



République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université Med Khider Biskra

Faculté des Sciences Exactes et des Sciences de la Nature et de la Vie

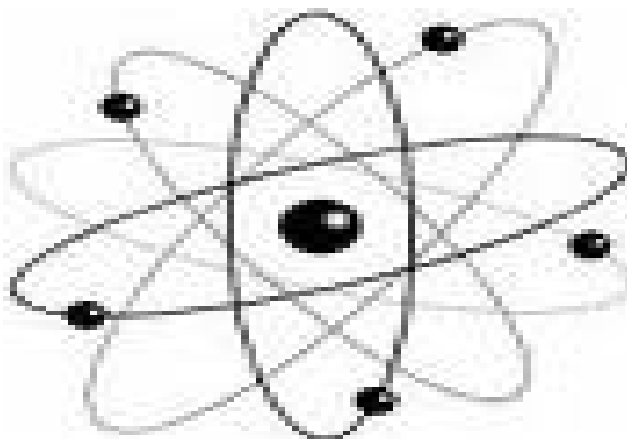


Département des Sciences de la Matière

Domaine : Sciences de la Matière

Filière : Chimie

Spécialité : Chimie pharmaceutique



Mémoire de fin d'étude en Master

Intitulé :

**Etude de l'impact d'utilisation des produits chimiques
en agriculture et ses conséquences sur la santé
publique**

Présenté par :

GAGUI MERZAQUA

Devant le jury :

Kenouche Samir

Melkemi Nadjib

Boumedjane Youcef

Président

Rapporteur

Examineur

Dédicace

Je dédie ce travail

Aux deux personnes que j'ai tant aimés, mon adorable

Chère *Père* qui m'a beaucoup donné, et ma *Mère*

A mes chères *sœurs* et *frères*

Chère au cœur *Nour Eddine*

A mes chères amies *Garmia, Sarra* et *Ahlem*

A tous mes professeurs et à tout ce qui ont participé à ce modeste mémoire

A tous ceux que j'aime

Remerciement

*Avant tout, je tiens à remercier«Allah» le tous puissant, pour m'avoir donné
la force et la patience.*

*Mes profonds remerciements à mon encadreur Monsieur **Melkemi Nadjib**
De m'avoir suivie régulièrement pour la réalisation de ce travail et de tout
ce qu'il a fait pour me permettre d'atteindre ces résultats.*

*Je n'oublie pas de remercier Monsieur **Kenouche Samir** pour avoir aidé à
accomplir ce travail.*

*J'adresse mes remerciements à mon cousin **Gagui Abd El Karim** pour son
aide dans le travail de terrain.*

Un remerciement spécial pour :

La direction des services agricoles de la wilaya de Batna

Service d'épidémiologie de CHU. Batna.

*Je souhaiterai également remercier les professeurs de la faculté des
sciences de la nature et de la vie pendant les cinq années précédentes.*

*Un remerciement A toutes et à tous qui, de loin ou de près, ont contribué à
la réalisation de ce mémoire.*

Sommaire

| | |
|--|----|
| Liste des abréviations | |
| Liste des tableaux | |
| Liste des figures | |
| Introduction générale..... | 1 |
| Références bibliographiques..... | 4 |
| | |
| Chapitre 1 : Généralités sur les produits chimiques utilisés en agriculture | |
| Introduction | 6 |
| I-Définition des produits phytosanitaires | 6 |
| II-Conception des produits phytosanitaires | 7 |
| III-Classification des produits phytosanitaires | 7 |
| 1-Les insecticides..... | 7 |
| 1-1-Classification des insecticides | 8 |
| 1-2-Mode d'action des insecticides | 11 |
| 2-Les acaricides..... | 11 |
| 3-Nématicides..... | 12 |
| 3-1-Les familles des nématicides..... | 13 |
| 4-Les herbicides | 14 |
| 4-1-Modes d'action..... | 14 |
| 4-2-Classification selon la voie de pénétration dans les végétaux | 15 |
| 5-Les fongicides..... | 16 |
| 5-1-Nécessite des fongicides | 17 |
| 5-2-Mouvement dans la plante : déplacement du fongicide dans la plante | 17 |
| 5-3-Mode d'action : (effet de la matière active sur une activité métabolique vitale à la croissance du champignon)..... | 17 |

| | |
|---|----|
| 5-4-Activité et rôle du fongicide selon son effet sur la croissance du champignon | 18 |
| 5-5-classification des fongicides selon leurs mode d'action..... | 18 |
| 6- Les engrais | 18 |
| 1-Définition des engrais | 18 |
| 2-Définition des engrais commerciaux | 19 |
| 3-Type des engrais..... | 19 |
| 4-Importance des engrais | 19 |
| IV- Les effets néfastes dans l'utilisation des produits phytosanitaires..... | 21 |
| V- Problèmes toxicologiques..... | 21 |
| VI- Intoxication alimentaire par les produits chimiques utilisés en agriculture..... | 21 |
| VII- Effet de pesticides sur la santé humain..... | 22 |
| • Effets aigus ou précoces | 22 |
| • Effets chroniques ou retardés | 22 |
| • Effets neurologiques..... | 22 |
| • Cancer..... | 22 |
| Références bibliographiques..... | 24 |

Chapitre 2 : méthodes de recherche utilisées

| | |
|---|----|
| I- Présentation de la région d'étude | 25 |
| 1- Situation géographique de la région d'étude | 25 |
| 2- Conditions climatiques | 25 |
| 2-1- La température..... | 26 |
| 2-2- Les vents..... | 26 |
| 2-3- Les gelées | 26 |
| 3- Végétation naturelle | 26 |
| 4- L'agriculture dans la région de Batna | 26 |
| 4-1- Situation de l'agriculture dans la région de Batna | 26 |

| | |
|--|----|
| 4-2- Arboriculture fruitière | 27 |
| II- Matériels et méthodes..... | 27 |
| 1- Enquête sur l'utilisation des produits phytosanitaires en Batna..... | 27 |
| 2- Enquête sur la maladie de cancer en Batna | 29 |
| ❖ Centre anti cancer de Batna (CAC) | 29 |
| ❖ Hospitalier universitaire Touhami Ben Flis Batna (CHU. Batna) | 29 |
| ❖ Service d'épidémiologie des cancers | 30 |
| 3- Prédiction des propriétés physicochimiques | 32 |
| ❖ Pubchem..... | 33 |
| 4- Prédiction de la toxicité et des propriétés cancérogènes des produits chimiques ... | 33 |
| ❖ Prédiction de toxicité Lazar..... | 34 |
| ❖ Limites | 35 |
| ❖ Way2Drug..... | 36 |
| ❖ La plateforme Way2Drug: élargissement des fonctionnalités de la ressource web..... | 36 |
| Références bibliographiques..... | 38 |

Chapitre 3 : résultats et discussion

| | |
|---|----|
| I- Production de pommier en Batna..... | 41 |
| II- Evolution de la culture du pommier durant les dernières années..... | 42 |
| -Evolution de la superficie de la production du pommier dans la wilaya Batna | 42 |
| -Evolution de la production du pommier..... | 43 |
| III- Les variétés existantes dans la wilaya de Batna..... | 44 |
| IV- Les pesticides utilisés dans les champs d'agriculture de wilaya de Batna..... | 45 |
| V- Prédiction des propriétés physicochimiques des produits chimiques utilisés dans les pesticides | 48 |
| VI- Prédiction de toxicité et de Carcinogenicité des produits..... | 53 |
| VII- Répartition globale de la morbidité cancéreuse dans la wilaya de Batna 2006-2015 | 55 |
| VIII- Répartition régionale des cas du cancer digestif de la wilaya de Batna..... | 56 |

| | |
|--|----|
| IX- Etude des corrélations entre le nombre de cas de cancer et la superficie de culture du pommier de Wilaya de Batna..... | 58 |
| Références bibliographiques..... | 61 |
| Conclusion générale | 62 |
| Résumé | |

Liste des tableaux

Tableau 1.1 : Types d'insecticides en fonction du mode de pénétration dans l'insecte.

Tableau 1.2 : Quelques classes des acaricides.

Tableau 3.1 : Evolution de la culture du pommier durant les dernières années.

Tableau 3.2: Classification des produits phytosanitaires mise en vente.

Tableau 3.3: Valeurs prédites de la lipophilie et de la solubilité des produits chimiques utilisés comme des pesticides.

Tableau 3.4: Prédiction des propriétés toxiques et carcinogènes des pesticides utilisés dans l'agriculture des pommiers.

Tableau 3.5: Répartition globale de la morbidité cancéreuse pour la wilaya de Batna 2006-2015.

Tableau 3.6: Répartition globale de la morbidité de cancer digestif dans la wilaya de Batna 2006 -2015.

Liste des figures

Figure 2.1: Situation géographique de la wilaya de Batna.

Figure 2.2 : Le workflow du framework Lazar, en ce qui concerne les algorithmes configurables pour le calcul des descripteurs, le calcul de similarité chimique et les modèles QSAR locaux.

Figure 2.3 : Schéma de sélection sur la base du criblage virtuel de composés prometteurs avec les propriétés requises à partir des bases de données de composés chimiques disponibles dans le commerce.

Figure 3.2: répartition des principales espèces fruitières dans la wilaya de Batna.

Figure 3.3: Evolution de la superficie de production du pommier dans la wilaya de Batna.

Figure 3.3 : L'évolution de la production du pommier en Batna.

Figure 3.4: localisation des zones de culture du pommier dans la wilaya de Batna.

Figure 3.5: Répartition des cas de cancers selon le sexe, Batna 2006-2015.

Figure 3.6 : Carte de répartition régionale du cancer digestif et de zones de production de pomme de la wilaya de Batna.

Figure 3.7 : Courbe de corrélation entre nombre de cas de cancer et la superficie de culture du pommier.

Liste des abréviations

CAC : Centre Anti Cancer

CHU : Centre Hospitalier universitaire

CIRC: Centre International de Recherche sur le Cancer

DDD: Dichlorodiphényldichloroethane

DDT: Dichlorodiphényltrichloroethane.

DSA : Direction des services agricoles.

EPH : hospitalisation des établissements publics

GUSAR: Relations structure-activité générales sans restriction

Ha : Hectare

HAD: hospitalisation à domicile

IARC: Agence internationale de recherche sur le cancer.

NIH: Institutes Nationales de Health.

ORL: Oto-Rhino-Laryngologie.

