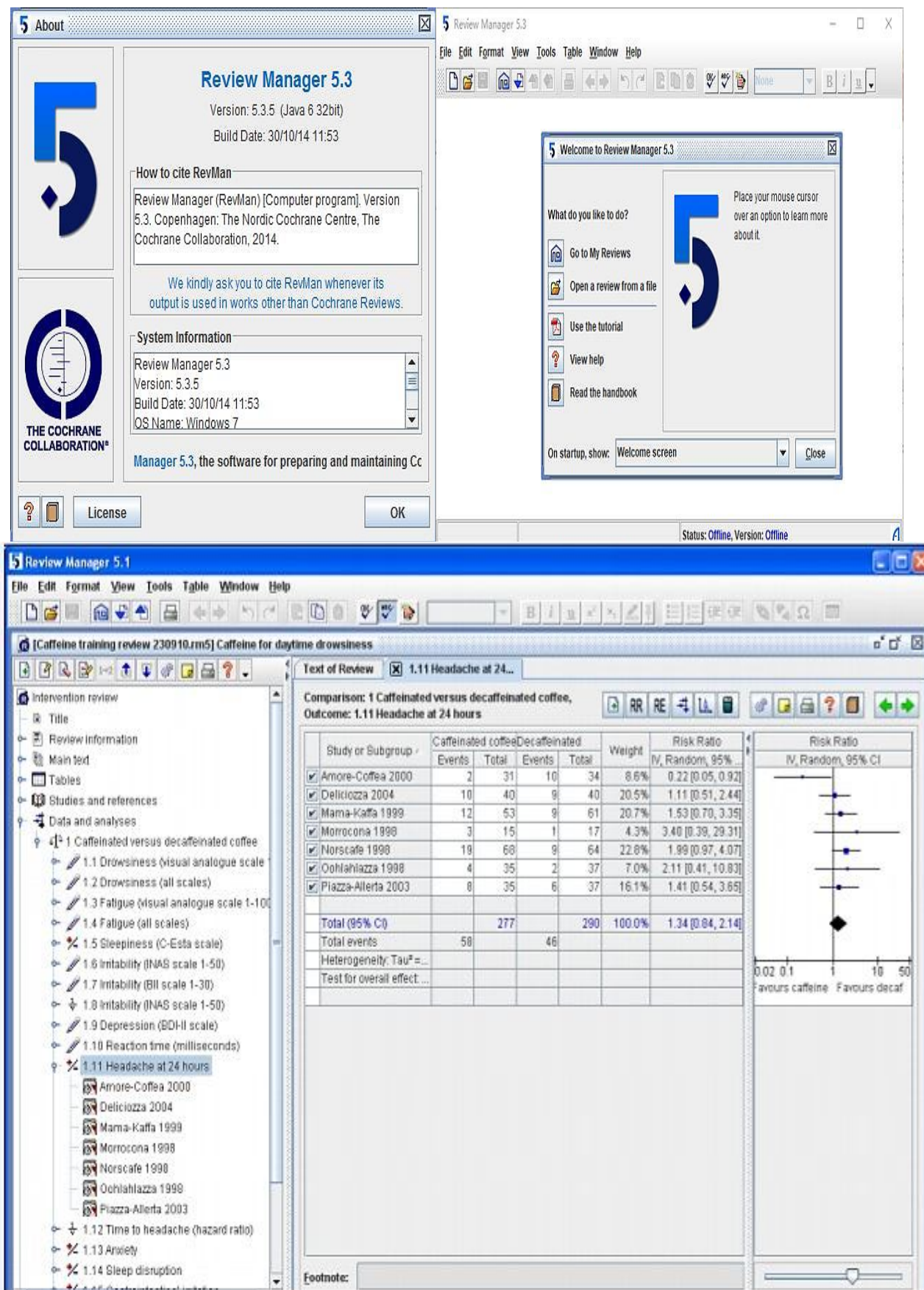


Figure 13: Images présentatives du logiciel Review Manager 5.3.

Résultats et Discussion

III.4 Résultats et Discussion

On est obtenu un ensemble de méta-analyses, chacune spécifique à un type spécifique de cancer.

La statistique I^2 décrit le pourcentage de variation entre les études qui est dû à l'hétérogénéité plutôt qu'au hasard.

La valeur I^2 est une valeur normalisée.

Statistique I^2 (entre variance / variance totale)

0% ~ 40 %: l'hétérogénéité peut ne pas être importante.

30 % ~ 60 %: peut représenter une hétérogénéité modérée.

50% ~ 90 %: peut représenter une hétérogénéité substantielle.

75% ~ 100 %: hétérogénéité considérable.

L'hypothèse d'homogénéité est rejetée $\rightarrow I^2 \geq 50\%$

L'hypothèse d'homogénéité est acceptée $\rightarrow I^2 < 25\%$

Le risque relatif (RR) est mesurant le risque de survenue d'un événement dans un groupe par rapport à l'autre.

RR < 1 réduit le risque, l'effet faible du pesticide

RR = 0 pas d'impact sur le risque, pas d'effet du pesticide

RR > 1 augmente le risque, effet délétère du pesticide

L'intervalle de confiance (IC) à 95% est un intervalle de valeurs qui a 95% de chance de contenir la vraie valeur du paramètre estimé.

L'hypothèse nulle du test d'association (effet nul) est rejetée $\rightarrow P < 0.05 \rightarrow$ effet significatif association bien réelle.

L'hypothèse nulle du test d'association est acceptée $\rightarrow 0.05 > P < 0.5$

L'hypothèse nulle du test d'association n'est pas écarté $\rightarrow P \geq 0.5 \rightarrow$ pas d'association, association n'a pas pu être mise en évidence ne peut pas conclure à un effet.

III.4.1 Effets de l'exposition aux pesticides sur le cancer du sein

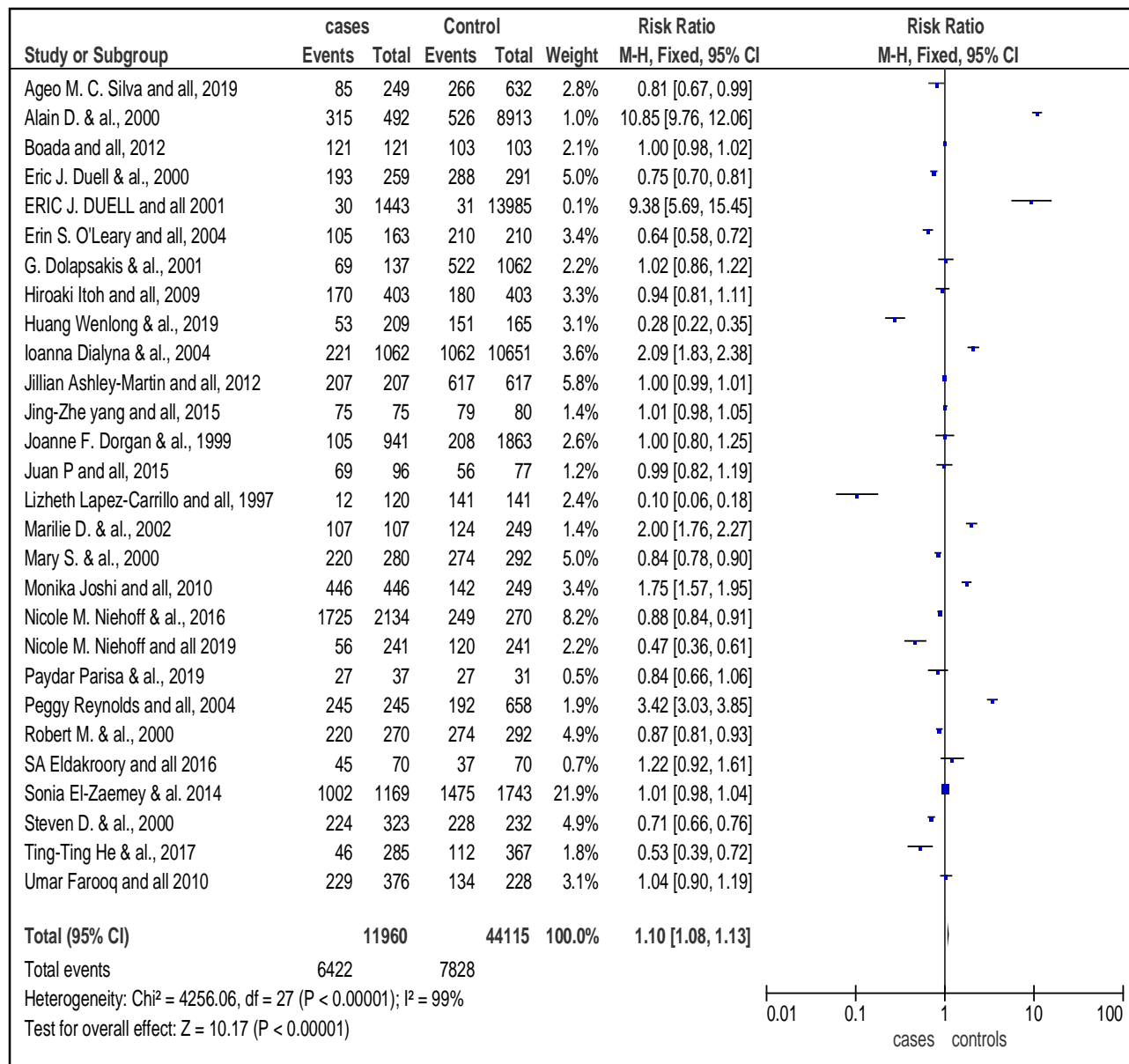


Figure 14: Forest plot pour l'effet de l'exposition aux pesticides sur le cancer de sein.

Nous avons examiné 28 études épidémiologiques sur l'association possible entre l'exposition aux pesticides (résidentielle et de l'extérieure) et le cancer du sein.

Selon les résultats de notre Forst plot (Figure 14), la valeur I² est égal à 99% qui indique que une forte hétérogénéité, Donc l'hypothèse d'homogénéité est rejetée pour cette analyse : le «p» qui accompagne le test du chi-deux est inférieur à 0,00001.

On est également constaté que le risque relatif (RR) calculé en utilisant le modèle fixe (RR=1.10 ; IC= [1.08 ; 1.13]) est assez plus serré de celui calculé avec le modèle aléatoire (RR =1.06 ; IC = [0.95 ; 1.19]) (voir annexe).

L’hypothèse nulle du test d’association est rejetée (p<0.00001), qui indique que l’effet de l’exposition aux pesticides est significatif donc la présence d’une association bien réelle entre l’exposition aux pesticides et le cancer de sein.

En plus de nos résultats, il existe d’autres résultats de diverses études qui les soutiennent, donc l’exposition aux pesticides était indépendamment associée à une augmentation du risque du cancer du sein [Meriam Hafsia et al., 2018]. L’exposition aux PPE (pesticides perturbateurs endocriniens) lors de certains moments clés de la vie génitale (période périnatale, adolescence, grossesse) correspondant à des phases de développement de la glande mammaire et de différenciation des cellules de l’épithélium, pourrait avoir un impact sur la cancérogénèse mammaire [Lola Girard et al., 2019].

III.4.2 Effets de l’exposition aux pesticides sur les cancers chez les enfants

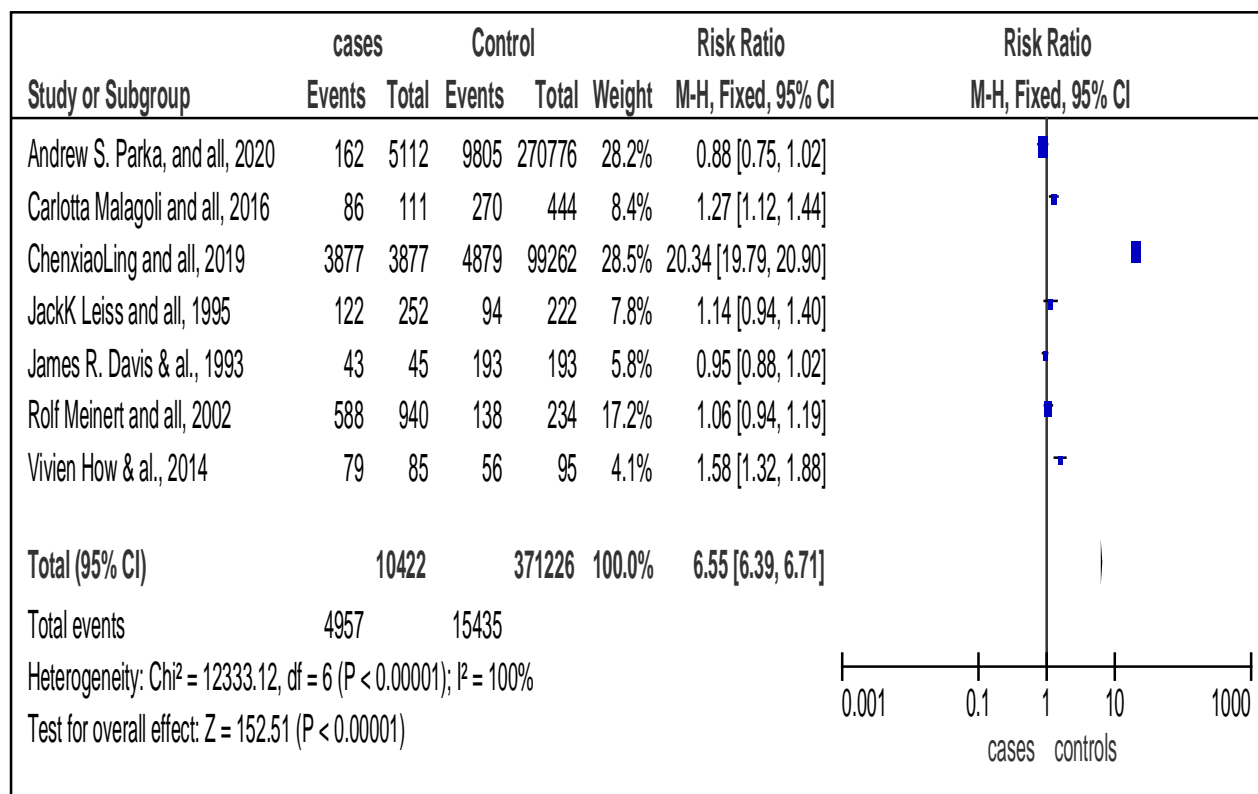


Figure15: Forest plot pour l’effet de l’exposition aux pesticides sur les cancers des enfants

Nous avons examiné 7 études épidémiologiques sur l’association possible entre l’exposition aux pesticides (résidentielle et de l’extérieure) et les cancers des enfants.