P.N.D.A : programme National du Développement Agricole

PPO : protoporphyrinogène oxydase

QSAR : Quantitative Structure-Activity Relationships

Qx : Quintaux

SAU : Surface Agricole Utile

SNC : Système Nerveux Central

TSA : Taux standardisée pour Age

Introduction générale

La culture du pommier constitue une activité socioéconomique importante. En Algérie la culture du pommier a évolué au cours des dernières années surtout dans le cadre du programme national du développement agricole sur les deux plans ; superficie et production. Cette dernière de 1.997.120 tonnes en 2005 est passée à 4.628.154 tonnes en 2014 (ITAFV, 2014).

Au niveau de la région de Batna, les productions ont évolué de 251.400 à 825.715 tonnes durant la période 2006-2017, montrant ainsi, le rôle que joue cette région dans l'économie nationale (DSA, 2017).

Cette évolution a été réalisée grâce aux superficies qui lui sont consacrées et à l'intérêt particulier accordé à l'agriculture. Mais malgré tous les efforts déployés en vue de satisfaire les besoins du marché national en pomme, la production demeure toujours insuffisante. Parmi les causes principales de cette faiblesse, les maladies et les déprédateurs (Chafaa, 2008).

D'après Gautier (2001) et Oukabli (2004), le pommier est exposé au risque de plusieurs ravageurs parmi lesquels, nous pouvons citer : le carpocapse (*Cydia pomonella* L), les pucerons : le puceron cendré (*Dysaphis plantaginea* Pass), le puceron vert (*Aphis pomi* Geer), la cochenille du pou de San José (*Diaspidiotus pemiciosus* Comst) et les acariens ; l'acarien jaune (*Tetranychus urticae* Koch), l'acarien rouge (*Panonychus ulmi* Koch).

Pour protéger les cultures et sécuriser les rendements, les agriculteurs font recours à une panoplie de moyens de lutte. Parmi ces derniers, la lutte chimique tient une place importante dans l'agriculture dite conventionnelle. Seulement, ces produits chimiques de synthèse, sont connus pour leurs effets néfastes (Belhadi et al, 2016).

Les pesticides sont devenus un besoin pour les agriculteurs, car ils permettent l'intensification de l'agriculture afin de couvrir la demande exprimée dans les marchés sur les produits agricoles. En vérité les pesticides ont un avantage concernant la protection des cultures et l'augmentation de la production.

Introduction

Les substances et les molécules issues des pesticides sont susceptibles de se retrouver dans l'air, le sol, les eaux et les sédiments, ainsi que dans les aliments. Ces substances et molécules présentent, par leur migration entre les compartiments de l'environnement, des dangers importants pour l'homme et les écosystèmes, avec un impact à court ou à long terme (Anonyme, 2015).

L'Association Algérienne de la Protection de l'Environnement affirme que l'Algérie est un grand consommateur de pesticides, en effet 30 000 tonnes sont épanchées chaque année. La moitié des fruits et des légumes vendus, contiendraient ces substances chimiques. Les résidus les plus fréquemment détectés sur les fruits et légumes sont les fongicides et les insecticides (Combris Pierre et al, 2007).

L'intoxication aux pesticides constitue un problème de santé publique dans plusieurs pays à travers le monde. La toxicité des pesticides dépend d'un certain nombre de facteurs tel que (EL Bakouri, 2006) : La dose, Le temps pendant lequel la personne est exposée, Le degré d'absorption, La nature des effets de la matière active et de ses métabolites, L'accumulation et la persistance du produit dans l'organisme et la "sensibilité" personnelle (antécédents, patrimoine génétique, etc....) (Berreh, 2011).

L'exposition aux pesticides pose un risque continu pour la santé, en particulier dans le milieu du travail agricole. La plupart des pesticides présentent un haut degré de toxicité car ils sont conçus pour tuer certains organismes et ainsi créer un risque de nuire (Christos et Eleftherohorinos, 2011).

Les agriculteurs et leurs familles sont les personnes les plus exposés aux pesticides, ils peuvent s'infecter facilement par les maladies, mais cela ne veut pas dire que les consommateurs sont en sécurité, car ils sont aussi exposés aux risques et maladies des pesticides avec la consommation des fruits et des légumes qui se produisent à l'aide des pesticides.

Des preuves épidémiologiques sur la relation entre les pesticides et le cancer sont examinées. Dans les études sur les animaux, de nombreux pesticides sont cancérigènes, par exemple les organochlorés et le sulfate, tandis que d'autres notamment les organochlorés, le DDT, le chlordane et le lindane sont des promoteurs de tumeurs. Certains contaminants dans les formulations commerciales de pesticides peuvent également

Introduction

représenter un risque cancérigène (Dich et al, 1997), et d'autres peuvent développer ce risque, Par exemple les gènes suppresseurs de tumeur ou les oncogènes ciblés spécifiquement par les ROS générés par l'exposition aux pesticides, contribuant ainsi à la maladie (ALAVANJA et al, 2013).

Les pesticides ont été identifiés comme une cause de nombreux types de cancers : des cancers de la vessie, du cerveau, de l'os, du foie, de la prostate, du pancréas et leucémie (Lori Alton, 2016).

Dans ce travail, nous avons adopté un plan qui renferme 3 chapitres.

Dans le premier chapitre, nous avons effectué une étude purement bibliographique en donnant un aperçu général sur les produits chimiques utilisés en agriculture (produits phytosanitaires ou pesticides) et leurs impacts sur la santé.

Dans le deuxième chapitre, nous avons présenté la méthode de travail qui consiste :

- Une enquête sur les produits phytosanitaires utilisés dans le domaine de pommier dans la wilaya de Batna.
- une enquête sur la maladie de cancer qui existe dans cette wilaya.
- calcul de propriétés chimiques des produits phytosanitaires recueillis de l'enquête.
- prédiction de propriétés cancérigènes de ces produits.
- Trouver une relation entre l'utilisation de ces produits et la maladie de cancer.

Le troisième chapitre, sera réservé aux résultats et à leurs interprétations.

Références bibliographiques

- 1- A. Oukabli, le pommier, une culture de terroir en zones d'altitude. Bulletin mensuel d'information et de liaison du PNTTA. Meknès, Rabat, (115), 4 p, 2004.
- 2- M. Gautier, la culture fruitière. Vol II, les productions fruitières. Ed. Lavoisier, paris, 665 p, 2001.
- 3- DSA : direction des services agricoles, Batna, 2017.
- 4- A. Belhadi, M. Mehenni, L. Reguieg et H. Yakhlef, Pratiques phytosanitaires des serristes maraichers de trois localités de l'est des Ziban et leur impact potentiel sur la sante humaine et l'environnement,
- 5- Anonyme, Ministère de l'Environnement, de l'Énergie et de la Mer : Commissariat général au Développement durable, Les impacts des pesticides, Agriculture, France, 2015.
- 6- COMBRIS Pierre et al : Les fruits et légumes dans l'alimentation: Enjeux et déterminants de la consommation, Expertise scientifique collective INRA, éditions Quae , p36, 2007.
- 7- EL BAKOURI Hicham :Développement de nouvelles techniques de détermination des pesticides et contribution à la réduction de leur impact sur les eaux par l'utilisation des Substances Organique Naturelle (S.O.N.) ,thèse doctorat, université AbdElmalek Essaadi Tanger, Maroc , 2006.
- 8- A.Berreh , étude sur les pesticides, Mém Master 2, université de Tébessa, 2011.
- 9- A. Damalas CHRISTOS et G. Ilias Eleftherohorinos: Pesticide Exposure, Safety Issues, and Risk Assessment Indicators. Int J Environ RES Public Health, Vol 8, N° 5, P 4, 2011.
- 10- Dich J1, Zahm SH, Hanberg A, Adami HO: Pesticides and cancer, Department of Cancer Epidemiology, Karolinska Institute and Radiumhemmet, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden, Volume 8, N° 3, 1997.
- 11- ALAVANJA Michael C.R, MATTHEW K. Ross et MATTHEW R. Bonner: Increased cancer burden among pesticide applicators and others due to pesticide exposure, A Cancer Journal for Clinicians, Volume 63, Issue 2, P 9, 2013.
- 12- Lori Alton: diseases linked to pesticides. J Natural health, 2016.
- 13- ITAFV : institut technique de l'arboriculture fruitière et de la vigne, 2014.

Introduction

Les produits phytosanitaires, plus communément nommés pesticides, sont des sujets de discussion incontournable de la société actuelle. Si, auparavant, ces termes étaient associés à la maîtrise de la production agricole et la garantie de ressource alimentaire suffisante, ils sont désormais souvent associés, à tort ou à raison, à un problème de santé publique. En l'espace de quelques années, les pesticides sont en effet passés du rang de produits révolutionnaires et bienfaiteurs au rang de produits néfastes dont il faut se débarrasser (fillatre, 2011).

I- Définition des produits phytosanitaires

Le terme pesticide désigne en latin *pestis*, peste; *cidere*, tuer (Fabres et al, 2005).

L'appellation pesticide ou produit phytosanitaire recouvre des substances de nature chimique, (Anonyme, 2002) (Ce qui exclut certains produits tels que les phéromones) (Fabres et al, 2005) toxique utilisé pour lutter contre les êtres vivants (animaux et plantes) qui sont nuisibles à l'homme, aux plantes et aux animaux qui lui sont utiles (Stengel et Gelin, 1998).

D'après (Anonyme, 2002) différentes dénominations aux produits phytosanitaires :

- Pesticides de l'anglais pest Fléau
- Produits anti-parasitaires à usage agricole.
- Produits pour lutter contre les ennemis des cultures.
- Produits de protections des plantes.
- Produits agrosanitaires.
- Produits agropharmaceutiques.
- Produits phytopharmaceutiques.

Les pesticides sont une préparation contenant une ou plusieurs substances actives (Fabres et al, 2005). Qui sont présentés sous une forme dans laquelle ils sont livrés à l'utilisateur et qui sont destinés selon le cas à:

- Protéger les végétaux ou les produits végétaux contre tous les organismes nuisibles ou à prévenir leur action ;
 - Exercer une action sur les processus vitaux des végétaux, pour autant qu'il ne s'agisse pas de substances nutritives ;
 - Assurer la conservation des végétaux ;
 - Détruire les végétaux indésirables ou les parties de végétaux ;
 - Freiner ou prévenir une croissance indésirable des végétaux, par une action chimique ou biologique (Anonyme, 2007).
-

C'est ainsi qu'avec des produits de plus en plus performants, toujours plus spécifiques et plus respectueux de la faune auxiliaire, de la faune sauvage, de l'environnement, La lutte chimique reste un outil essentiel et en tout cas la plus performante de la protection des plantes (Couteux et Lejeune, 2006).

II- Conception des produits phytosanitaires

La conception des produits phytosanitaires vise à créer des molécules actives répondant à trois objectifs :

- ✓ Bloquer ou perturber une fonction vitale de l'organisme ciblé en agissant sur un récepteur pharmacologique.
- ✓ Atteindre ce récepteur pharmacologique et donc traverser différentes protections (couches de protection de la plante ou de l'animal, parois cellulaires) et être transporté dans l'organisme.
- ✓ Se dégrader assez rapidement pour ne pas polluer l'environnement, tout en évitant les dégradations trop rapides qui limiteraient sa durée d'action (Anonyme, 2002).

Ils se présentent sous la forme de poudres (pour poudrages, mouillables, solubles), de granulés, d'émulsion, de préparations micro-encapsulées, de solutions dans divers solvants (kérosène, xylène, fraction de pétrole), dont l'action toxique doit aussi être considérée. Ils sont utilisés seuls ou en association avec d'autres pesticides ou synergistes (Viala, 1998).

III- Classification des produits phytosanitaires

1- Les insecticides

Des produits utilisés pour tuer les insectes et les animaux par la perturbation des processus vitaux par action chimique. Les insecticides peuvent être des produits chimiques organiques ou inorganiques. La source principale est la fabrication de produits chimiques, bien que quelques-uns être issus de plantes.

Les insecticides sont classés par leurs structures chimiques et par leur mode d'action en plusieurs familles dont on va citer les plus importantes :

- Les organophosphorés (malathion) ;
- Les carbamates insecticides (carbaxyl) ;
- Les pyréthrinoides (deltaméthrine) ;
- Les organochlorés (enodosulfan) (Berrah, 2011).

1-1- Classification des insecticides**1-1-1- Les insecticides organophosphorés**

Classés parmi les insecticides les plus couramment utilisés aujourd'hui ; ils contiennent un atome de phosphore dans leur structure chimique. Neurotoxiques, les organophosphorés regroupent les insecticides les plus toxiques envers les mammifères. Par contre ils ne sont pas persistants comme les organochlorés, caractéristique qui leur a permis dès les années 50 de remplacer ces derniers en agriculture contre les insectes et les acariens. L'action des organophosphorés est multiple. On distingue :

- Les organophosphorés exothérapeutiques qui agissent en pénétrant directement dans l'organisme des insectes par des voies divers (contact, per os, etc.), comme le parathion.
- Les organophosphorés endothérapeutiques ou systémiques comme le disulfoton, qui pénètrent facilement dans le plant ou ils circulent.
- Les fumigants comme le malathion (qui est aussi un pesticide de contact), trans-laminaire ou quasi-systémiques (Van Emden et al, 2004).

Les organophosphorés sont regroupés en trois grands groupes :

- **Organophosphorés aliphatiques** : avec une chaîne carbonée, comme acéphate, déméton, dichlorvos, dicrotophos, diméthoate, malathion, mévinphos, phorate, phosphamidon, trichlorfon, ils sont généralement hautement toxiques et peu stables.
- **Organophosphorés à cycle phényl** : comme le parathion qui est à la fois un insecticide de contact, per os et respiratoire avec une action systémique limitée. En fait fait partie aussi la fenthion, non-systémique à large spectre dans la protection des cultures ; ils sont plus stables que le groupe précédent (meilleure rémanence).
- **Organophosphorés à hétérocycle** : chlorpyrifos, diazinon, étrimfos, isoxation, quinalphos, méthidation, phosmet (Berrah, 2011).

Tableau 01 : Types d'insecticides en fonction du mode de pénétration dans l'insecte
(Van Emden et al, 2004).

| Types d'insecticides | Mode de pénétration |
|--------------------------------------|--|
| Contact | Après contact, l'insecticide pénètre à travers le cuticule pour atteindre les tissus internes. |
| Résiduel | Le résidu (après dégradation par les UV par exemple) reste insecticide et pénètre de la manière indiquée précédemment. |
| Par voie oral/ ingestion / per os | L'insecticide doit être ingéré. Dans certains cas, le résidu non toxique désactive d'être transformé par la flore digestive de l'insecticide pour devenir toxique (pro-toxique). |
| Trans-laminaire | L'insecticide pénètre dans la feuille du végétal, et le résidu toxique, ayant traversé plusieurs couches cellulaires, se situe au niveau des faces externes et internes de la feuille. |
| Systématique | L'insecticide, absorbé dans la plante, migre dans la sève et envahit tous les organes de la plante. |
| Quasi-systématique | L'insecticide pénètre au point d'application de la plante et ne migre pratiquement pas dans les autres parties de la plante. |
| Fumigants | Insecticides sous forme de vapeur qui développent une toxicité inhalatoire chez l'insecte. |

L'importance de ce nombre de molécules recensées montre que les organophosphorés restent encore aujourd'hui la famille d'insecticides organiques de synthèse la plus employée sans doute à cause d'un large éventail de mode d'action (Regnault-Roger et al, 2005).

1-1-2- Les insecticides carbamates

Le remplacement des organochlorés a été accéléré par l'apparition et l'utilisation des carbamates, ils sont utilisés comme des pulvérisations pour tuer les insectes en affectant leur cerveau et leur système nerveux. Ils sont utilisés sur les cultures pour tuer les coquerelles, les fourmis, les puces, les criquets, l'échelle, les aleurodes, les dentelles et farineux. Certains carbamates dans le contrôle des moustiques. Certains carbamates sont trouvés dans l'eau

souterraine à des niveaux suffisamment élevés pour susciter des préoccupations (Regnault-Roger et al, 2005).

Ils agissent en inhibant l'Ache, mais leurs effets sur l'enzyme sont beaucoup plus facilement réversibles que ceux des organophosphorés. Parmi les insecticides de cette famille, on peut citer le carbaryl(sevin), l'aldicarbe (temik), le carbofuran, le methomyl et le propur (baygon)(Berrah, 2011).

- Les méthyl carbamates à structure cyclique.
- Les méthyl et diméthyl carbamates à structure hétérocyclique : bendiocarbe, carbofuran, dimetilan, dioxacarbe, pirimicarbe.
- Les méthyl carbamates à chaîne aliphatique)(Berrah, 2011).

1-1-3- Les insecticides organochlorés

Les organochlorés ont pris une place prépondérante dans la lutte chimique grâce au succès spectaculaire du DDT. Ont été introduits dans les années 40 et largement utilisés en agriculture et dans les programmes de lutte sanitaire contre les arthropodes, en raison de leur toxicité relativement faible et de leur persistance, qui autorisent un nombre d'applications plus réduits. Cette persistance fut bientôt reconnue comme un inconvénient plus qu'un avantage. Ils comprennent des dérivés de l'Ethane, des Cyclodiènes et les hexachlorocyclohexane)(Chelouai N., 2010).

- Groupe de DDT : DDD, DDT, Perthane, Métoxychlore, Dicof ;
- Groupe de HCH : Lindane ;
- Groupe de chlordane : Chlordane, Heptachlore, Aldrine, Dieldrine, Endrine, Chlordécone, Perchlordécone, Diénochlore.

1-1-4- Les insecticides organo-chloro-phosphorés

Sans constituer une véritable famille séparée, certains composés présentent une structure intermédiaire entre celle des organophosphorés et celle des organochlorés, ces composés présentent des activités anti-cholinestérasiques utilisés dans la lutte contre les insectes, les acariens et les vers parasites (les helminthocides, nématocides) (Chelouai N, 2010).

1-1-5- Les pyréthroides

Insecticides dits « de troisième génération », cette famille de pesticide dérive de l'acide chrysanthémique, un insecticide naturel présent dans les variétés sauvages de pyrèthres, la sélection a affaibli les facultés de résistance de ces plantes par rapport aux insectes, en même

temps que la chimie multipliait par mille ou davantage la toxicité de ses dérivés vis-à-vis des invertébrés. Dotés d'une toxicité considérable et agissante par contact, ils tuent presque instantanément les insectes par effet choc neurotoxique, permettant de les utiliser à des doses très réduites (10 à 40 g de matière active par ha). Comme les organochlorés, ils tuent l'insecte en bloquant le fonctionnement des canaux sodium indispensables à la transmission de l'influx nerveux (Regnault-Roger et al, 2005).

1-1-6- Les néonicotinoïdes

L'arrivée des néonicotinoïdes sur le marché est considérée comme l'événement le plus important des trois dernières décennies, dans le domaine des insecticides organiques de synthèse. Ils sont appelés ainsi en raison de leur mode d'action neurotoxique.

Ces insecticides visent à remplacer les organophosphorés et les carbamates comme produits systématiques efficaces contre les insectes phytophages piqueurs-suceurs (Regnault-Roger et al, 2005).

1-2- Mode d'action des insecticides

On peut distinguer trois grandes classes d'insecticides selon leurs mécanismes d'action : Action sur le système nerveux, perturbation de la fonction respiratoire, ou réduction de la croissance. De très nombreux insecticides récents ont été mis au point afin de limiter les effets intentionnels. Ils visent des cibles biologiques beaucoup plus spécifiques des insectes, comme la chitine par exemple (Marx, 1977).

2- Les acaricides

Un acaricide est une substance active ou une préparation phytopharmaceutique ayant la propriété de tuer les acariens présents dans les cultures fruitiers, la viticulture (Barreh, 2011).

Tableau 02 : Quelques classes des acaricides

| Acaricides carbamates | Acaricides dinitrophenol | Acaricides formamides | Régulateurs de croissance des acariens | Acaricides organochlorine |
|-----------------------|--------------------------|-----------------------|--|---------------------------|
| Benomyl | Binapacryl | Amitraz | Clofentezine | Bromocyclen |
| Arbanolate | dinex | Chlordimeform | cyromazine | Camphechlor |
| Carbaryl | Dinobuton | Chlormebuform | Diflovidazin | DDT |
| Carbofuran | Dinocap | Formetanate | Dofenapyn | Dienochlor |
| Methiocarb | Dinocton | formparanate | Fluazuron | Endosulfan |
| Metolcarb | Dinopenton | | Flubenzimine | Lindane |
| Promacyl | Dinosulfon | | Flucycloxiuron | |
| Propoxur | Dinoterbon | | Hexythiazox | |
| Aldicarb | DNOC | | | |
| Butocarboxim | | | | |
| Oxamyl | | | | |

3- Nématicides

Un nématocide est un type d'insecticides chimiques utilisés pour tuer les nématodes (vers ronds). Nématophagousfungi, est un type de champignons carnivores, peut être utile dans le contrôle des nématodes, paecilomyces est un exemple.