Selon les résultats de notre Forst plot (**Figure 15**), la valeur I^2 est égal à 100% qui indique que une forte hétérogénéité, Donc l'hypothèse d'homogénéité est rejetée pour cette analyse : le «p» qui accompagne le test du chi-deux est inférieur à 0,00001.

On est également constaté que le risque relatif (RR) calculé en utilisant le modèle fixe (RR=6.55 ; IC= [6.39 ; 6.71]) est assez plus serré de celui calculé avec le modèle aléatoire (RR =1.70 ; IC = [0.36 ; 7.94]) (voir annexe).

L'hypothèse nulle du test d'association est rejetée ($p < 0.00001$), qui indique que l'effet de l'exposition aux pesticides est significatif donc la présence d'une association bien réelle entre l'exposition aux pesticides et les cancers des enfants.

En plus de nos résultats, il existe d'autres résultats de diverses études qui les soutiennent, Les cancers les plus fréquents chez l'enfant sont les leucémies (29%), suivies de près par les tumeurs du système nerveux central (23%) Pour les deux pathologies il y a une association statistiquement significative avec l'exposition domestique aux pesticides a été observée après combinaison de toutes les études sélectionnées. Un usage à l'intérieur, impliquant des insecticides et plus particulièrement durant la période prénatale a, pour ces deux pathologies, montré une augmentation significative du risque [**Geneviève van Maele-Fabry. 2018**], L'utilisation de pesticides résidentiels et le risque de cancers infantiles. Les études faites sur la leucémie infantile ont permis de constater des risques supérieurs se situant entre 1,1 et 3,8 dans les cas d'utilisation de bandes antiparasites et de pesticides à la maison, Des résultats analogues ont été observés dans les études sur les tumeurs du cerveau [**Mary L. McBride.1998**].

III.4.3 Effets de l'exposition aux pesticides sur le cancer de non hodgkin's lymphoma

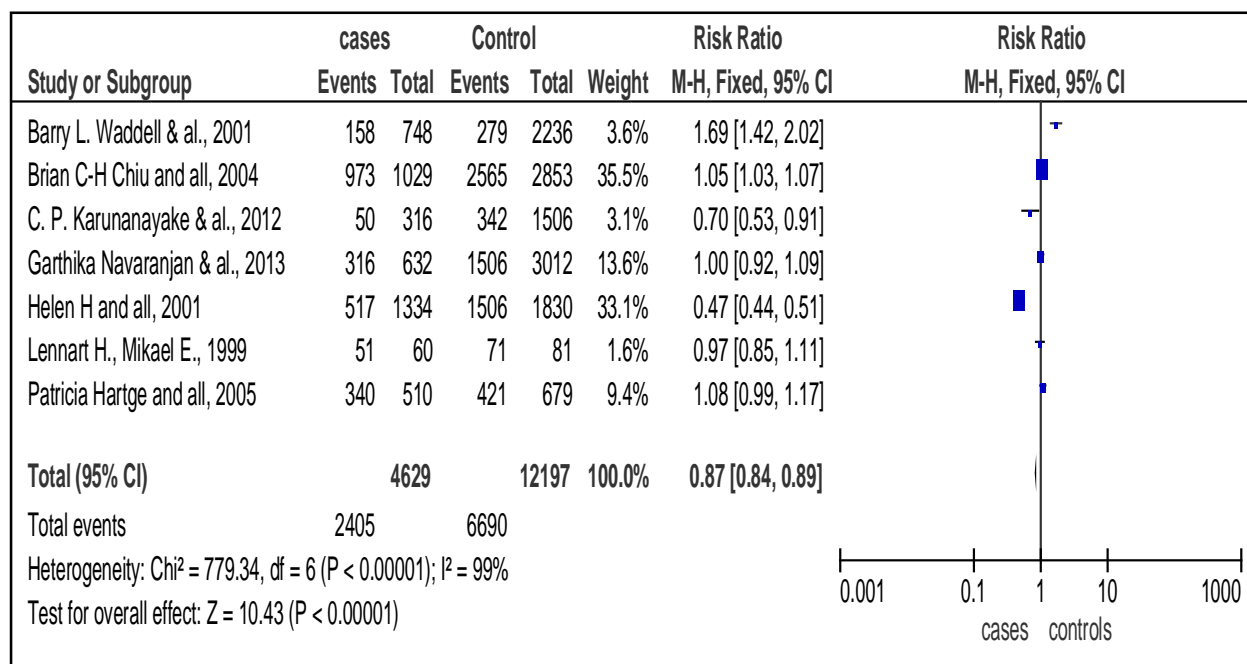


Figure 16: Forest plot pour l'effet de l'exposition aux pesticides sur le cancer de non hodgkin's lymphoma

Nous avons examiné 7 études épidémiologiques sur l'association possible entre l'exposition aux pesticides (résidentielle et de l'extérieure) et le cancer de non hodgkin's lymphoma

Selon les résultats de notre Forst plot (**Figure 16**), la valeur I² est égal à 99% qui indique que une forte hétérogénéité, Donc l'hypothèse d'homogénéité est rejetée pour cette analyse : le «p» qui accompagne le test du chi-deux est inférieur à 0,00001.

On est également constaté que le risque relatif (RR) calculé en utilisant le modèle fixe (RR=0.87 ; IC= [0.84 ; 0.89]) est assez plus serré de celui calculé avec le modèle aléatoire (RR =0.93 ; IC = [0.67 ; 1.30]) (voir annexe).

L'hypothèse nulle du test d'association est rejetée (p<0.00001), qui indique que l'effet de l'exposition aux pesticides est significatif donc la présence d'une association bien réelle entre l'exposition aux pesticides et le cancer de non hodgkin's lymphoma.

En plus de nos résultats, il existe d'autres résultats de diverses études qui les soutiennent, Le LNH a été associé épidémiologiquement à l'agriculture, avec certaines pratiques agricoles, avec exposition aux pesticides. Et avec certaines autres professions [**Helen H et al., 2001**],

L'exposition aux pesticides acides phénoxyacétique et les fongicides sont augmenté le risque de LNH. [Lennart Hardell et al., 1999].

III.4.4 Effets de l'exposition aux pesticides sur le cancer de prostate

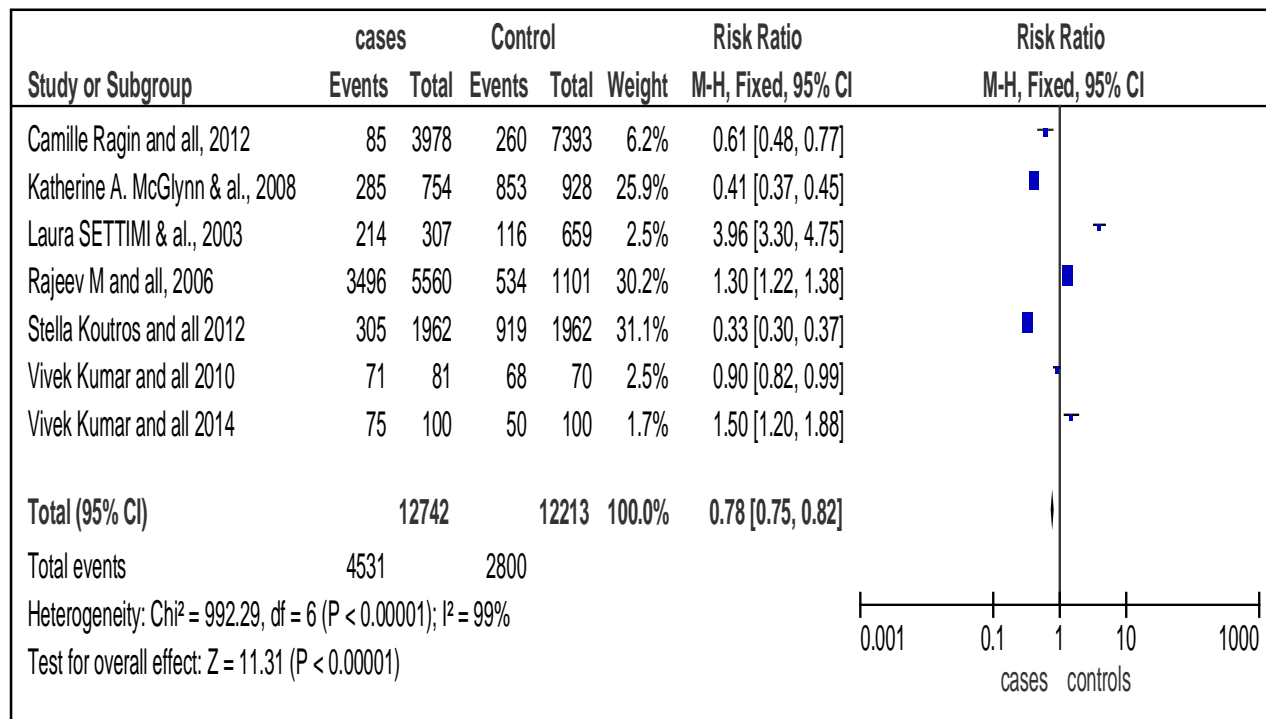


Figure 17: Forest plot pour l'effet de l'exposition aux pesticides sur le cancer de prostate

Nous avons examiné 7 études épidémiologiques sur l'association possible entre l'exposition aux pesticides (résidentielle et de l'extérieure) et le cancer de la prostate.

Selon les résultats de notre Forst plot (**Figure 17**), la valeur I^2 est égal à 99% qui indique que une forte hétérogénéité, Donc l'hypothèse d'homogénéité est rejetée pour cette analyse : le «p» qui accompagne le test du chi-deux est inférieur à 0,00001.

On est également constaté que le risque relatif (RR) calculé en utilisant le modèle fixe (RR=0.78 ; IC= [0.75 ; 0.82]) est assez plus serré de celui calculé avec le modèle aléatoire (RR =0.92 ; IC = [0.53 ; 1.60]) (voir annexe).

L'hypothèse nulle du test d'association est rejetée ($p < 0.00001$), qui indique que l'effet de l'exposition aux pesticides est significatif donc la présence d'une association bien réelle entre l'exposition aux pesticides et le cancer de la prostate.

En plus de nos résultats, il existe d'autres résultats de diverses études qui les soutiennent, L'utilisation de pesticides chlorés et l'utilisation du bromure de méthyle étaient significativement

associés au risque de cancer de la prostate [Michael C R Alavanja et al., 2003], L'exposition aux différents types des pesticides est augmentée le rapport meta-rate ratio de cancer de prostate [G Van Maele-Fabry et al., 2015].

II.5.Effets de l'exposition aux pesticides sur le cancer de pancréas

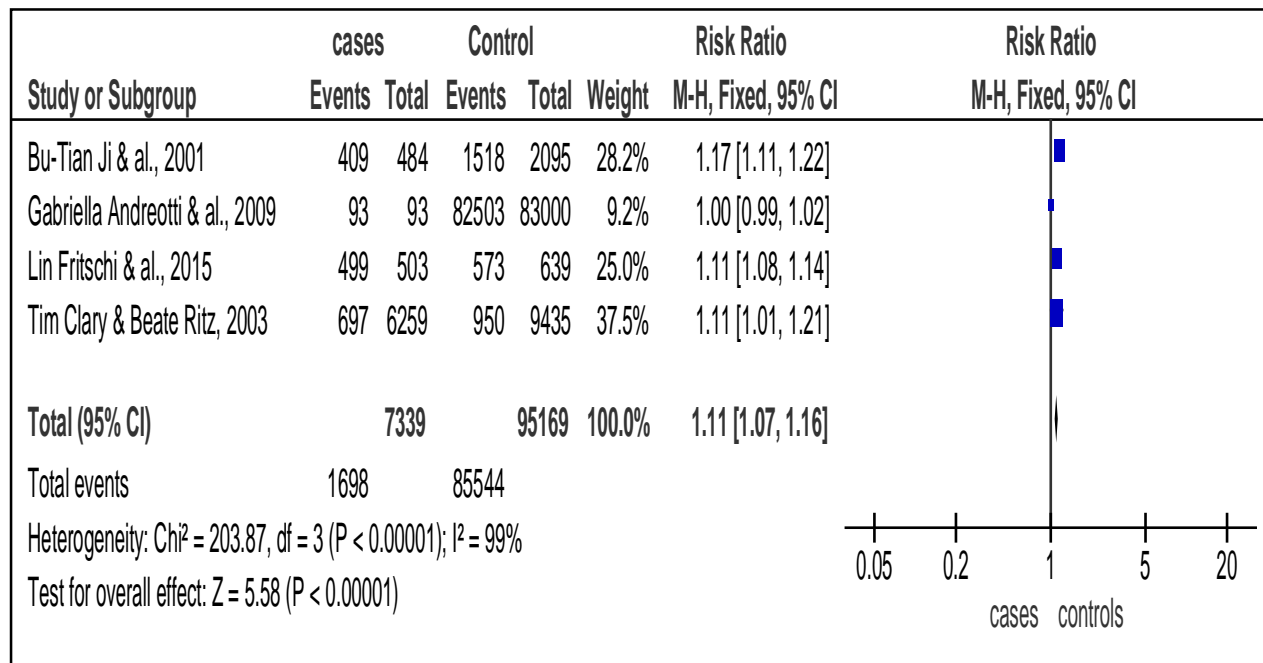


Figure 18: Forest plot pour l'effet de l'exposition aux pesticides sur le cancer de pancréas.

Nous avons examiné 4 études épidémiologiques sur l'association possible entre l'exposition aux pesticides (résidentielle et de l'extérieure) et le cancer de pancréas

Selon les résultats de notre Forst plot (**Figure 18**), la valeur I² est égal à 99% qui indique que une forte hétérogénéité, Donc l'hypothèse d'homogénéité est rejetée pour cette analyse : le «p» qui accompagne le test du chi-deux est inférieur à 0,00001.

On est également constaté que le risque relatif (RR) calculé en utilisant le modèle fixe (RR=1.11 ; IC= [1.07 ; 1.16]) est assez plus large de celui calculé avec le modèle aléatoire (RR =1.09 ; IC = [0.96 ; 1.25]) (voir annexe).

L'hypothèse nulle du test d'association est rejetée (p<0.00001), qui indique que l'effet de l'exposition aux pesticides est significatif donc la présence d'une association bien réelle entre l'exposition aux pesticides et le cancer du pancréas.

En plus de nos résultats, il existe d'autres résultats de diverses études qui les soutiennent, une augmentation significative du risque a été observée pour une exposition autodéclarée à

l'éthylane (1,1-dichloro-2,2-bis (4-méthoxyphényl). Une augmentation des rapports odds ratios a été observée pour les expositions autodéclarées au chloropropylate et au DDT [Jon P FRYZEK et al., 1997].

III.4.5 Effets de l'exposition aux pesticides sur le cancer de cerveau

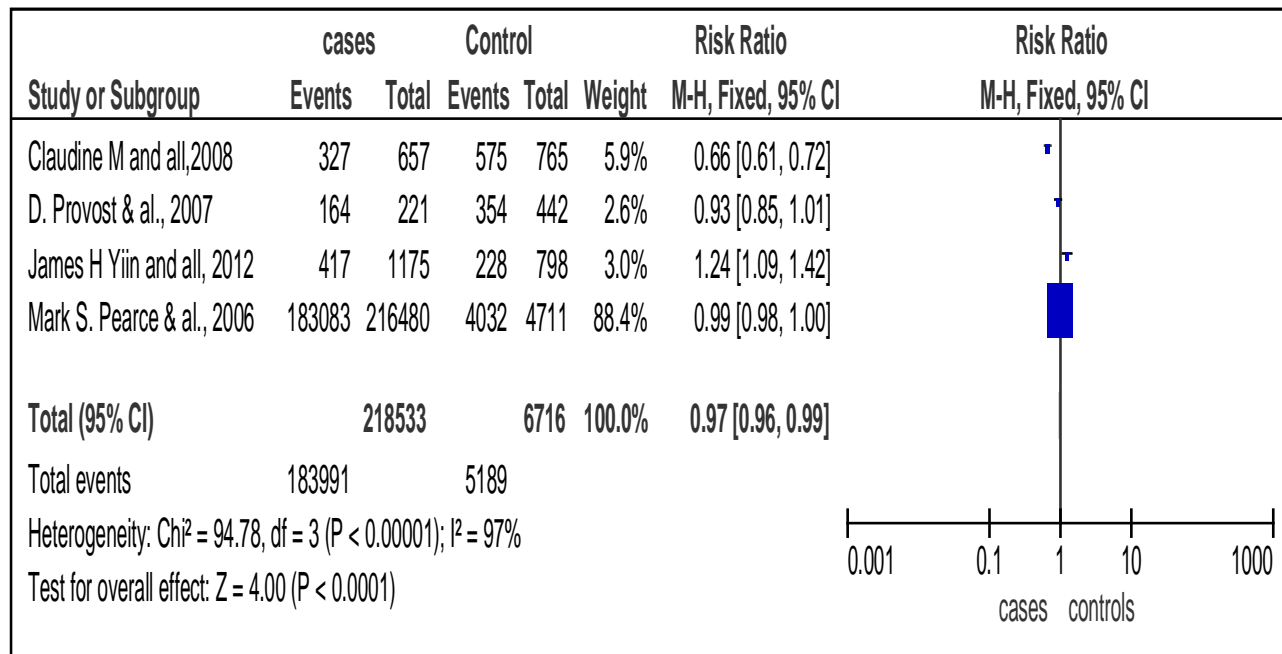


Figure19: Forest plot pour l'effet de l'exposition aux pesticides sur le cancer du cerveau.

Nous avons examiné 4 études épidémiologiques sur l'association possible entre l'exposition aux pesticides (résidentielle et de l'extérieure) et le cancer de cerveau.

Selon les résultats de notre Forst plot (**Figure 19**), la valeur I^2 est égal à 97% qui indique que une forte hétérogénéité, Donc l'hypothèse d'homogénéité est rejetée pour cette analyse : le «p» qui accompagne le test du chi-deux est inférieur à 0,00001.

On est également constaté que le risque relatif (RR) calculé en utilisant le modèle fixe (RR=0.97 ; IC= [0.96 ; 0.99]) est assez plus serré de celui calculé avec le modèle aléatoire (RR =0.93 ; IC = [0.76 ; 1.13]) (voir annexe),

L'hypothèse nulle du test d'association est rejetée ($p < 0.00001$), qui indique que l'effet de l'exposition aux pesticides est significatif donc la présence d'une association bien réelle entre l'exposition aux pesticides et le cancer de cerveau.

En plus de nos résultats, il existe d'autres résultats de diverses études qui les soutiennent, Une analyse univariée a révélé un lien significatif avec l'exposition aux pesticides dans les

vignobles. Ces résultats corroborent la preuve que les pesticides dans les vignobles contribuent à la mortalité par cancer du cerveau chez les agriculteurs [Jean FrancoisViel et al., 1998].

III.4.6 Effets de l'exposition aux pesticides sur le cancer du mélanoma

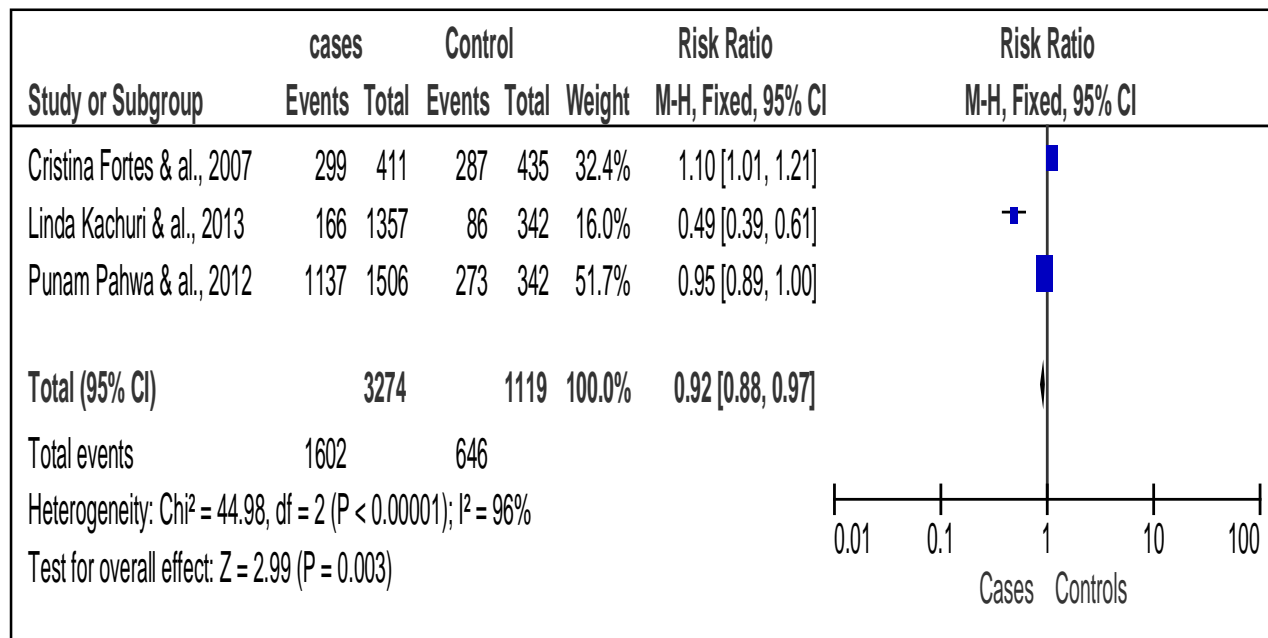


Figure 20: Forest plot pour l'effet de l'exposition aux pesticides sur le cancer du mélanoma.

Nous avons examiné 3 études épidémiologiques sur l'association possible entre l'exposition aux pesticides (résidentielle et de l'extérieure) et le cancer de la mélanoma.

Selon les résultats de notre Forst plot (**Figure 20**), la valeur I² est égal à 96% qui indique que une forte hétérogénéité, Donc l'hypothèse d'homogénéité est rejetée pour cette analyse : le «p » qui accompagne le test du chi-deux est inférieur à 0,00001.

On est également constaté que le risque relatif (RR) calculé en utilisant le modèle fixe (RR=0.92 ; IC= [0.88 ; 0.97]) est assez plus serré de celui calculé avec le modèle aléatoire (RR =0.82 ; IC = [0.62 ; 1.09]) (voir annexe),

L'hypothèse nulle du test d'association est rejetée (p<0.003), qui indique que l'effet de l'exposition aux pesticides est significatif donc la présence d'une association bien réelle entre l'exposition aux pesticides et le cancer de melanoma.

En plus de nos résultats, il existe d'autres résultats de diverses études qui les soutiennent, les pesticides peuvent être une autre source importante de risque de mélanome [Leslie K Dennis et al., 2010].

III.4.7 Effets de l'exposition aux pesticides sur le cancer de la vessie

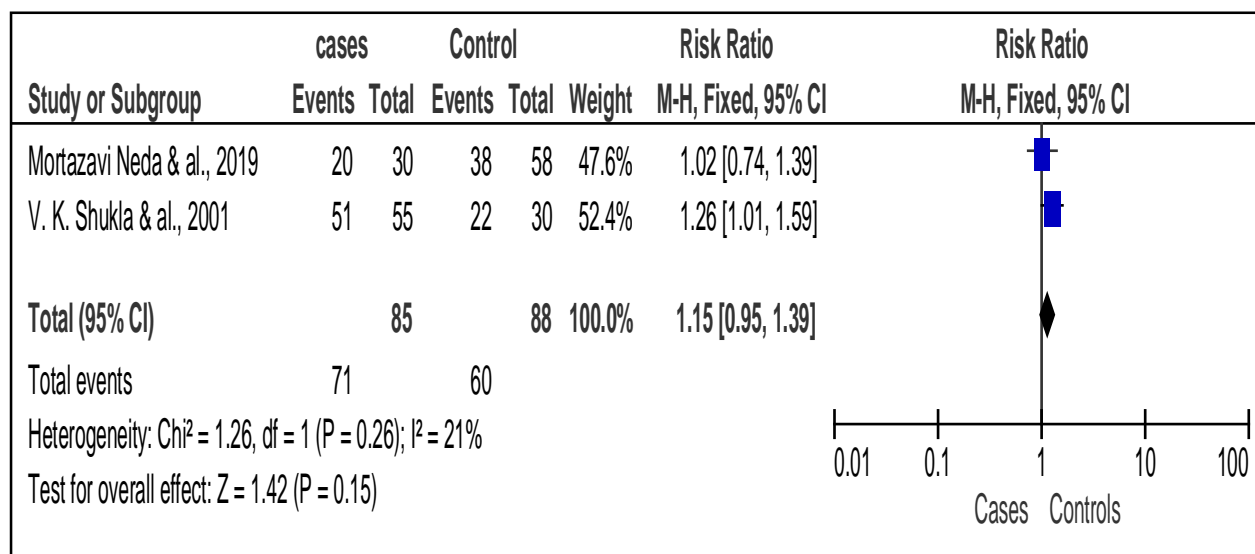


Figure 21: Forest plot pour l'effet de l'exposition aux pesticides sur le cancer de la vessie.

Nous avons examiné 2 études épidémiologiques sur l'association possible entre l'exposition aux pesticides (résidentielle et de l'extérieure) et le cancer de la vessie.

Selon les résultats de notre Forst plot (**Figure 21**), la valeur I² est égal à 21% qui indique que une faible hétérogénéité, Donc l'hypothèse d'homogénéité est acceptée pour cette analyse : le «p» qui accompagne le test du chi-deux est égale à 26%.

On est également constaté que le risque relatif (RR) calculé en utilisant le modèle fixe (RR=1.15 ; IC= [0.95 ; 1.39]) est assez proche de celui calculé avec le modèle aléatoire (RR =1.17 ; IC = [0.94 ; 1.44]) (voir annexe), Cela signifie, que l'effet d'exposition aux pesticides sur le cancer de vessie que l'on étudie est réellement distribué suivant une loi (approximativement) normale. ; Si ce n'est pas le cas, cela signifie que l'on a calculé un effet qui ne correspond à aucune situation réelle.