Pour tuer les nématodes, il est nécessaire d'utiliser des doses fortes de nématicides. De plus, dans la majorité des cas, les nématodes à détruire se trouvent dans le sol et les nématicides doivent pouvoir les atteindre. Ces caractéristiques font que l'utilisation des nématicides est délicate et requiert l'usage de techniques d'application et d'outils particuliers (Regnault-Roger et al, 2005).

3-1- Les familles des nématicides

Les produits utilisés appartiennent à quatre grandes familles chimiques :

3-1-1-Thiocyanates et dérivés soufrés

Cette famille, également très ancienne, est essentiellement représentée par deux produits importants, le métam-sodium et le dazomet. Comme le organo-halogénés, ces produits sont extrêmement phytotoxiques (Regnault-Roger et al, 2005).

3-1-2-Organo-halogénés(les fumigants)

Sont les plus anciens produits chimiques utilisés comme nématicides en désinfection des sols. Ils appartiennent à la famille des hydrocarbures halogénés. Ces produits se caractérisent par une forte solubilité dans l'eau. Ils sont utilisés en traitement de sol ou ils se solubilisent et passent dans la phase liquide du sol. Selon leur pression de vapeur, ils repassent successivement en phase vapeur et en phase liquide. Ils peuvent facilement atteindre les nématodes là où ils se trouvent. Un nématode placé dans un fumigant en phase aqueuse meurt très rapidement (Regnault-Roger et al, 2005).

3-1-3-Organophosphorés

Les organophosphorés sont non phytotoxiques et sont d'une grande facilité d'emploi. Ils ont un double effet sur les nématodes : un effet direct immédiat de paralysie puis mort. effet indirect par impossibilité, pour les nématodes touchés, de repérer les plantes-hôtes et d'y pénétrer (Regnault-Roger et al, 2005).

3-1-4-Carbamates

Les carbamates sont des pesticides systématiques à large spectre d'action. Ils sont représentés par trois matières actives majeures, l'aldicarbe, l'oxamyl et le carbofuran, épanchés dans le sol ou au pied des plantes, ces produits s'hydrolysent dans le sol. Comme les organophosphorés ils ne sont pas phytotoxiques et sont d'une grande facilité d'utilisation. Présentés sous forme granulée ou liquide, ils doivent être appliqués dès la germination des plantes, pour limiter au maximum la pénétration des nématodes dans les racines (Regnault-Roger et al, 2005).

4-Les herbicides

Un produit herbicide est défini comme une préparation ayant la propriété de tuer les végétaux. Le terme « désherbant » est un synonyme d'herbicide. En protection des cultures, les herbicides sont employés pour lutter contre les adventices, ou mauvaises herbes, destinées à détruire ou à limiter la croissance des végétaux, qu'ils soient herbacés ou ligneux. Ils peuvent être utilisés, selon leur mode d'action, en pré ou post-levée. On distingue :

- Les désherbants sélectifs, les plus nombreux.
- Les débroussaillants et désherbants totaux.
- Les défanants qui détruisent la partie aérienne des végétaux. Ils sont par exemple utilisés pour la récolte mécanique de la pomme de terre ou de la betterave.
- Les anti-germes, qui empêchent le démarrage de la végétation de, par exemple, les oignons ou pomme de terre destinés à l'alimentation (Berrah, 2011).

Les familles de substances les plus importantes sont :

- Les acides amino-phosphoriques (glyphosate)
- Les urées (diuron, isoproturon)
- Les triazines (atrazine, simazine) (Berrah, 2011).

4-1- Modes d'action

Les modes d'action des herbicides sont fondés sur :

- La perturbation de la photosynthèse.
- L'inhibition de la synthèse des lipides.
- L'inhibition de la synthèse des acides aminés.
- La perturbation de la régulation de l'auxine.
- L'inhibition de la division cellulaire à la métaphase.
- L'inhibition de la synthèse des caroténoïdes (pigments protecteurs des chlorophylles).
- L'inhibition de la synthèse de l'enzyme PPO (protoporphyrinogène oxydase) conduisant à la synthèse des chlorophylles.
- La dérégulation des PH entre les différents compartiments cellulaires ou découplant, la perturbation de la croissance (Chelouai N., 2010).

4-2- Classification selon la voie de pénétration dans les végétaux

Les herbicides se distinguent par rapport à leur voie de pénétration dans les végétaux et à leur déplacement dans la plante (Berrah, 2011).

4-2-1- Herbicide à pénétration racinaire :

Appliqués sur le sol, ils pénètrent par les organes souterrains des végétaux (racines, graines, plantules), ce sont les traitements herbicides de pré-levée, effectués avant la levée de la plante considérée (culture ou mauvaise herbe) (Berrah, 2011).

4-2-2- Herbicides à pénétration foliaire :

Appliqués sur la feuille, ils pénètrent par les organes aériens des végétaux (feuilles, pétioles, tiges), ce sont les traitements herbicides de post-levée, effectués après la levée de la plante considérée (culture ou mauvaise herbe). exemple : le paraquat en désherbage total (Berrah, 2011).

4-2-3- Herbicides de contact :

Herbicides qui agissent après pénétration plus ou moins profonde dans les tissus, sans aucune migration d'un organe à un autre de la plante traitée (Berrah, 2011).

4-2-4- Herbicides systémiques :

Herbicides capables d'agir après pénétration et migration d'un organe à un autre de la plante traitée. Les herbicides agissent sur différents processus de croissance et de développement des plantes : ils perturbent le fonctionnement de :

- La physiologie de la plante : la photosynthèse ou la perméabilité membranaire.
- La croissance : la division cellulaire, l'élongation, ...
- La biosynthèse des constituants cellulaires : lipides, pigments caroténoïdes, acides aminés, etc... l'efficacité d'un herbicide dépend de la dose épanchée : on définit une dose limite d'efficacité qui peut varier en fonction de la plante ciblée et de la période d'application (Regnault-Roger et al, 2005).

5- Les fongicides

Un fongicide est un produit phytosanitaire conçu exclusivement pour tuer ou limiter le développement des champignons parasites des végétaux. Les produits à usage médicaux sont dénommés des antimycosiques, on distingue :

- Les produits préventifs empêchant le développement des spores à la surface de la plante.
- Les produits curatifs qui stoppent le développement du champignon déjà installé dans la plante (Berrah, 2011).

Pendant longtemps, les seuls fongicides disponibles furent des produits agissant par contact et ne pouvant donc être utilisé qu'à titre préventif. Ils agissent en effet sur les spores

du champignon avant que celles-ci n'aient pu émettre des filaments pénétrant les tissus de l'hôte.

Les premières fongicides systématiques apparurent à la fin des années 60, ils présentent l'avantage d'avoir une action à la fois préventive et curative.

Actuellement, les fongicides employés proviennent de l'association d'une trentaine de matière nécessitant des fongicides (Regnault-Roger et al, 2005).

5-1-Nécessite des fongicides

Les maladies sont choses courantes en production maraichère et certaines peuvent avoir des répercussions économiques importantes tant en niveau du rendement que de la qualité du produit. Dans certains cas, l'application de fongicides durant la période de croissance permet de réduire les pertes en entrepôt (Berrah, 2011).

Généralement les fongicides sont mieux utilisés dans le cadre d'un programme de lutte intégrée qui peut comprendre une bonne rotation de culture, le choix de variétés tolérantes, une date de semis ou de récolte judicieuse, une fertilisation adéquate, la gestion du microclimat (ex. densité de semis), la gestion des débris de culture, et l'utilisation d'indicateurs de risque et l'application de fongicides. Depuis quelques années, plusieurs fongicides ont fait leur apparition sur le marché et les producteurs d'oignon peuvent profiter d'une vaste gamme de fongicide. L'avenue des fongicides ayant de nouvelles propriétés a suscité l'apparition d'un tout nouveau vocabulaire parfois difficile à comprendre. On peut dire d'un fongicide qu'il est localement systématique, pénétrant, trans-laminaire, etc. actives regroupés en plusieurs familles chimiques (Regnault-Roger et al, 2005).

5-2-Mouvement dans la plante : déplacement du fongicide dans la plante

Une fois appliqué sur une plante ou dans le sol, les fongicides restent à la surface de la plante ou pénètrent dans la plante. On peut donc tout de suite distinguer deux grands groupes :

- Les fongicides de surface (contact) : qui n'est pas absorbés par la plante.
- Les fongicides pénétrants : qui sont absorbés par la plante. On distingue trois types de fongicides pénétrant :
 - Systématique local ou trans-laminaire ;
 - Systématique à diffusion ascendante (mobile dans le xylème, diffusion acropétale) ;
 - Systématique complet (diffusion ascendants et descendante, diffusion acropétale et basipétale) (Berrah, 2011).

5-3-Mode d'action (effet de la matière active sur une activité métabolique vitale à la croissance du champignon)

Il y a une multitude de mode d'action de fongicide. Les fongicides peuvent altérer la membrane des cellules des champignons, désactiver des enzymes ou des protéines, interférer avec des processus de respiration ou de production d'énergie. Certains fongicides interfèrent avec des cycles métaboliques important pour la survie de champignon comme la production de stérol. Pour choisir un fongicide il n'est pas nécessaire de connaître exactement le mode d'action de tous les fongicides, mais il est important de savoir que tous les fongicides appartenant au même groupe chimique ont le même mode d'action. Il est préférable d'utiliser des fongicides qui ont différents modes d'action pour éviter le phénomène de résistance ou d'accoutumance du champignon (Regnault-Roger et al, 2005).

Il est important de noter que les fongicides affectent une ou plusieurs activités métaboliques du champignon. Les fongicides qui agissent sur un seul site métabolique sont généralement efficaces seulement sur certains champignons, mais il est plus facile pour le champignon de développer de la résistance. D'autre part, les fongicides qui agissent sur plusieurs sites métaboliques sont plus difficiles à contourner pour les champignons et le développement de résistance est rare (Regnault-Roger et al, 2005).

5-4-Activité et rôle du fongicide selon son effet sur la croissance du champignon

Les fongicides peuvent avoir un effet préventif en détruisant le champignon avant que celui-ci ne pénètre dans la plante. On appelle souvent ces fongicides 'anti germinatifs'. Les fongicides de contact (ou de surface) sont généralement utilisés comme préventifs. Les fongicides peuvent également avoir un effet curatif en détruisant le champignon après que celui-ci ait pénétré dans la plante (Berrah, 2011).