Le test d'association accepte l'hypothèse nulle (P=0.15), on ne peut pas conclure à un effet de l'exposition aux pesticides sur le cancer de la vessie.

Cette étude de ce type de cancer n'est pas suffisante pour juger de l'effet de l'exposition aux pesticides sur le cancer. Elle devrait être élargie.

III.4.8 Effets de l'exposition aux pesticides sur le cancer de la colorectale

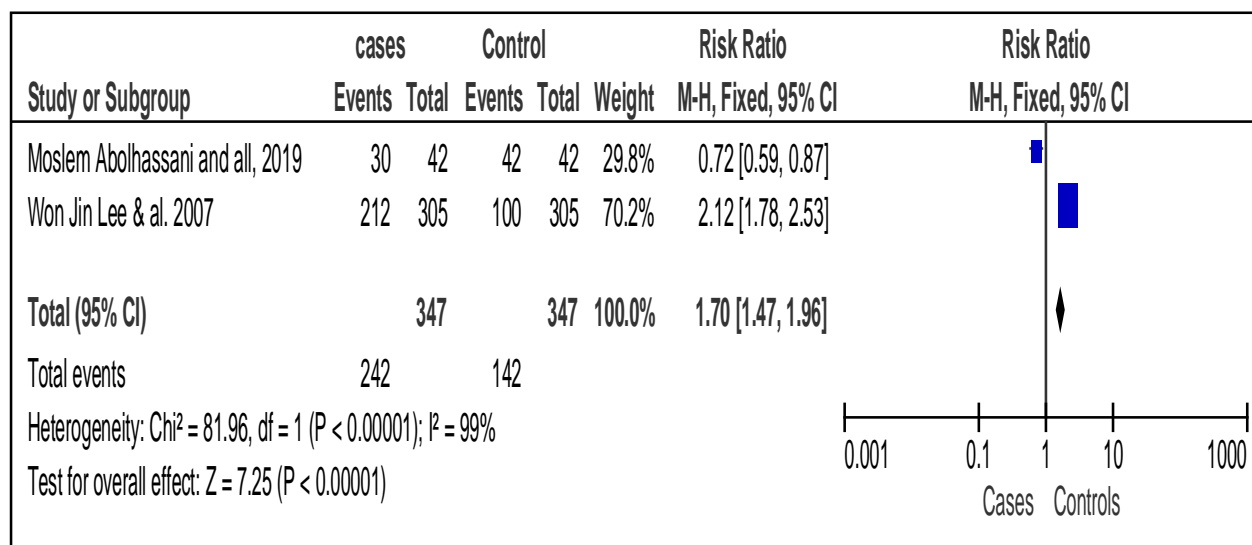


Figure22: Forest plot pour l'effet de l'exposition aux pesticides sur le cancer de colorectale.

Nous avons examiné 2 études épidémiologiques sur l'association possible entre l'exposition aux pesticides (résidentielle et de l'extérieure) et le cancer de le colorectale.

Selon les résultats de notre Forst plot (**Figure 22**), la valeur I² est égal à 99% qui indique que une forte hétérogénéité, Donc l'hypothèse d'homogénéité est rejetée pour cette analyse : le «p » qui accompagne le test du chi-deux est inférieur à 0,00001.

On est également constaté que le risque relatif (RR) calculé en utilisant le modèle fixe (RR=1.70 ; IC= [1.47 ; 1.96]) aléatoire (RR =1.23 ; IC = [0.38 ; 4.05]) est assez plus serré de celui calculé avec le modèle aléatoire (RR =1.23 ; IC = [0.38 ; 4.05]) (voir annexe),

L'hypothèse nulle du test d'association est rejetée (p<0.00001), qui indique que l'effet de l'exposition aux pesticides est significatif donc la présence d'une association bien réelle entre l'exposition aux pesticides et le cancer de colorectale.

En plus de nos résultats, il existe d'autres résultats de diverses études qui les soutiennent, Les niveaux élevés d'organochlorés signalés et leur relation avec l'âge, la résidence, la profession et l'état de santé justifient une étude plus approfondie de l'association possible entre les pesticides organochlorés et le cancer colorectal dans une population plus large en Egypte [**Amrs Soliman et al., 1997**].

III.4.9 Effets de l'exposition aux pesticides sur les différents types des cancers

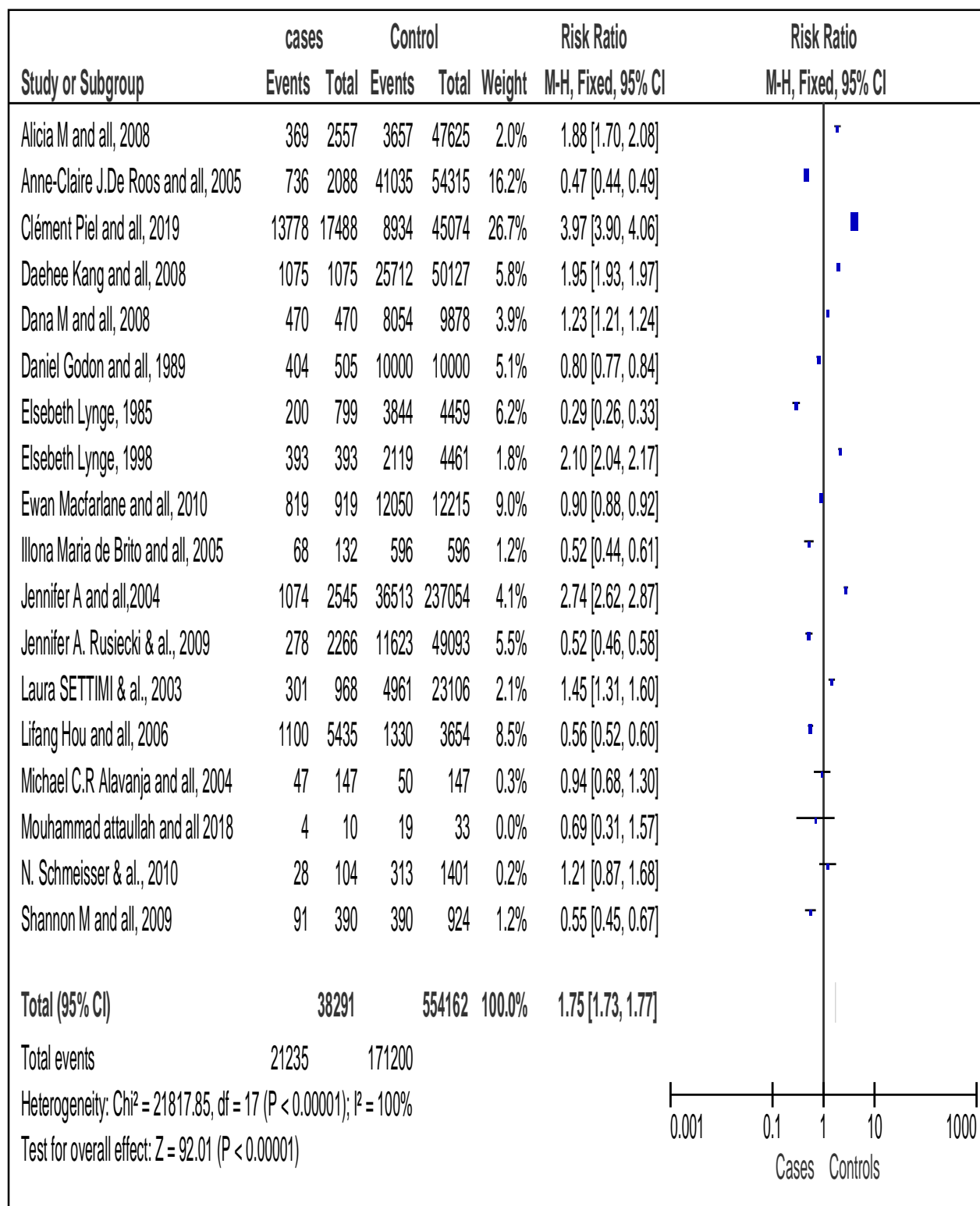


Figure23: Forest plot pour l'effet de l'exposition aux pesticides sur les différents types des cancers.

Nous avons examiné 18 études épidémiologiques sur l'association possible entre l'exposition aux pesticides (résidentielle et de l'extérieure) et les différents types des cancers.

Selon les résultats de notre Forst plot (**Figure 23**), la valeur I^2 est égal à 100% qui indique que une forte hétérogénéité, Donc l'hypothèse d'homogénéité est rejetée pour cette analyse : le «p» qui accompagne le test du chi-deux est inférieur à 0,00001.

On est également constaté que le risque relatif (RR) calculé en utilisant le modèle aléatoire (RR =1.01 ; IC = [0.79 ; 1.28]) est assez plus large de celui calculé avec le modèle fixe (RR=1.75 ; IC= [1.73 ; 1.77]) (voir annexe),

L'hypothèse nulle du test d'association est rejetée ($p < 0.00001$), qui indique que l'effet de l'exposition aux pesticides est significatif donc la présence d'une association bien réelle entre l'exposition aux pesticides et les différents types des cancers.

En plus de nos résultats, il existe d'autres résultats de diverses études qui les soutiennent, les excès du cancer du poumon, ainsi qu'un certain nombre d'autres cancers, chez les hommes et les femmes, suggèrent que, s'il s'agit d'une véritable association, des expositions à l'échelle de la population peuvent avoir eu lieu, bien que la plupart des hommes travaillent directement avec pesticide. [Catharina Wesseling et al., 1999].

III.5 Solutions suggérées pour éviter l'exposition aux pesticides

- La conscience environnementale et l'éthique sociale nous incitent aussi à choisir des produits locaux, de saison, ne provenant pas de l'autre côté de la terre... et mieux, si vous en avez la possibilité, cultivez vous-même de façon naturelle votre lopin de terre.

- La préparation adaptée des aliments permet également de réduire l'exposition à ces pesticides. Si vos fruits et légumes ne sont pas bio, épluchez les chaque fois que possible et sinon, rincez les soigneusement sous l'eau. Ces précautions réduisent malheureusement drastiquement l'apport des vitamines et minéraux et ne vous permettront pas d'ôter la totalité de ces substances, mais en réduiront nettement la concentration.

- Un mode de cuisson qui fait « suer » les aliments permet également d'en éliminer une partie, comme c'est le cas dans les cuits-vapeurs, à condition que la forme du couvercle évite à l'eau de condensation de ruisseler sur les aliments en train de cuire. Préférez donc des couvercles bien *bombés*, de manière à ce que l'eau ruisselle sur les bords du plat... et jetez l'eau.

- L'élimination à la source des pesticides constituerait le moyen ultime d'éviter toute forme d'exposition ou d'intoxication à ces produits. Or, dans certains milieux, comme

- L'agriculture conventionnelle, il s'avère difficile de cesser complètement l'utilisation de ces substances.
- Certains techniques ou pratiques alternatives permettent toutefois de diminuer les besoins en pesticides.
- S'assurer de bien identifier le problème (stade de développement, seuil d'intervention, etc.).
- Favoriser des moyens mécaniques ou physiques pour le contrôle des organismes indésirables.
- Exploiter des cultures et des variétés de plantes adaptées au climat et résistantes aux organismes nuisibles.
- Adopter des techniques de fertilisation appropriées.
- Pratiquer une rotation des cultures afin de détruire ou d'affaiblir certains ennemis.
- Utiliser des semences et des plants propres et sains.
- Assurer un drainage et un égouttement efficace des sols.
- Adopter des pratiques culturales, comme le sarclage stratégique, qui nuisent aux ravageurs.
- Intégrer des moyens de lutte variés afin d'éviter la résistance des organismes nuisibles.
- Adopter des pratiques culturales basées sur l'emplacement stratégique des cultures afin de limiter la prolifération de certains types d'insectes et donc, de diminuer l'utilisation d'insecticides.
- Porter des vêtements pour protéger le corps du passage des pesticides
- Porter des masques de protection
- Portez des gants de protection
- Couvrir tout le corps pour éviter tout contact avec les pesticides
- Évitez l'exposition directe aux pesticides

Conclusion

IV. Conclusion

En oncologie, la méta-analyse est une approche importante permettant de fournir une réponse plus fiable à une question de recherche clinique qui a été évaluée dans plusieurs études mais avec des résultats incohérents. Cette approche est considérée comme l'une des sources cruciales, fiable et de preuves scientifiques.

L'implémentation de la méthode méta-analyse nous a permis de combiner et de mettre en commun les données de plusieurs études scientifiques antérieures mettant en évidence la relation entre l'exposition aux pesticides et différents types de cancer et en utilisant des approches et des formules statistiques intégrées dans l'outil informatique– de tester l'efficacité et la fiabilité des résultats obtenus par ces études.

A travers le présent travail, nous avons pu trouver une association réelle entre l'exposition aux pesticides et le développement de plusieurs types de cancer (cancer de sein, les cancers des enfants, cancer de le lymphome non hodgkinien, cancer de prostate, cancer de pancréas, cancer de cerveau, cancer de mélanome, cancer de colorectale et les autres types). Cette association est expliquée bien dans notre discussion et nous avons également constaté dans nos résultats, qu'Il ya un résultat de l'effet de l'exposition aux pesticides sur le cancer de la vessie qu'il n'ya pas de relation entre eux, Cela est du aux erreurs statistiques que d'autres ont commises lors de l'étude de cette relation, ou aux erreurs que nous avons commises lors de l'extraction des informations des articles, et c'est une petite étude qui ne peut être jugée.