5-5-Classification des fongicides selon leurs mode d'action**5-5-1-les multi sites**

Un organisme multi site est un organisme qui possède un siège central identifié ou des activités sont planifiées, contrôlées et gérées ainsi que d'un réseau de sites (siège locaux ou succursales) ou ces mêmes activités sont partiellement ou entièrement réalisées. Le système de management de la qualité de l'organisme doit être géré de façon centralisée. Il est défini, mis en place et surveillé en permanence par le siège central. En cas de besoin, celui-ci doit pouvoir mettre en œuvre des actions correctives dans n'importe quel site. La revue de direction

est initiée par le siège central. Tous les sites concernés (siège central compris) doivent participer à des programmes d'audit interne. Le siège central doit démontrer sa capacité à recueillir et analyser les données de tous les sites (Berrah, 2001).

5-5-2-les uni sites

Ce sont des substances systématiques pénétrant par les racines ou les feuilles, et sont réparties dans la plante par l'intermédiaire du système vasculaire. Ces composés sont dépourvus de toxicité vis-à-vis du parasite et agissent sur un nombre très limité de cibles (oligosites). Souvent sur une seule (uni sites). Ces composés sont inactifs sur les oomycètes, qui sont dépourvus de chitine (Regnault-Roger et al, 2005).

6- Les engrais

1- Définition des engrais

On entend par engrais tous les composés minéraux et organiques qu'on ajoute au sol et qui sont destinés à être acheminés directement ou indirectement vers les plantes alimentaires (Bliefert et Perraud, 1997).

Les engrais tout produit contenant au moins 05% ou plus de l'un ou plus des trois principaux éléments nutritifs des plantes (N, P₂O₅, K₂O), fabriqués ou d'origine naturelle. Les engrais issus de fabrication industrielle sont appelés les engrais minéraux (Anonyme, 2003).

Toute matière fertilisante organique ou minérale incorporée au sol pour en accroître ou en maintenir la fertilité, apportant notamment aux végétaux les éléments qui leur sont directement utile (Mazoyer, 2002).

2- Définition des engrais commerciaux

D'après (Bliefert et Perraud, 1997) On appelle en particulier engrais commerciaux ceux qui sont issus de fabriques ou de mines ; dans le langage courant, on utilise la notion d'engrais artificiels pour la plupart des engrais commerciaux minéraux. Parmi eux on peut répertorier les engrais azotés, phosphaté, potassiques, ceux contenant du magnésium ou du calcium. Ils contiennent deux ou trois composés nutritifs et, en plus des éléments traces (oligo-éléments). On parle par exemple d'engrais NPK si les éléments N, P et K sont contenus sous la forme de composés directement utilisables par les plantes. Les composés comme les nitrates de calcium ou de sodium facilement solubles dans l'eau ont une action particulièrement rapide.

3-Typed'engrais

Suivant leur nature, les engrais participent plus ou moins rapidement à la nutrition des cultures, Ils sont classés. D'après (Mazoyer, 2002) : soit d'après le nombre d'éléments

Fertilisants qu'ils apportent. On distingue :

- ✓ Les engrais simples, qui ne possèdent qu'un seul des éléments fertilisants majeurs, sont représentés principalement par les engrais azotés, les engrais phosphatés et les engrais potassiques.

- ✓ Les engrais composés, qui en contiennent au moins deux éléments fertilisants majeurs. Selon (Anonyme, 2003) Ceux qui en contiennent deux ou trois sont appelés engrais binaires (02 éléments) ou ternaires (03 éléments).

D'une manière générale, on peut distinguer trois catégories d'engrais binaires ou ternaires :

- Les engrais complexes : produits par des méthodes faisant intervenir une réaction chimique entre la matière première contenant plusieurs éléments nutritifs choisis (chaque granule contient le même ratio d'éléments fertilisants déclaré sur l'étiquette).
- Les engrais composés granulés : consistent en une granulation après un mélange à sec d'engrais simple. Les granules résultant de ce mélange contiennent des teneurs différentes en éléments nutritifs.
- Les engrais mélangés : engrais contenant plusieurs éléments nutritifs, obtenus par mélange physique de matières premières. (Le mélange peut ne pas être homogène s'il n'est pas fait avec un grand soin). Ces types d'engrais peuvent aussi contenir des éléments minéraux secondaires et des oligo-éléments.

Soit d'après leur origine et leur forme. On distingue alors :

- ✓ Les engrais organiques, qui proviennent de la transformation de déchets végétaux et surtout animaux et qui apportent, sous forme organique ; les éléments minéraux majeurs, secondaires et la plupart des oligo-éléments.

- ✓ Les engrais minéraux, qui ont pour origine des roches éruptives, sédimentaires, qui sont obtenus par synthèse ou transformations industrielles.

3- Importance des engrais

Les engrais permettent d' :

- Augmenter la production.
- Améliorer la qualité des cultures vivrières et celle des cultures de rente.
- Améliorer la fertilité des sols.
- Apportent aux plantes cultivées les éléments nutritifs dont elles ont besoin (Anonyme, 2003).

IV- Les effets néfastes dans l'utilisation des produits phytosanitaires

Les pesticides ont été depuis près d'une cinquantaine d'années mis en évidence dans tous les compartiments environnementaux, dans les eaux de rivières, les eaux de pluie, l'air, mais aussi dans les fruits, les légumes, les céréales et les produits d'origines animale (Mayer et al, 2003). Ils peuvent parfois avoir des effets négatifs non intentionnels sur des espèces non ciblées, y compris des espèces utiles pour l'homme comme les vers de terre, les hérissons, les coccinelles ou les abeilles (Delemotte et al, 1987).

V- Problèmes toxicologiques

Les produits phytosanitaires sont toxiques à l'égard de l'homme qui peut les absorber par contact, inhalation et ingestion. Des informations sur leur classement et sur les caractéristiques de leur toxicité ainsi que des références bibliographiques ont été récemment rassemblées et publiées. L'existence de cette toxicité impose de limiter voire d'éviter leur présence dans les aliments ainsi que le respect de règles strictes de manipulation. L'homme n'est pas le seul organisme vivant à subir les effets de ces produits. Les autres organismes animaux et végétaux sont également exposés. Des études toxicologiques ont surtout été menées sur des milieux aquatiques et des critères d'écotoxicité ont été définis pour les algues, les poissons et les micro-crustacés. (Calvet et al, 2005).

VI- Intoxication alimentaire par les produits chimiques utilisés en agriculture

Des produits peuvent aussi être à l'origine d'intoxication alimentaire. Certains d'entre eux sont rémanents (persistants) et peuvent demeurer à des concentrations moins importantes sur le végétal traité (produits exothérapeutiques) ou dans le végétal (produit endothérapeutiques ou systématique) et par conséquent se trouver à l'état de résidus dans divers aliments. Leur

rémanence est favorisée par différents facteurs physiques (tension de vapeur, solubilité, etc.), chimiques (résistance à l'hydrolyse et à l'oxydation) et biologique (nature des végétaux, action systémique, transformation métabolique etc.).

Un exemple est fourni par les fongicides organométalliques (dérivés de l'étain en particulier). Ces composés liposolubles, peuvent se fixer au niveau du système nerveux central. Leur toxicité, qui n'est pas négligeable, implique une grande prudence dans leur utilisation (Viala et *al*, 1998).

VII- Effet de pesticides sur la santé humain

Les pesticides représentent de par leurs propriétés intrinsèques une catégorie de substances susceptible d'être dangereuses pour l'homme en cas de contact inopiné. Un nombre important d'intoxications aiguës se produisent annuellement chez les applicateurs de pesticide par le monde, en particulier dans les pays en développement. L'utilisation de molécules hautement toxiques ainsi que les mauvaises conditions d'emploi liées à des manipulations ou à des moyens de protection inappropriés sont à l'origine de ces incidents (Roger et al, 2005).

L'homme constitue l'une de ces cibles involontaires du fait qu'il est l'utilisateur de ces substances mais aussi parce qu'il est le consommateur de ressources alimentaires susceptibles d'être contaminées par des résidus. Ces deux contextes d'exposition aux pesticides soulignent deux risques bien différents, le premier lié à des expositions potentiellement élevée, le second lié à des expositions généralement très faibles mais répétés (Roger et al, 2005).

- **Effets aigus ou précoces**

Les lésions cutanées et oculaires apparaissent comme les effets aigus les plus fréquents de pesticides (Spiewak, 2000).

- **Effets chroniques ou retardés**

Les effets retardés des pesticides recouvrent une réalité de troubles hétérogènes (cancer, problème de reproduction, atteintes de système endocrinien en nerveux) souvent mal identifiés et qui apparaissent à distance des expositions soulèvent ainsi de nombreuses incertitudes au moment d'évaluer les risques (Baldi et al, 1998).

- **Effets neurologiques**

Il a été montré que l'exposition professionnelle à des pesticides entraînait une augmentation significative de l'apparition de la maladie de Parkinson (Baldi et al, 2003).

- **Cancer**

Le cancer constitue un risque sanitaire lié aux pesticides particulièrement médiatisé. Malgré un grand nombre d'études toxicologiques et épidémiologiques. Cependant, certains type de cancer semblent présenter une incidence plus élevée dans le monde agricole (Blair et al, 1985), les cancers les plus fréquents sont le cancer du système hématopoiétiques, le mélanome cutané, les cancers de la prostate et de l'estomac (Blair et Zahm, 1995).