Nos résultats nous permettent de répondre à notre problématique. Cependant, l'étude devrait être élargie en termes de nombre d'articles étudiés et d'où les critères de jugements juger définitivement sur cette association.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

-**A Biyi., A Doudouh., A Zekri., M Caoui., N Benrais.,** 2001. Le processus metastatique. Médecine du Magherb n90.

-**A Ly.,** 2007. Cancer et environnement en Afrique. Springer oncologie cancer et environnement, 9:p. 370–379.

-**Amr S. Soliman., Mary Ann Smith., Sharon P Cooper., Kadry Ismail., Hussein Khaled., Sohair Ismail., R Sue McPherson., Ibrahim A. Seifeldin., Melissa L. Bondy.,** 1997. Serum Organochlorine Pesticide Levels in Patients with Colorectal Cancer in Egypt. Archives of Environmental Health: An International Journal, Vol. 52 (No. 611).

-**Ann Hsing., Joseph K McLaughlin., Wei Zheng., Yu-Tang Gao.,** William J. Blot., 1993. Occupation physical activity and risk of prostate cancer in Shanghai, People's Republic of China. Cancer causes and control, 5. 1994.

-**A Noel., Ch Gilles., J M Foidart.,** 2011. Invasion et dissémination métastatiques dans le cancer du sein : mécanismes. Rev Med Liège, 66 :5-6 : 274-278.

-**Aubertol N ., Barbier J . M .,Carpentierx A., Gril J.J .,G uichard L . , Lucas P . , Savary S., SaviniI ., VOLTZ M .,** 2005 .Pesticides, agriculture et environnement : Réduire l'utilisation des pesticides et limiter leurs impacts environnementaux ; Rapport d'Expertise scientifique collective, INRA ET CE MAGREF. France .64 p.azedarach L., Caryologia, 57, pp. 290–293.

-**Boland; I.Koomen ; Van Lindth ; D. Jeude ; J .Oudejans .** les pesticides compositions. utilisation et risques. Edition agro dok (2004).

-**Bouland Catherine.,** 2000. Les mécanismes de la carcinogénèse et l'environnement, Institut Bruxellois pour la Gestion de l'Environnement. Observatoire des Données de l'Environnement.

-**Bouzaharnée Deffar .,** 2016. Mécanismes de l'oncogénèse. Université Ferhat Abbas -Sétif 1.

-**Brigitte Boyer., Jacqueline Jouanneau., Gordon Tucker., Ana Maria Vallés., Xavier Sastre., Ginette Moens., Jean-Paul Thiéry.,** 1990. La métastase cancéreuse. Médecine/ Science, 6 : p. 433-42.

-**Bruce Ames., Lois Swirsky Gold.,** 1998. The Causes and Prevention of Cancer: The Role of Environment. Kluwer Academic Publishers. Printed in the Netherlands, 11:p. 205–220.

-Camparoto L., Teixeira R., Mantovani, MS.Vicentini, 2002. Effects of maytenusilicifolia Mart. and bauhinia candicansBenth infusions on onionroot-tip and ratbone-marrowcells. Genetics and molecular biology, 25, pp. 85-89, ISSN 1415- 4757.

-Capkin E., AltinokI . , KaratianS .2006 . Water quality and fish size affect toxicity of endosulfane , an organochlorine pesticides , to rainbowtroutchemosphere vol 64 : 1793 -1800

-Catharina Wesseling., Daniel Antich., Cgrister Hogstedt., Ana Cecilia Rodrogoez., Anders Ahlbom., 1999. Geographical differences of cancer incidence in costa rica in relation to environmental and occupational pesticide exposure. International Journal of epidemiology, 28 :p. 365-374.

Chi Anh Ta, 1997. Effet des fibres alimentaire sur la mise en disponibilité des résidus de pesticides retrouvés dans la diète. Sciences des aliments et de Nutrition. Québec, p167.

-Christelle Le danteca., Alain Chevaillerb., Yves Renaudineau., 2013. Epigénétique et auto- immune. Elsevier Masson SAS immunologie, N°457.

-Colin F. 2000. Approche spatial de la pollution chronique des eaux de surface par les produits phytosanitaires, cas de l'atrazine dans le bassin versant du Sousson (Gers, France), Thèse de doctorat , Unité de recherché mixte : CEMAGREF-ENGREF « structures et systèmes spatiaux » , Montpellier , France . 274 P.

-Corcia A., MarchettiM .1991 .Multiresidue method for pesticides in drinking water usinga graphitized carbon black cartridge extraction and liquid chromatographic analysis, Analytical chemistry, vol 63 : 580 – 585.

-Crédric Hermans., Nathalie Lannoy., 2017. Thérapie génique en 2017 : état des lieux et perspectives. Cliniques universitaires saint-luc, 10, B-1200.

-Cuppen J .G .M . , Vanden Brink P .J . , Canps E., Vil K .F. BrockT .C.M .2000 . Impact of the fungicide carbendazin in frech water microcosms. Water quality breakdown of particule organicmatter and responcees of macro inverttebrates. Aquats Toxicol .vol 48 : 233 – 250.

- Deepa Rajagopalan., Sudhakar Jha., 2018. An epi(c) genetic war: Pathogens, cancer and human genome. Science direct journal homepage, 1869 :p.333-345.

- Denis Gingras., Richard Béliveau., 1997.L'angiogenèse tumorale : une nouvelle cible thérapeutique anticancéreuse. médecine/sciences ,13 :p. 1428-35.

- Dominique Morello ., Charles Babinet ., 1989. Oncogènes et développement .médecine/sciences ,5:p. 16-23.

-D Heemst., R Westendorp., 2007. Ageing or cancer: A review on the role of caretakers and gatekeepers. *European Journal of Cancer*, 43:p. 15 2144-2152.

-E Gnansia., 2017. Environnement, génétique et épigénétique. *Environment, Genetics, and Epigenetics*, 9:p. 66-72.

-Feretti D, Zerbini I, Zani C, Ceretti E, Moretti Monarca, 2007. Allium cepa chromosome aberration and micronucleus tests applied to study genotoxicity of Extracts from pesticide-treated vegetables and grapes. *Food Addit. Contam.* 24 (26): 561-572.

-Geneviève van Maele-Fabry., 2018. *Cancers pédiatriques et pesticides.* Laurence Gamet-Payrastre, INRA, UMR 1331 Toxalim, Toulouse.

-Helen Mcduffie., Punam Pahwa., John McLaughlin., John Spinelli., Shirley Fincham., James Dosman., Diane Robson., Leo Skinnider., Norman Wchoi., 2001. Non-Hodgkin's Lymphoma and Specific Pesticide Exposures in Men: Cross-Canada Study of Pesticides and Health. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 1155 Vol. 10, 1155–1163.

-Hontaas Agathe., 2014. Prise en charge des patients cancéreux à l'officine. Thèse de doctorat : Sciences pharmaceutique. Université Toulouse III Paulsabatie.

-Ikeda K., Pant B ., Mishiro A ., Ozawa K., Masujima T. Sugiyama M., 2000. A convenient method for the evaluation of anti-tumor agents affecting the cell cycle. *Journal of Bioscience and Bioengineering*, 90 (5) : 574 – 576.

-Jan Dich., Shelia Hoar Zahm., Annika Hanberg., Hansolov Adami., 1997. Pesticides and cancer. *Cancer Causes and Control*, 8, pp. 420-44.

-Jean Gunzburg., 2000. Cancer : GTPases et suppresseurs de tumeurs. *Medicine / Sciences*, 16 : p.487-91.

-Jean-francois Vie., Bruno Challier., Alexandre Pitard., 1998. Brain cancer mortality among french farmers: The vineyard pesticide hypothesis. *Archives of environmental health*, [Vol. 53 (No. 1).

-JF Dore., MC Chignol., 2007. Cancer, soleil et UV. Quelle protection ?. *Springer oncologie cancer et environnement*, 9:p. 348–351.

-Johannes Guo., Eero Pukkala, Pentti Kyyronen., Marjaliisa Lindbohm., Pirjo Heikkila., Timo Kauppinen., 2004. Testicular cancer, occupation and exposure to chemical agents among Finnish men in 1971–1995. *Springer Printed in the Netherlands*, 16:p. 97–103.

-Jon Fryzek., David Garabrant., Sioban Harlow., Richard K. Severson., Brenda W. Gillespie., Maryjean Schenk., David Schottenfeld., 1997. A case-control study of self-reported exposures to pesticides and pancreas cancer in southeastern Michigan. Publication de l'Union internationale contre le cancer, 72, 62–6.

-K.Moussaoui ; R.Boussahe ; Y.Tchoulak ; O.Hauochine ; M.Benmami ; N.Dalachi ; Ecole nationale polytechnique ; Alger-2001.

-Lauwerys R., Haufroid V ., Huet P., Lison D., 2007. Toxicologie industrielle et intoxication professionnelles . Elsevier Masson,ed.,p.1252.

-Lennart Hardell., Mikael Eriksson., 1999. A Case–Control study of non-hadgkin lymphoma and exposure to pesticides. American cancer society, Volume 85 Number 6.

-Leslie Dennis., Charles Lynch., Dale Sandler., Michael Alavanja., 2010. Pesticide use and cutaneous melanoma in pesticide applicators in the agricultural health study. Environmental health perspectives, volume 118 number 6.

-L Abbassi., K Cao., Y Kirova., 2019. immunothérapie et radiothérapie dans la prise en charge du cancer du sein : rationnel et synthèse de la littérature sur les applications cliniques actuelles. Cancer Radiothérapie,3978.

-Lola Girard., Nathalie Reix., Carole Mathelin., 2019. Impact des pesticides perturbateurs endocriniens sur le cancer du sein. Journal pre-proof, gofs 3204.

-Louise Bouchard., 2005. Guide : Ce qu'il faut savoir sur la chimiothérapie. Fondation québécoise du cancer, 107391963 RR0001.

-Maamri Abdellatif., 2016. Cancer et pesticides. Annales des sciences de la santé, 1 :p.1-7.

-Mackenzie A, Ball S, Virdee S, 1998. Instant notes in ecology. Bios scientifique publisher page 288-290

-Mary L. McBride., 1998. Cancers des enfants et contaminants de l'environnement. Revue canadienne de santé publique. Volume 89, Supplément1.

-Maxime Ulysse ., 2013. Découverte de biomarqueurs prédictifs en cancer du sein par Intégration Transcriptome-Interactome. Thèse de doctorat : Bioinformatique. Université de Marseille.

-Meriam Hafsia., Olfa El Maalel., Slim Ben Ahmed., Haifa Aroui., Imen Kacem., Sana El Guerdi., Maher Maoua., Aicha Brahem., Houdakaiboussi., Souhail Chatti., Nejib Mrizek.,

2018. Cancer du sein et exposition aux pesticides : résultats d'une enquête réalisée à sousse Tunisie. Archives des maladies professionnelles et de l'environnement 79 :p.407-477.

-Michael Alavanja., Claudine Samanic., Mustafa Dosemeci., Jay Lubin., Robert Tarone., Charles Lynch., Charles Knott., Kent Thomas., Jane Hoppin., Joseph Barker., Joseph Coble1., Dale Sandler., and Aaron Blair., 2003. Use of agricultural pesticides and prostate cancer risk in the agricultural health study cohort. American journal of epidemiology, Vol. 157, No. 9.

-Merhi Maysaloun., 2008. Etude de l'impact de l'exposition à des mélanges de pesticides à faibles doses : caractérisation des effets sur des lignées cellulaires humaines et sur le système hématopoïétique murin. Thèse de doctorat : Pathologie, Toxicologie, Génétique & Nutrition. L'Institut National Polytechnique de Toulouse, 140.

-Ningqi Hou., Susan Hong., Wenli Wang., Olufunmilayo Olopade., James Dignam., Dezheng Hu., 2013. Hormone replacement therapy and breast cancer. jnci.oxfordjournals.org, DOI:p.10.1093.

-N Uhrhammer., S Bornes., Y J Bignon., 2005. Quelle place tiennent les gènes BRCA1 et BRCA2 dans les risques héréditaires de cancer de l'ovaire ?. Springer oncologie les cancers de l'ovaire, 7:p. 526-530.

-Raphaëlle Ancellin., Dominique Bessette., 2013. Surpoids, obésité et risque de cancers. Springer-verlag France, 15:p. 193–201.

- R Ancellin., D Bessette ., C Chauvet ., A Deutsch ., J Gaillot., A Lasserre., V Philiber., 2014. La prévention des cancers : rôle et implication des professionnels de sante. Springer Oncologie, 16:p. HS39–HS44.

-R Ancellin., N Druesne-Pecollo., E Barrandon., A Dumond., P Latino-Martel., 2010. Nutrition et prévention primaire des cancers. Springer-Verlag France biotribune.

RelyeaR . A 2009. A cocktail of contaminants : How mixtures of pesticides at low concentration affect aquatic communities .oecologia, vol 159 (2) : 363 – 376.

-R Monier., M Tubiana., 2008. Cancérogénèse. Accroissement des connaissances et évolution des concepts. Springer oncologie, 10:p. 319–347.

-Sandy Courapied., 2010. Implication de l'oncogène STAT3 dans la réponse aux traitements de chimiothérapies : Application au cancer colorectal. Thèse de doctorat : Biologie cellulaire. Université du havard.

-Société canadienne du cancer. 2018. Radiothérapie : Guide pratique, 32056-2-N0.

-Sophie Deltour., Valérie Chopin., Dominique Leprince., 2005. Modifications épigénétiques et cancer. *Medicine/Science*, 21 : p. 405-11.

-V Costes., 2004. La cellule cancéreuse-phase locale du cancer. Faculté de Médecine Montpellier-Nîmes.

-V Krutovskikh., C Partensky., 2011. Nouvelles perspectives en oncologie : épigénétique et cellules souches cancéreuses. *Sci science direct cancer radiothérapie*, 15 : p .716-722.

-Y Vano., S Schneide., 2009. Alimentation et cancer : quelles évidences, quelles recommandations ?. *Nutrition et cancer*, 11:p. 191–199.

-Y Mennon., 2016. Etude des effets pharmacologiques d'inhibiteurs non nucléosidiques de la méthylation de l'ADN. Thèse de doctorat : Science pharmaceutique. Université du havard.

Les sites web

- ✓ **Albert Thomas** : Dernières données mondiales sur le cancer : le fardeau du cancer atteint 18.1 millions de nouveaux cas et 9.6 millions de décès par cancer en 2018. [PDF] (12/09/2018), disponible sur : <https://www.iarc.fr/>.
- ✓ **Abdelmalek Boudiaf** : Plan National Cancer 2015-2019 Dz. [PDF] (10/2014), disponible sur : www.sante.gov.dz.
- ✓ **O. Bessaoud., JP Pellissier., JP Rolland., W. Khechimi** : Rapport de synthèse sur l'agriculture en Algérie. [Rapport de recherche][PDF] CIHEAM-IAMM. 2019, pp.82. hal-02137632 (Consulter le : 15/08/2020).
- ✓ **-Nicole BONNEFOY** : Les pesticides et leur impact sur la santé et l'environnement. [PDF], (10-oct 2012) Rapport du Sénat n° 42, disponible sur : <http://www.senat.fr/rap/r12-042-1/r12-042-11.pdf> (Consulter le : 28/06/2020).
- ✓ **Marisol Touraine. Geneviève Fioraso** : Le Plan cancer 2014-2019. [PDF](2014/2019), disponible sur : <http://www.e-cancer.fr>.
- ✓ **BETTICHE Farida** : Usages des produits phytosanitaires dans les cultures sous serres des Ziban (Algérie) et évaluation des conséquences environnementales possibles, [PDF] (2017), thèse de doctorat, disponible sur : http://thesis.univ-biskra.dz/4524/1/1%20Th%C3%A8se%20finale_BETTICHE_Farida.pdf (Consulté le 24/06/2020).
- ✓ **Source 1** : https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fmarialyoo.blogspot.com%2F2017%2F11%2Fradiotherapie%2Fdefinitionpdf.html&psig=AOvVaw1UGZNRj5WesP0dYqQO_9a&ust=1593176005253000&source=images&cd=vfe&ved=0CA0QjhxqFwoTCLji6KyBneoCFQAAAAAdAAAAABAD.
- ✓ **Source 2** : Vincent keunen blog les facteurs de risque Posted on 2008-01-19 by vincentkeunen source: Les aliments contre le cancer p. 19 https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fvincent.keunen.net%2F2008%2F01%2F19%2Flesfacteursderisque%2F&psig=AOvVaw2PeBOL6H32vKSeiNaMzrns&ust=1600545134353000&source=images&cd=vfe&ved=0CA0QjhxqFwoTClie_q_D8-sCFQAAAAAdAAAAABAL.
- ✓ **Source 3** : <http://www.chups.jussieu.fr/polys/cancero/POLY.Chp.3.5.html>.
- ✓ **Source 4** : **Nicole BONNEFOY** : Les pesticides et leur impact sur la santé et l'environnement. [PDF], (10-oct 2012) Rapport du Sénat n° 42, disponible sur : <http://www.senat.fr/rap/r12-042-1/r12-042-11.pdf> (Consulter le : 28/06/2020).

- ✓ **Source5** : **APRIFEL** : pesticides, risques & sécurité Alimentaire, [PDF], (janvier 2004), Disponible sur : «http://www.aprifel.com/userfiles/file/pesticides_risques_securite_a.pdf» (Consulté le 28/06/2020)
- ✓ **Source6** : Disponible sur : http://www.boucblair.fr/article_1577_2_jardiner-au-naturel--ca-coule-de-source_fr.html (Consulté le 07/04/2020)
- ✓ **Source7** : Disponible sur : BETTICHE Farida : Usages des produits phytosanitaires dans les cultures sous serres des Ziban (Algérie) et évaluation des conséquences environnementales possibles, [PDF] (2017), thèse de doctorat, disponible sur : http://thesis.univ-biskra.dz/4524/1/1%20Th%C3%A8se%20finale_BETTICHE_Farida.pdf (Consulté le 24/06/2020).

Annexe

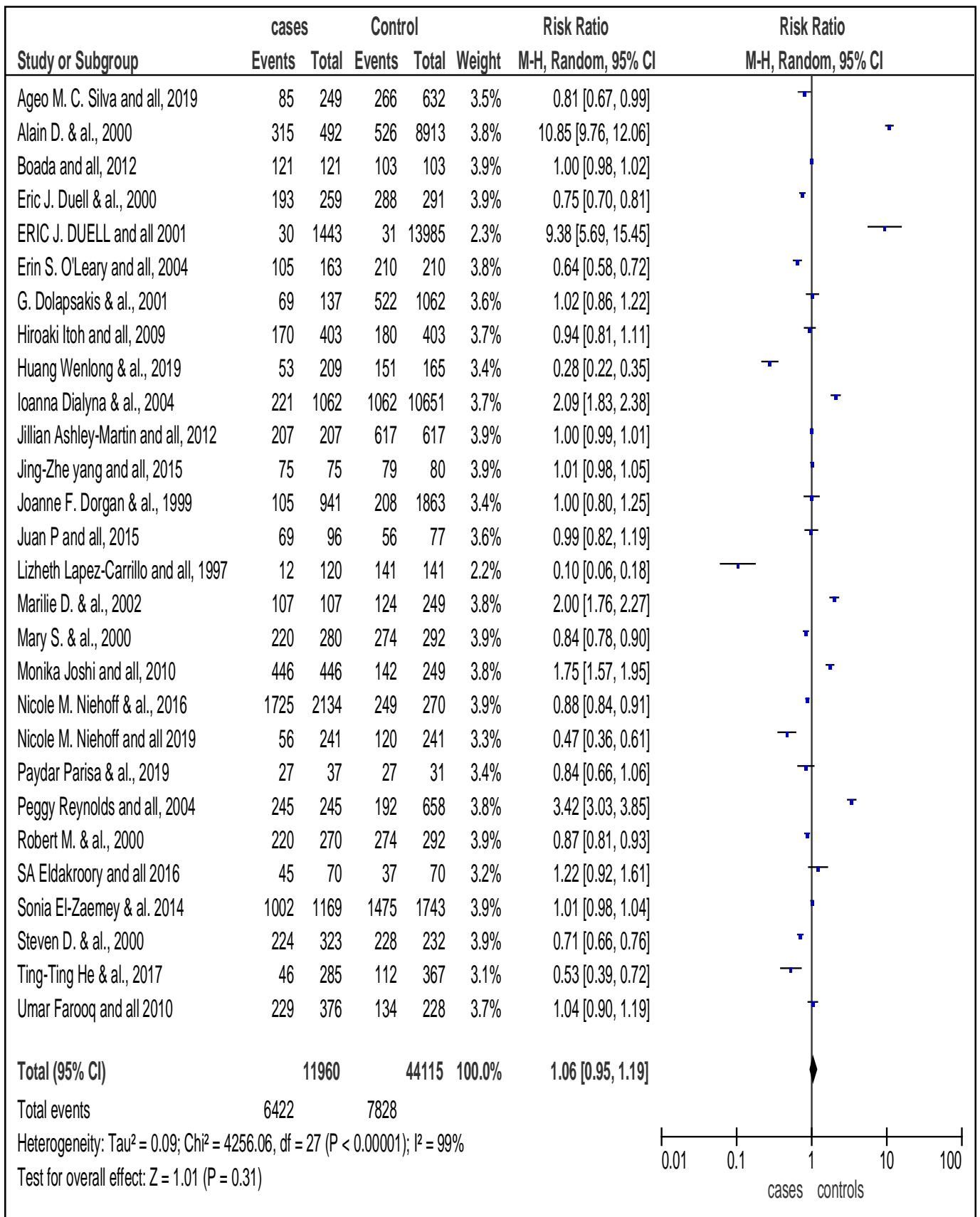


Figure24: Forest plot pour l'effet de l'exposition aux pesticides sur le cancer du sein

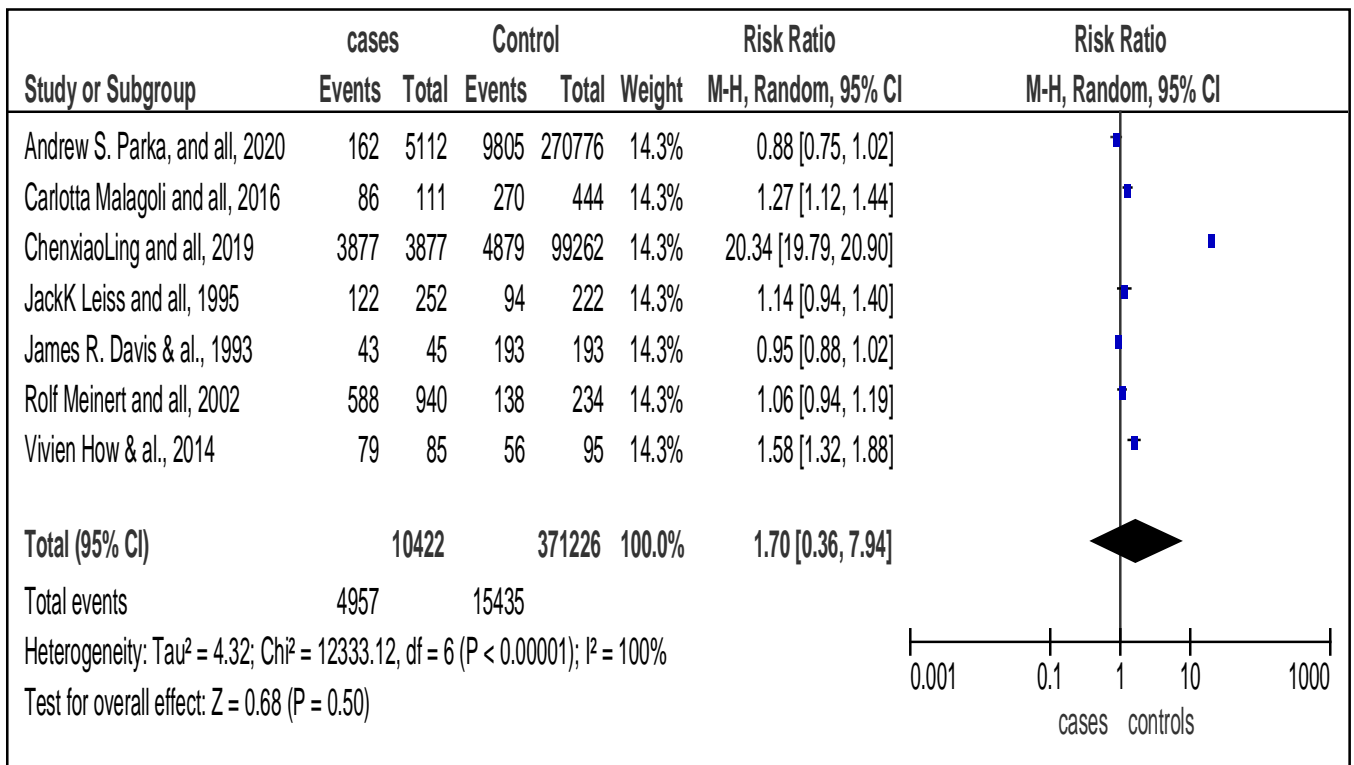


Figure25: Forest plot pour l'effet de l'exposition aux pesticides sur les cancers des enfants