Références bibliographiques

- 1- A.Berreh , étude sur les pesticides, Mémoire Master 2, université de Tébessa, 2011.
- 2- H.f. Van Emden, M.W.Services, pest and control vector, Cambridge university press, Cambridge, 2004.
- 3- C.Regnault-Roger, G.Fabres, J.R.Bernard, Philogène, Enjeux phytosanitaire pour l'agriculture et l'environnement, Ed Lavoisier, P 975, 2005.
- 4- M.Tamizawa, J.E. Casida, selective toxicity of neonicotinoids attributable to specificity of insect and mammalian nicotinic receptor, Annu rev entomol, Pp 157-170, 2003.
- 5- J.L.Marx, chitin synthetis inhibbitors: new class of insecticides, plenum press, New York, 1977.
- 6- Y. fillatre, produits phytosanitaires: développement d'une méthode d'analyse multi-résidus dans les huiles essentielles par couplage de la chromatographie liquide avec le spectromètre de masse en mode tandem, thèse de doctorat, vol 1, 2011.
- 7- R. spiewak, pesticides a cause of occupational skin diseases in farmer. Ann agric Environ Mes, Pp 1-5, 2000.
- 8- I. Baldi, B. Momammed-Brahim, P.Brochard, J.F. Dartigues, R. Salamon, delayed health effects of pesticides; view of current epidemiological knowledge, Rev Epidemiol santé publiques, Pp 134-142, 1998.
- 9- I. Baldi, A.Cantagrel, P. Lebailly, F.Tison, B.Dubroca, V. Chrysostome, J.F. Dartigues, P. Brochard, Association between parkinson's diseases and exposure to pesticides in southwestern France, Neuroepidemiology, Pp 305-310, 2003.
- 10- A. Blair, S.H.Zahm, agricultural exposures and cancer, environ health perspect, Pp 205-208, 1995.
- 11- A. Blair, H. Malker, K.P.Cantor, L. Burmseister, K. Wiklund, Cancer amongfarmers, A review, Scand J work Environ Health, Pp 397-407, 1985.
- 12- B. Delemotte, P. Foulhoux, S.N.Nguen, J. Fages, J.L. Portos, le risque de pesticide en agriculture, arch, mal, vol 3, Pp 48-75, 1987.
- 13- Anonyme, Pesticides et protection phytosanitaire dans une agriculture en mouvement. Association de Coordination Technique agricole, Paris, p 976, 2002.
- 14- Anonyme, Index des produits phytosanitaires à usage agricole. Direction de la protection des végétaux et des contrôles techniques, Ed. 2007. Alger. Pp 8, 2007.
- 15- A. Viala, Eléments de toxicologie. Ed. Médicales Internationales. Lavoisier-Paris, p 521, 1998.

- 16-** P. Stengel et S. Gelin, Sol interface fragile Ed. INRA- Paris, P 213, 1998.
- 17-** A. Couteux et V. Lejeune, Indexe phytosanitaire ACTA 2007. 43 éd, Paris, 832, 2006.
- 18-** N. Chelouai, L'effet toxique des produits phytosanitaires et des engrais sur l'abondance des métaux lourds (Cu, Zn) dans le sol et le végétal (dans la région de Biskra). Thèse Ing. Ins. d'agro, Biskra, P 93, 2010.
- 19-** C. Bliefert et R. Perraud, Chimie de l'environnement : Air, Eau, Sols, Déchets. 1^{ère}éd. Espagne. 477p, 1997.
- 20-** Anonyme, Les engrais et leurs applications. Précis à l'usage des agents de vulgarisation agricole. 04^{em} éd. FAO, IFA et IMPHOS. Rabat. 77 p, 2003.
- 21-** M. Mazoyer, Larousse agricole. Montréal (Québec). Larousse. 767 p, 2002.
- 22-** G. Fabres, C. Regnault-Roger et B. J. R. Philogène, Enjeux phytosanitaires pour l'agriculture et l'environnement. Londre-Paris- New York.1013 p, 2005.
- 23-** R. Calvet, E. Barriuso, C. Bedos, P. Benoit, M. P. Charnay et Y. Coquet, les pesticides dans le sol: conséquences agronomiques et environnementales, science. technology et engineering, 637p, 2005.
- 24-** A. Mayer, J. Chrisman, J. Moreira et S. Koifman, Environmental Research, volume 93, issue 3, 264-271p, 2003.

I- Présentation de la région d'étude

1- Situation géographique de la région d'étude

La Wilaya de Batna est localisée dans la partie orientale de l'Algérie entre les " 4° et 7° " de longitude Est et " 35° et 36° " de latitude Nord.

D'une Superficie de 12.038,76 km², le territoire de la Wilaya de Batna s'inscrit presque entièrement dans l'ensemble physique constitué par la jonction de deux Atlas (Tellien et Saharien), ce qui représente la particularité physique principale de la Wilaya et détermine de ce fait les caractères du climat et les conditions de vie humaine.

Administrativement la Wilaya est composée de 21 Daïras et 61 communes. Elle est limitée au Nord par les Wilaya d'Oum El Bouaghi, de Mila et de Sétif, à l'Est par la Wilaya de Khenchela, au Sud par la Wilaya de Biskra et à l'Ouest par la Wilaya de M'sila (Nawel Boukhtache et al, 2007).



Figure 1: Situation géographique de la wilaya de Batna (Fritas Saïd, 2011).

2- Conditions climatiques

Du point de vue climatique, nous observons une continentalité certaine, définie par un étage bioclimatique semi-aride frais. Cette zone reçoit en moyenne 350 mm/an. Cette semi-aridité se traduit par une amplitude thermique élevée (20 %/an), par des étés chauds et des hivers glacés, par de fréquents vents chauds et très secs pendant la saison chaude et sèche qui dure de 4 à 5 mois en moyenne (Berkane et Yahiaoui, 2007).

2-1- La température

Dans la région Nord, le mois de Février est le mois le plus froid avec une température moyenne minimale de 0.7 °C. Le mois le plus chaud est celui d'Août avec une température moyenne maximale de 30.2°C. Dans la région Sud, le mois de janvier est le mois le plus froid avec une température moyenne minimale de 0,1°C. Le mois le plus chaud est celui de juillet avec une température moyenne maximale de 35,9°C (Zemoura, 2005).

2-2- Les vents

Le vent, caractérisé par sa fréquence, son intensité et sa direction dominante, est un facteur météorologique non négligeable. Les vents les plus dominants sont de direction sudouest et ouest avec une vitesse moyenne de 3,3 m / s, cette vitesse pouvant atteindre un maximum de 5 m/s au mois de juin. En été, le sirocco qui est un vent sec et chaud, provoque une chute brutale de l'humidité et une augmentation de la température. Celui-ci est rare pendant les mois les plus froids, le maximum de fréquence a lieu généralement en juin - juillet, exerçant aussi une action desséchante (Zemoura, 2005).

2-3- Les gelées

Par année, le nombre moyen de jours de gelées s'élève à 44 ; décembre, janvier et février sont les mois où les gelées sont les plus fréquentes (Zemoura, 2005).

3- Végétation naturelle

La végétation classique que l'on devrait rencontrer dans cette zone se compose essentiellement de forêts à Chêne vert, de Pin d'Alep, de formations claires à Jujubier et Pistachier, d'Armoise, d'Atriplex et de steppes halomorphes. La surface agricole utile (SAU) s'élève à 49,5 % de l'ensemble de la superficie de la wilaya (Anonyme, 2005).

4- L'agriculture dans la région de Batna

4-1- Situation de l'agriculture dans la région de Batna

La surface agricole totale est de 744026 hectares, parmi laquelle on trouve seulement 422677 hectares comme surface agricole utile (SAU). La jachère est considérée comme un frein à l'accroissement des productions agricoles, notamment céréalières. La logique est toute simple: il faut donner plus de terres à l'agriculture, et comme la jachère occupe annuellement une superficie d'environ 254000 hectares de la SAU (Anonyme1, 2009).

Les surfaces irriguées occupent moins de 30700 hectares, et elle concerne : les fourrages vertes, les cultures maraîchères, les cultures industrielles, et environ 70% d'arboriculture fruitière. En générale les cultures pratiquées au niveau de la région de Batna sont : les céréales d'hiver, les fourrages, les cultures industrielles, les cultures maraîchères et l'arboriculture fruitière.

4-2- Arboriculture fruitière

Les cultures fruitières sont présentes dans toutes les régions de Batna, Leurs productions varient d'une zone à l'autre ; les cultures fruitières (à pépins ou à noyaux) occupent une superficie d'environ 14441 hectares. Pour ce qui concerne les cultures fruitières à noyaux, se sont les abricotiers qui occupent la plus grande superficie en rapport avec: 4231 hectares. Quant aux cultures fruitières à pépins, c'est le pommier et qui prédominent avec 4444 ha. La wilaya de Batna est parmi les principales régions productrices de pommes en Algérie, la production concerne de nombreuses zones (communes) de la wilaya.

Les vergers de pommier sont localisés principalement à Ichmoule, INOUGHISSENE, F- TOUB et OULED-FADEL (D.S.A ,2017).

A la fin de la campagne 2016/2017 la superficie occupée par la culture du pommier était 4444.4 ha et la production durant cette campagne est de 825715.6Qx (D.S.A, 2017).

II- Matériels et méthodes :

Une enquête a été lancée durant le mois mars dont le but est de connaître les types de produits phytosanitaires utilisés dans le domaine de pommier dans la wilaya de Batna. Dans une seconde phase nous avons calculé les propriétés chimiques ainsi les propriétés cancérigènes de ces produits.

Au même temps une autre enquête a été faite dont le but est de connaître le nombre et les types de maladie de cancer qui existe dans cette wilaya.

1- Enquête sur l'utilisation des produits phytosanitaires en Batna

L'enquête a été réalisée durant la période de forte utilisation des produits phytosanitaires par les agriculteurs (période hiverno-printanière). A cet effet, nous avons établi un questionnaire pour disposer d'un maximum d'informations dont les principales sont le type de produits utilisé (dose d'utilisation, période d'application et la durée avant récolte), les précautions d'emplois et le suivi par des ingénieurs. (Voir fiche de renseignement). Nous rappelons que certaines exploitations ont fait l'objet d'une visite sur terrain.

Ce travail a été réalisé en coordination avec la Direction des Services Agricoles de la wilaya de Batna (DSA. Batna). Nous avons essayé d'échantillonner un maximum de communes collectées puissent nous permettre d'avoir une appréciation qualitative sur les produits phytosanitaires utilisés dans le domaine de pommier en Batna.

Fichier de renseignement :

Wilaya : Batna

Daïra :

Commune :

Ferme :

Espace de ferme :

| Nom de produit Chimique | Type de produit | Dose | Période d'utilisation | Durée avant récolte | Mode d'utilisation | Précautions d'utilisation | Suivi par des ingénieurs |
|-------------------------|-----------------|------|-----------------------|---------------------|--------------------|---------------------------|--------------------------|
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |

2- Enquête sur la maladie de cancer à Batna

L'enquête a été réalisée durant le mois de mars et qui a consisté à visiter de certaines institutions de santé, y compris : le centre anti cancer Batna (CAC. Batna), le centre hospitalier universitaire Touhami Ben Flis Batna (CHU. Batna), en plus de la Direction de la Santé de la wilaya de Batna.

❖ Centre anti cancer de Batna (CAC)

Le Centre anti cancer (CAC) de Batna, ouvert en mai 2012, en est toujours au stade de l'équipement ! Il n'assure pour l'instant que la fonction d'hôpital du jour, puisque les patients reçoivent leur cure de chimiothérapie ou de radiothérapie et rentrent chez eux. Les patients qui y sont traités viennent de 29 wilayas.