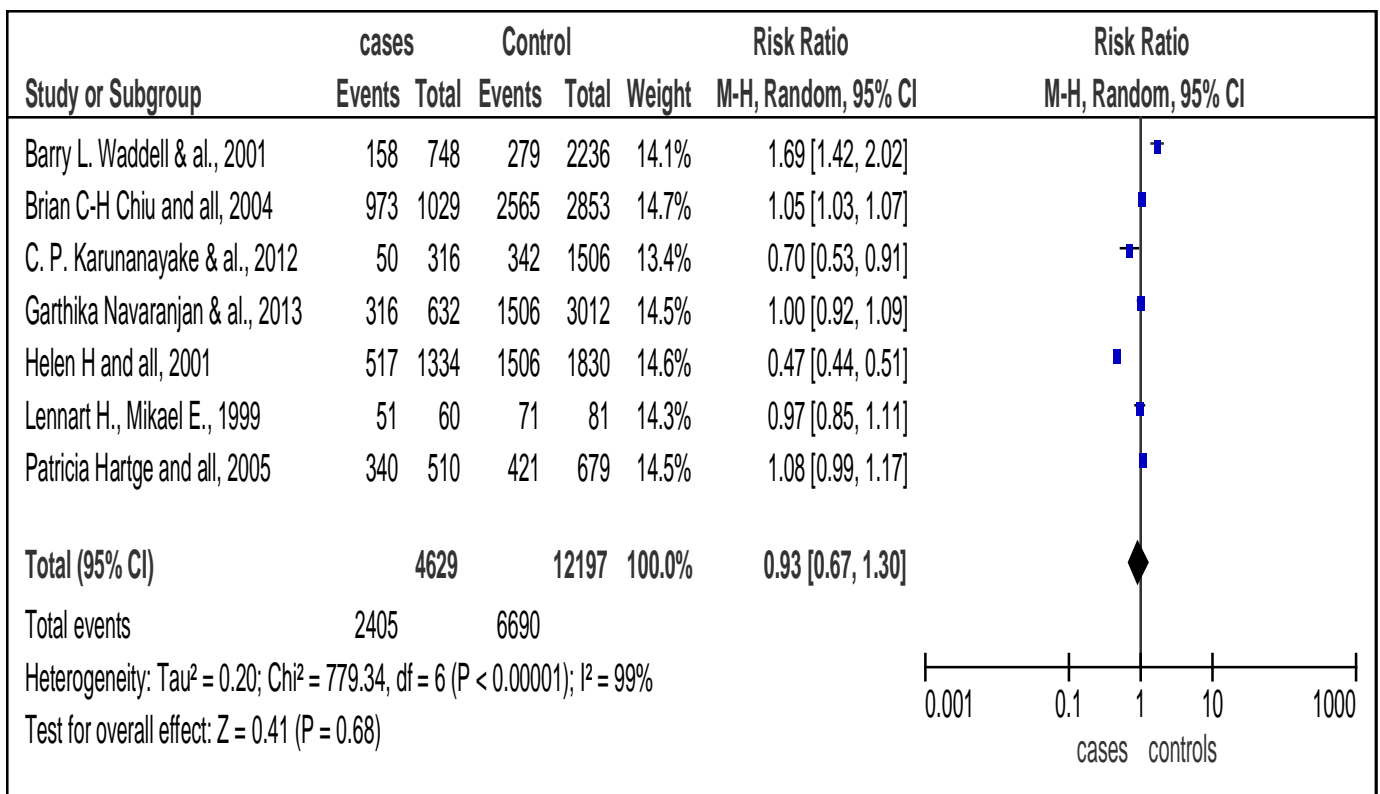


Figure26: Forest plot pour l'effet de l'exposition aux pesticides sur le cancer de non hodgkin's lymphoma

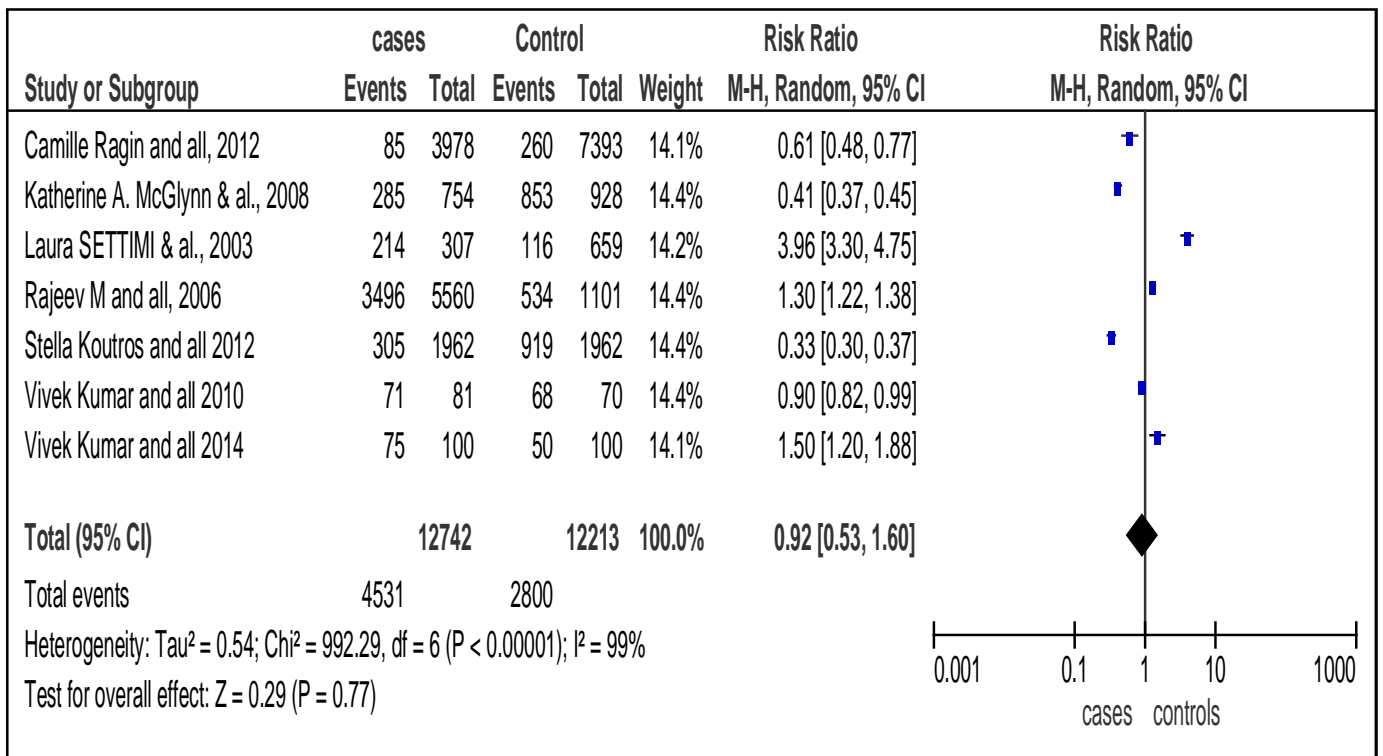


Figure27: Forest plot pour l'effet de l'exposition aux pesticides sur le cancer de prostate.

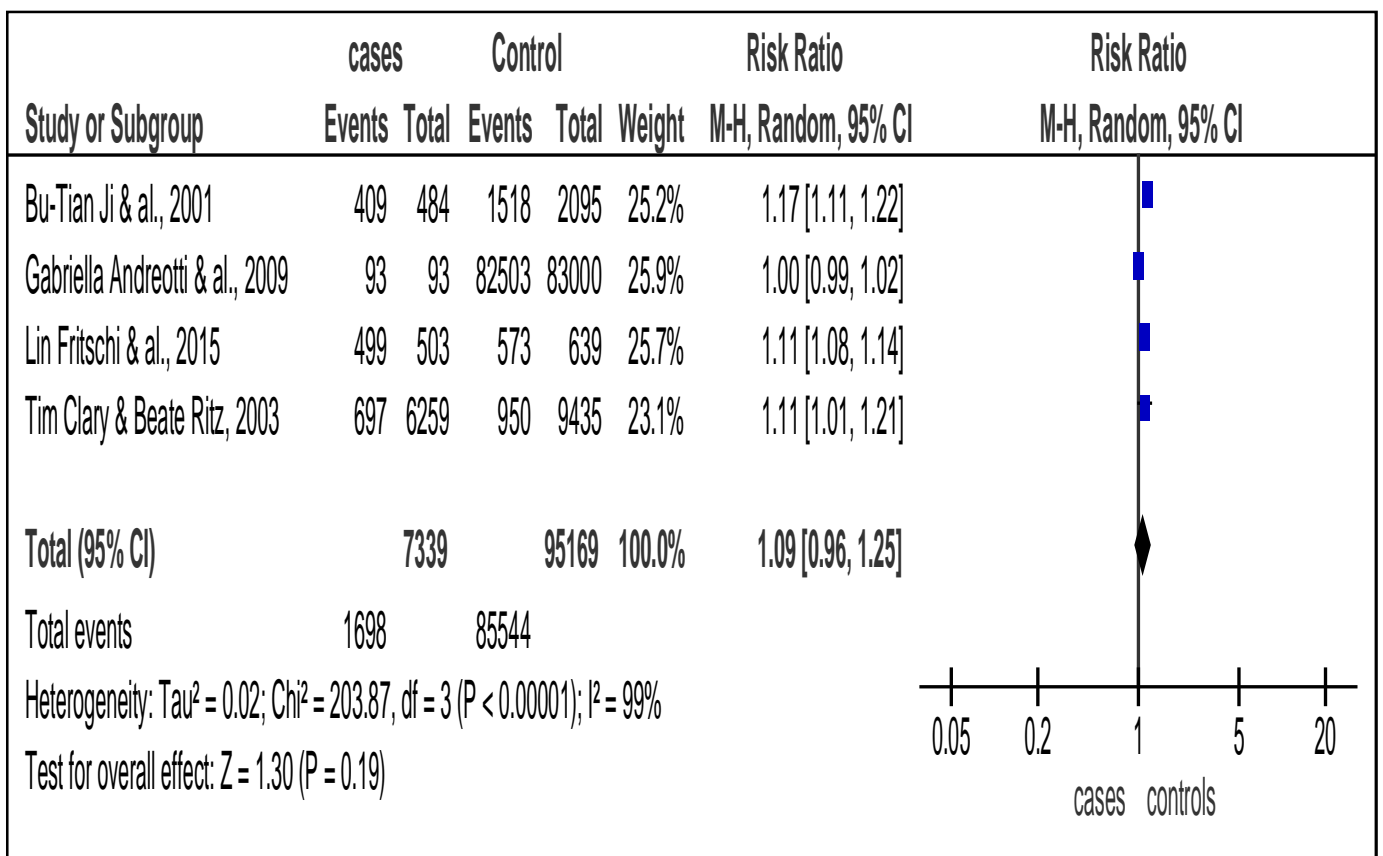


Figure28: Forest plot pour l'effet de l'exposition aux pesticides sur le cancer de pancréas.

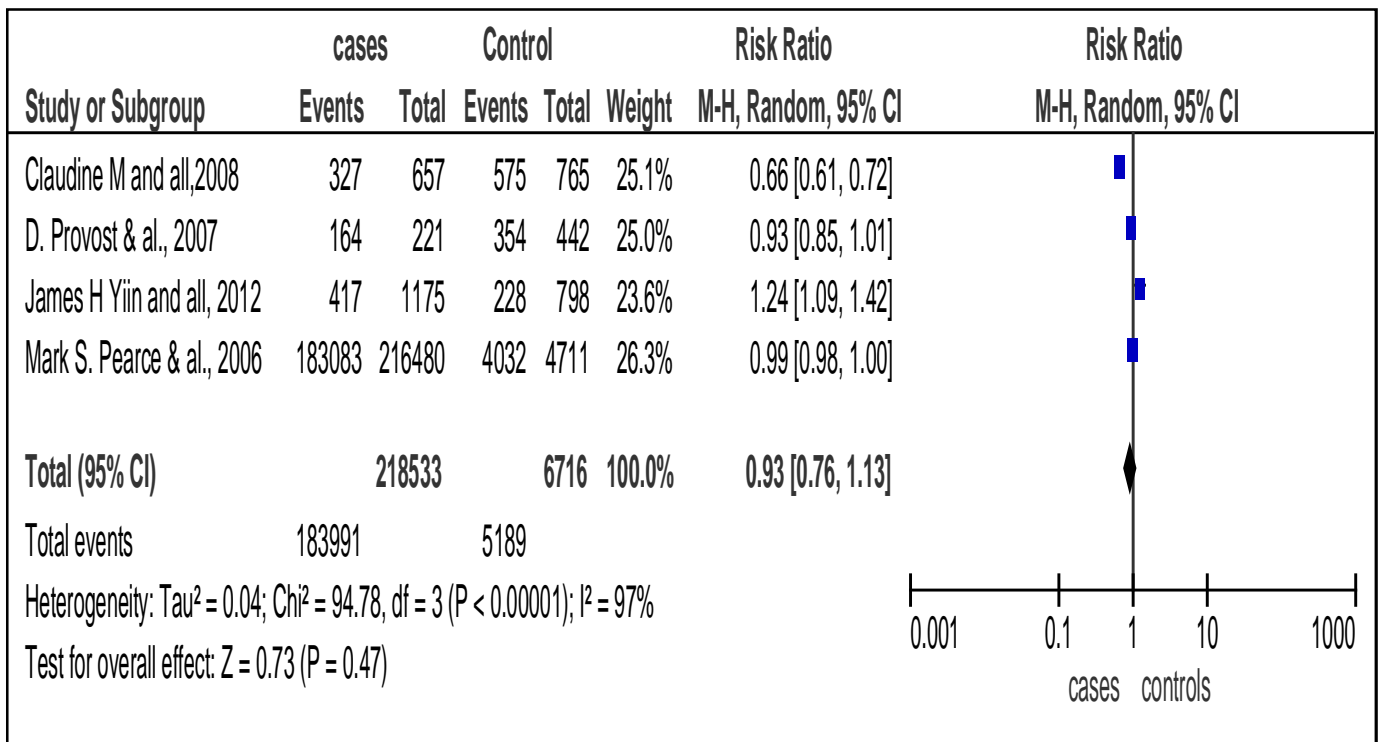


Figure29: Forest plot pour l'effet de l'exposition aux pesticides sur le cancer de cerveau.

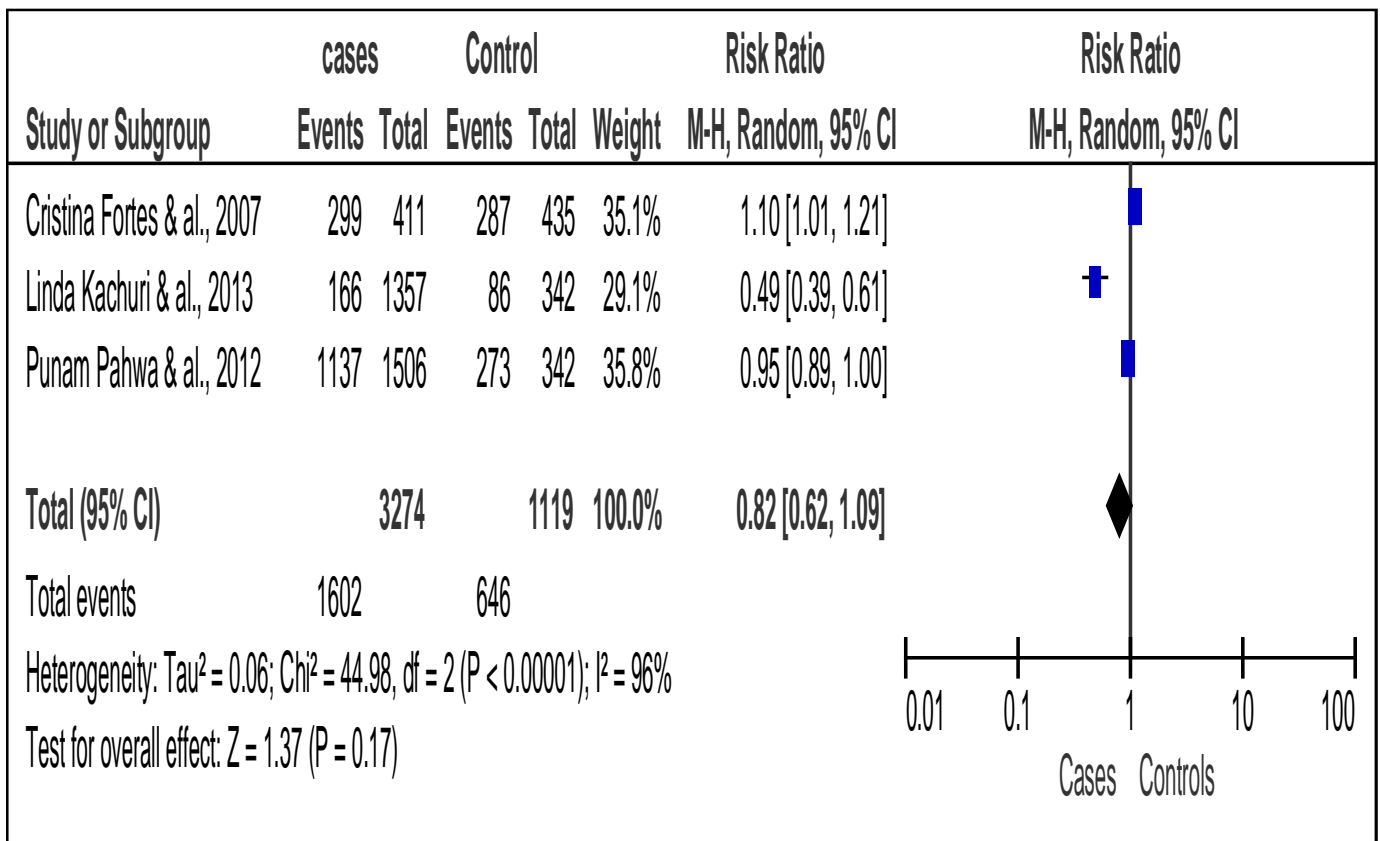


Figure30: Forest plot pour l'effet de l'exposition aux pesticides sur le cancer de mélanoma.

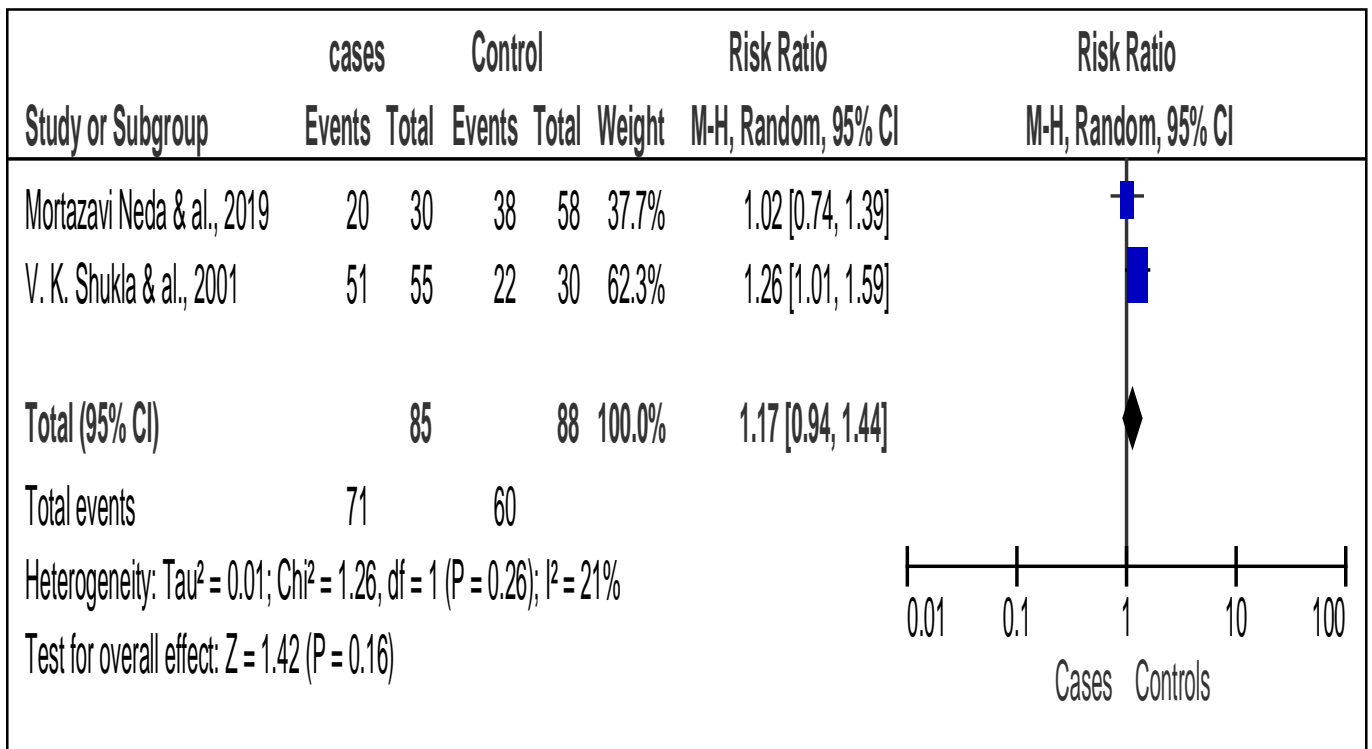


Figure31: Forest plot pour l'effet de l'exposition aux pesticides sur le cancer de la vessie.

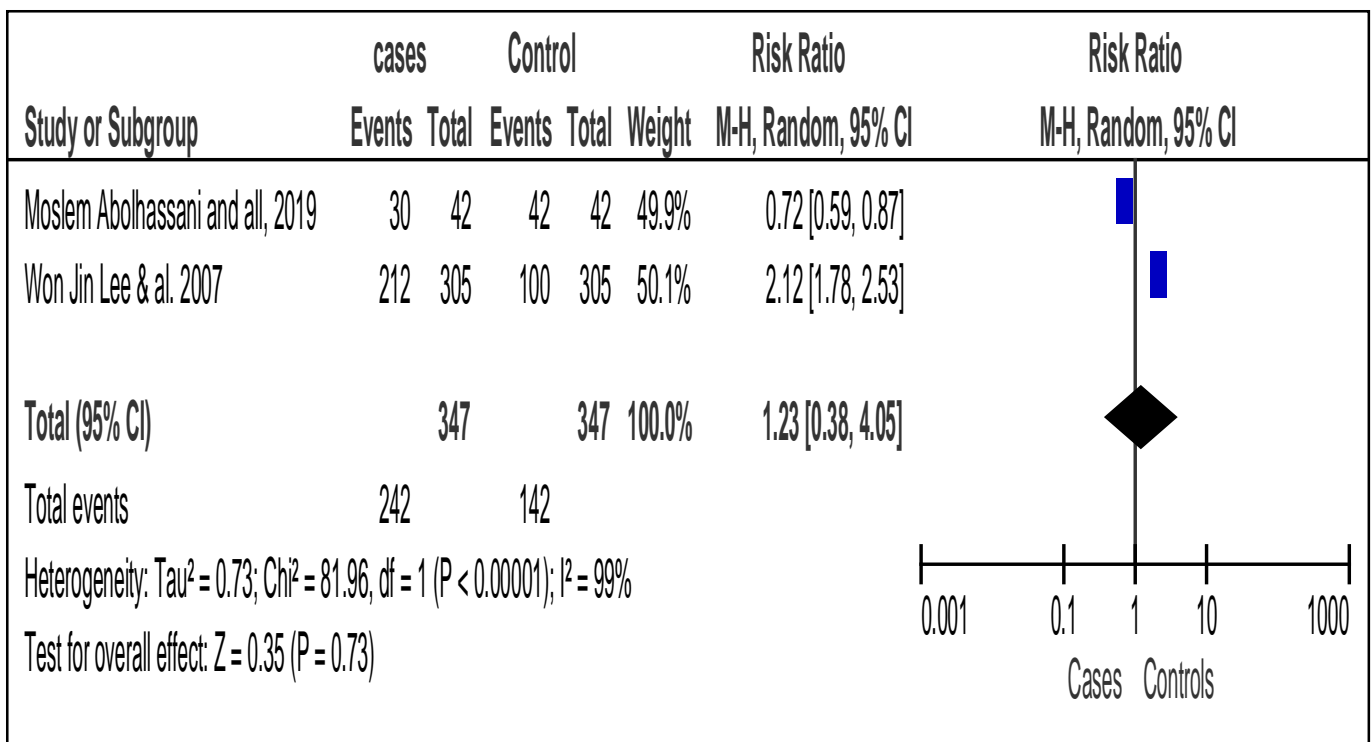


Figure32: Forest plot pour l'effet de l'exposition aux pesticides sur le cancer de colorectale.

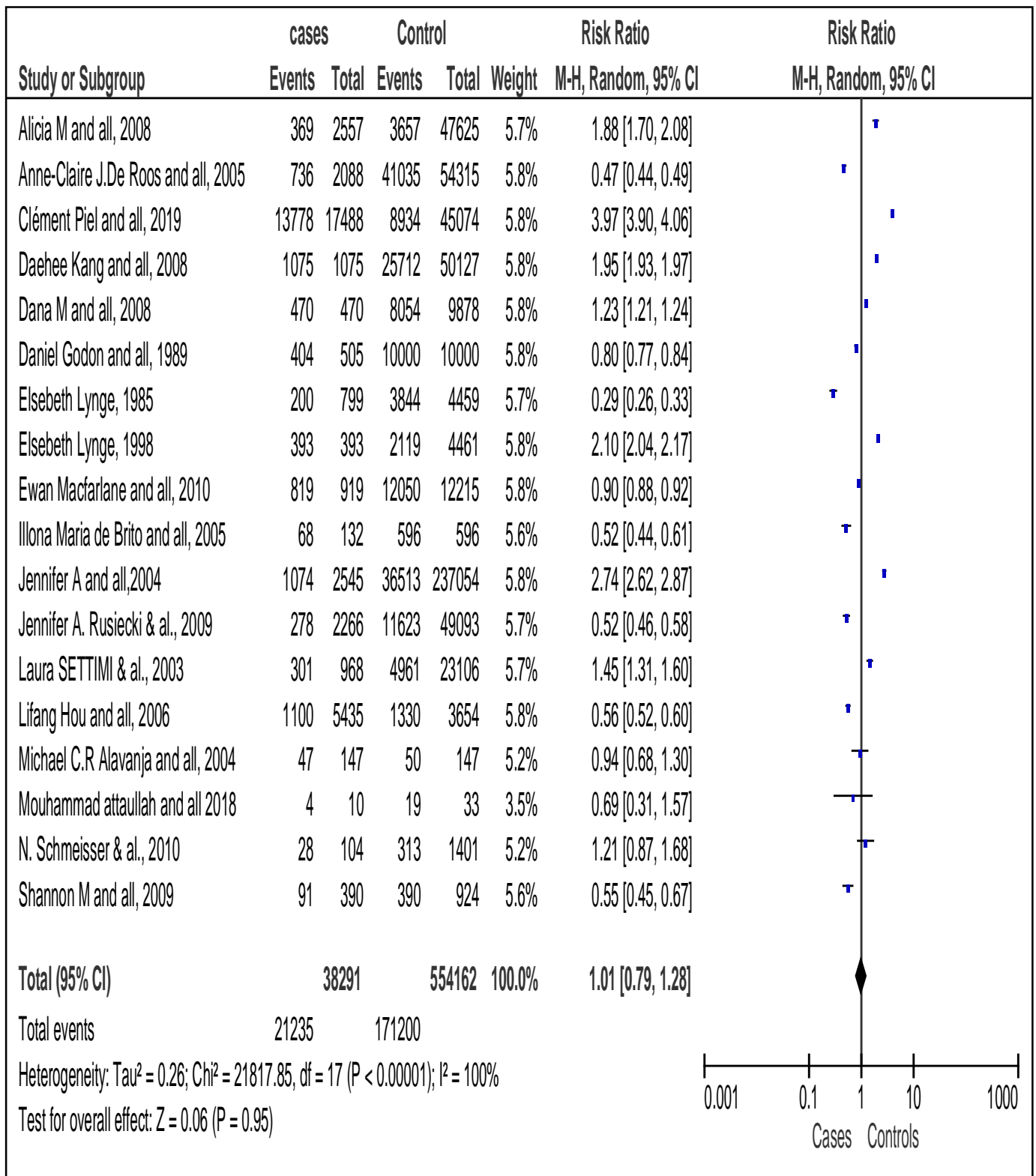


Figure33: Forest plot pour l'effet de l'exposition aux pesticides sur les différents types des cancers