Le CAC de Batna compte trois services : l'oncologie, l'hématologie et la chirurgie ; il sera doté d'un laboratoire. Il ne cesse de vanter une capacité de 240 lits (**CAC. Batna, 2017**).

❖ Hospitalier universitaire Touhami Ben Flis Batna (CHU. Batna)

Sous la colonisation française, l'hôpital de Batna à l'instar des autres services d'utilité publique était au service de l'armée coloniale. A cet effet il a été bâti en 1950 juste en face des casernes pour faire un ensemble stratégique. En 1956, cet hôpital a pris le nom d'hôpital civil avec l'ouverture des quatre services (Pédiatrie, Chirurgie Générale et Maternité) en plus d'un simple plateau technique aux notables de la ville. Après l'indépendance, cet hôpital poursuivra sa mission tant bien que mal avec les mêmes services jusqu'à la construction du nouvel hôpital, « TOUHAMI BENFLIS » Ce dernier a ouvert ses portes en 1979 et fait l'objet d'une restructuration dans le cadre de la carte sanitaire en 1982, organisé en 29 services conformément au décret 81/242 du 05/09/81 portant création et organisation des secteurs sanitaires. Ce n'est qu'en 1986 que le secteur sanitaire de Batna est régi en CHU et fonctionne sous cette identité juridique à ce jour par décret 86/303 du 16/12/86 portant création du centre Hospitalo-universitaire (CHU) de Batna , et ce en complément du décret 86/25 du 11/02/86 portant statut type des CHU.

L'Hôpital CHU Batna est un établissement sanitaire, ayant pour mission de dispenser des soins et des services généraux et spécialisés et de contribuer à la formation pratique en milieu hospitalier des étudiants en médecine, de pharmacie et des élèves des instituts et écoles de formation professionnelle et de formation des cadres en rapport avec le domaine de la santé

et contribue à la formation continue des professionnels et des gestionnaires de santé (T'Kouti, 2013).

Pour remplir sa mission, l'Hôpital CHU Batna se compose de plusieurs services avec une capacité litière totale de : 635 lits au total dont : 296 lits services médicaux ,339 lits services chirurgicaux ; 13 services d'Hospitalisation dont : 07 de médecine, 05 de Chirurgie ; 01 Bloc de Consultations externes différentes spécialités ; 05 Bloc opératoires ; 03 Laboratoires ; 01 service d'Imagerie (T'Kouti, 2013).

❖ Service d'épidémiologie des cancers

a) Définition de l'épidémiologie:

L'épidémiologie est l'étude des variations de fréquence d'une maladie parmi les groupes de population et des facteurs qui influencent ces variations. Son objectif principal est de mettre en évidence des causes de maladie qui pourraient aboutir à des mesures de prévention (Bouyer et al, 1993).

Les données épidémiologiques ont des répercussions importantes dans les domaines de prévention, du dépistage, et du diagnostic du cancer. La contribution de l'épidémiologie à la recherche en cancérologie est relativement récente. Créé à Lyon en 1965, le centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) coordonne de nombreux travaux d'épidémiologie descriptive et analytique ainsi que des études de recherche fondamentale.

b) Les composantes de l'épidémiologie :

Les composantes classiques de la recherche épidémiologique sont : l'épidémiologie descriptive, l'épidémiologie analytique, l'épidémiologie expérimentale et l'épidémiologie évaluative:

➤ **Épidémiologie descriptive:** c'est l'étude de la distribution des maladies et des facteurs qui contrôlent leur fréquence (qui ?), leur répartition géographique (où ?), leur histoire naturelle (quand ?). Elle décrit la situation de la maladie au niveau d'une population et permet de générer un certain nombre d'hypothèses étiologiques. Les études épidémiologiques descriptives permettent de dresser « le tableau » d'une pathologie, et de générer un certain nombre d'hypothèses étiologiques qui peuvent ensuite être testées dans des études épidémiologiques analytiques (Estève et al, 1993).

➤ **Épidémiologie analytique:** elle est dessinée pour quantifier l'association éventuelle entre un facteur de risque et une maladie. Les études analytiques sont dessinées afin de tester des hypothèses étiologiques (éventuellement générées par des études épidémiologiques descriptives). L'alcool et le tabac sont-ils des facteurs de risque du cancer

des voies aéro-digestives supérieures ? Les études correspondantes font typiquement apparaître le temps et sont dites longitudinales. On distingue les études de cohorte (prospectives mais parfois historiques) des études cas-témoins rétrospectives (Schwartz, 1994).

➤ **Épidémiologie expérimentale:** l'identification d'un facteur de risque pour une maladie donnée justifie des études complémentaires (animales puis humaines) aboutissant à une politique de prévention (Breslow et al, 1980).

➤ **Épidémiologie évaluative:** elle vise à évaluer les actions de traitement ou de prévention (Bousquet, 2008).

c) Les études épidémiologiques :

En fonction de l'objectif recherché, plusieurs types d'études sont utilisés en épidémiologie. Toutes les études épidémiologiques peuvent être classées selon qu'il s'agit d'une expérimentation ou non. Cette distinction est importante car elle a des implications sur la mise en place de l'étude elle-même, son analyse, mais aussi l'interprétation et la portée des résultats (ISPED, 2006).

d) Les registres de cancers : une source d'information essentielle

Les registres de cancers sont des outils privilégiés pour étudier les caractéristiques épidémiologiques des cancers digestifs et évaluer les orientations politiques et sanitaires prises pour améliorer leur prise en charge. Le Comité National des Registres les a définis comme des structures épidémiologiques qui réalisent l'enregistrement continu et exhaustif des cas d'une pathologie donnée dans une région géographique donnée, et qui, à partir de cet enregistrement effectuent seules ou avec d'autres équipes, des études ayant pour objectif d'améliorer les connaissances concernant cette pathologie (CNR, 2000).

Le plus ancien registre des cancers, celui du Connecticut, a été créé en 1936. En Europe, le premier registre, celui du Danemark, a commencé à fonctionner en 1942. Les premiers registres français ont été créés entre 1975 et 1978. Il y a près de 200 registres de cancers dans le monde. Malheureusement, leur répartition géographique n'est pas homogène. La plupart des registres se situent en Amérique du Nord et en Europe (Faivre, 2003).

➤ **Registre de cancer de la wilaya de Batna**

C'est un registre de population, rattaché au Service d'Épidémiologie et de Médecine Préventive (SEMEP) du CHU de Batna conformément à l'arrêté ministériel n° 22 du 18 février 2014. Il est mis en place en 1995, en collaboration avec le centre international de recherche sur le cancer (CIRC), un organisme officiel de l'ONU, validé sous le matricule N° 525 de l'IACR (CHU. Batna 2015).

➤ Les sources d'information

- Les services d'anatomopathologie des CHU de Batna et de Constantine, ainsi que ceux des secteurs privés de Batna et de Constantine.
- Le centre anti cancer (CAC) de Batna (service d'oncologie, service de radiothérapie, service de chirurgie carcinologique et service d'hématologie)
- Les laboratoires d'hématologie et de biologie.
- Les services d'hospitalisation du CHU de Batna : chirurgie générale, chirurgie pédiatrique, orthopédie, neurochirurgie, urologie, ophtalmologie, hématologie, médecine interne, endocrinologie, pédiatrie et réanimation médicale.
- Le service d'imagerie médicale du CHU de Batna
- Le service d'hospitalisation à domicile (HAD)
- Les services d'hospitalisation des établissements publics (EPH et EHS) de Batna : pneumologie, infectiologie, ORL et gynécologie.
- Les cliniques médico-chirurgicales et d'imagerie du secteur privé
- Le CHU de Constantine (radiothérapie et oncologie) (CHU. Batna 2015).
- CHU Batna, Service d'épidémiologie et de la médecine préventive. Registre de cancer de la wilaya de Batna, 2015.

3- Prédiction des propriétés physicochimiques

La chimie a connu un grand développement depuis la fin des années 1970 ; de façon qu'on puisse faire des pratiques de modélisations des molécules ; et les représenter de façon explicite, afin de prévoir leurs comportements sous une forme informatique et d'étudier leurs structures et leurs interactions virtuellement. Sans avoir recours aux études expérimentales qui prennent beaucoup de temps (J.P.Treuil et al, 2008).

Donc, pour mieux étudier le comportement des molécules ; on utilise des logiciels d'informatiques, qui sont eux même basées sur divers concepts mathématiques pour enfin avoir des formes de divers dimensions ; qui représentent soit disant des molécules imaginaires, pour faire des simulations afin de mieux connaître la structure des molécules.

Le développement des outils informatiques durant ces dernières années a renforcé et augmenté les connaissances des utilisateurs des ces outils de fait qu'on a pu calculer les structures des molécules et encore mieux que ça (D. Liotta, 1988).

❖ Pubchem

Pubchem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>) est un référentiel public d'informations sur les substances chimiques et leurs activités biologiques, lancé en 2004 dans le cadre des initiatives de cartographie des bibliothèques moléculaires des Institutes Nationales de Health à États-Unis (NIH). Au cours des 11 dernières années, PubChem est devenu un système important, servant de ressource d'information chimique pour la communauté de la recherche scientifique. PubChem se compose de trois bases de données interconnectées, Substance, composé et BioAssay. La base de données Substance contient des informations chimiques déposées par des contributeurs de données individuels à PubChem, et la base de données des composés stockés des structures chimiques uniques extraites de la base de données de substances. Les données sur l'activité biologique des substances chimiques testées sont contenues dans la base de données BioAssay. Il fournit une vue d'ensemble des bases de données PubChem, incluant les sources de données et leur contenu, l'organisation des données, la soumission de données en utilisant PubChem Upload, la normalisation des structures chimiques, les interfaces web pour les recherches textuelles et non textuelles. Il donne également une brève description de PubChem3D, une ressource dérivée de structures tridimensionnelles théoriques de composés dans PubChem, ainsi que PubchemRDF, ResourceClient (RDF) -formatted PubChem données pour le partage de données, l'analyse et l'intégration avec des informations contenues dans d'autres bases de données (Sunghwan Kim Paul et al, 2016).

4- Prédiction de la toxicité et des propriétés cancérigènes des produits chimiques

La base de la prédiction de la toxicité à partir de la structure chimique est que les propriétés d'un produit chimique sont implicites dans sa structure moléculaire. L'activité biologique peut être exprimée en fonction de la partition et la réactivité, c'est-à-dire, pour qu'un produit chimique puisse exprimer sa toxicité, il doit être transporté de son site d'administration à son site d'action et ensuite il doit se lier à ou réagir avec son récepteur ou cible. Ce processus peut également impliquer une transformation métabolique du produit chimique.

L'application de ces principes de prévision de la toxicité de produits chimiques nouveaux ou non testés a été nombre de voies différentes couvrant un large éventail de complexité, à partir de bases de données de centaines de produits chimiques, à la simple

"lecture" entre les produits chimiques fonctionnalité chimique / toxicologique. La prédiction de la toxicité à partir de la structure chimique peut apporter une contribution précieuse à la réduction de l'utilisation des animaux dans le dépistage de des produits chimiques potentiellement toxiques à un stade précoce et en fournissant des données permettant de classer la toxicité (Barratt, 2000).

➤ **Prédictions de toxicité Lazar**

lazar (relations structure-activité paresseuses) est un cadre modulaire pour la toxicologie prédictive. Similaire à la procédure de lecture croisée dans l'évaluation des risques toxicologiques, Lazar crée des modèles QSAR (relation quantitative structure-activité) pour chaque composé à prédire. Les développeurs de modèles peuvent choisir entre une grande variété d'algorithmes pour le calcul et la sélection des descripteurs, les indices de similarité chimique et la construction de modèles (Andreas Maunz et al, 2013).

L'objectif principal de Lazar est de fournir un outil générique pour la prédiction de paramètres toxicologiques complexes, tels que la cancérogénicité, la toxicité à long terme et la toxicité pour la reproduction. Comme ces paramètres impliquent un grand nombre de mécanismes biologiques complexes (et probablement inconnus), Lazar n'entend pas modéliser tous les processus biologiques impliqués (comme dans la modélisation moléculaire ou les approches de biologie systémique), mais suit une approche axée sur les données (Andreas Maunz et al, 2013).

Lazar utilise des algorithmes d'exploration de données pour obtenir des prédictions pour des composés non testés à partir de données d'entraînement expérimentales. Tout ensemble de données avec des structures chimiques et des activités biologiques peut être utilisé comme données d'entraînement. Ceci fait du lazarus un algorithme de prédiction générique pour n'importe quel point de terminaison biologique avec suffisamment de données expérimentales.

À l'heure actuelle, le lazarus ne tient pas compte des connaissances d'experts en chimie, en biologie ou en toxicologie, mais tire des modèles de calcul à partir de critères statistiques. Une telle approche présente l'avantage distinct que les connaissances de base incomplètes, erronées ou incorrectement formulées ne peuvent affecter les prévisions, car elles sont basées sur des critères statistiques objectifs, traçables et reproductibles.

Contrairement à la plupart des méthodes d'apprentissage automatique et des méthodes QSAR, qui créent un modèle de prédiction global à partir de toutes les données d'apprentissage, Lazar utilise des modèles QSAR locaux, similaires à la procédure read read. Pour obtenir une prédiction pour une requête donnée composé lazarus.

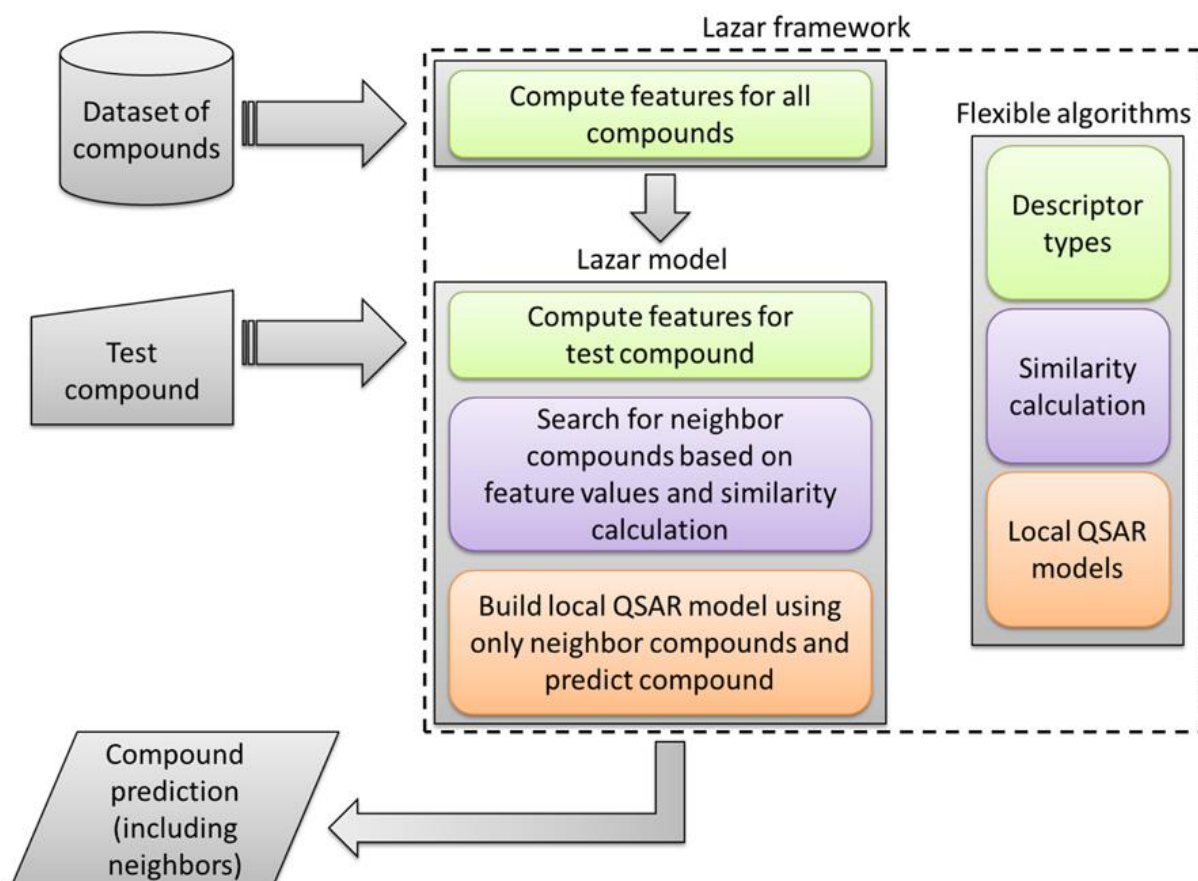


Figure 2 : Le workflow du framework lazarus, en ce qui concerne les algorithmes configurables pour le calcul des descripteurs, le calcul de similarité chimique et les modèles QSAR locaux.

➤ Limites

Il est important de se rappeler que les prédictions au lazarus sont basées sur des critères statistiques seuls, sans considération explicite de connaissances chimiques ou biologiques. Cela implique que les capacités des lazarus dépendent - comme toute autre approche pilotée par les données - de la taille, de la composition et de la qualité des données d'apprentissage. Des ensembles de données volumineux et fiables avec une bonne couverture de l'espace chimique conduiront à des prédictions plus précises et à un domaine d'applicabilité plus large que les modèles basés sur de petits ensembles de données peu fiables. Les valeurs de point de cohérence cohérentes de composés similaires dans l'ensemble de données d'apprentissage

augmentent également le domaine d'applicabilité de notre approche. La qualité d'une prédiction individuelle dépendra également de la proximité du composé de la requête avec les données d'apprentissage, qui est représentée par l'indice de confiance (Guha et al, 2006).

Un problème particulier peut survenir lorsque la structure de requête contient des sous-structures biologiquement actives qui ne sont pas représentées en nombre suffisant dans l'ensemble d'apprentissage. Dans ce cas, ils ne peuvent pas être évalués statistiquement et seront classés comme "inertes" par l'algorithme de calcul de similarité, ce qui peut conduire à des prédictions incorrectes. Comme il est impossible de calculer automatiquement de telles contraintes, une interprétation toxicologique des résultats du lazare est essentielle. Par exemple, si un toxicologue découvre qu'une sous-structure biologiquement active confirmée n'est pas présente dans le modèle, ou que les voisins agissent par des mécanismes différents, il est préférable de rejeter la prédiction plutôt que de lui faire confiance aveuglément (Andreas Maunz et al, 2013).

➤ **Way2Drug**

La plate-forme informative-computationnelle Way2Drug (www.way2drug.com/dr) donne accès aux données sur les médicaments approuvés pour un usage médicinal aux Etats-Unis et en Fédération de Russie, ainsi qu'aux possibilités de calcul pour la prédiction de l'activité biologique de composés organiques ressemblant aux drogues. Outils de calcul actuels de la plateforme, permettant de prédire plusieurs milliers de types d'activité biologique, y compris l'interaction avec les cibles moléculaires, les effets pharmacothérapeutiques et secondaires, le métabolisme, la toxicité aiguë pour les rats, la cytotoxicité, l'influence sur l'expression des gènes l'évaluation de la promesse de certains composés semblables à des médicaments en tant que produits pharmaceutiques potentiels est examinée (Druzhilovskiy et al, 2017).

La plateforme Way2Drug: élargissement des fonctionnalités de la ressource web

Le développement ultérieur de ressource Web nommée Way2Drug52 a été réalisé à la fois par la création de l'application Web du programme informatique GUSAR (Relations structure-activité générales sans restriction) (Filimonov et al, 2009) et par le développement de versions spécialisées du PASS Online prédisant de nouvelles catégories de types d'activité biologique (Goncharuk et al, 2016) (Fedorova et al, 2014).

Contrairement au programme PASS qui prédit la probabilité d'activités biologiques différentes pour le composé chimique analysé au niveau qualitatif (actif / inactif) sur la base des descripteurs MNA et l'approche «naïve Bayes» (Filimonov et al, 2014), le GUSAR est fourni pour une analyse de la structure quantitative structure-activité en utilisant des descripteurs de QNA et la méthode de régression auto-cohérente (Filimonov et al, 2009). Ses avantages sur certaines approches populaires, y compris CoMFA, CoMSIA, et d'autres, ont été démontrés en comparant les précisions et les capacités de prédiction du programme GUSAR et plusieurs autres méthodes QSAR 2D et 3D (Filimonov et al, 2009). Sur la base du GUSAR, ils ont développé applications Web pour la prédiction de la toxicité aiguë pour les rats en utilisant quatre voies d'administration de composés chimiques (Lagunin et al, 2011), estimation de l'interaction des composés chimiques avec des cibles moléculaires indésirables (Zakharov et al, 2012).

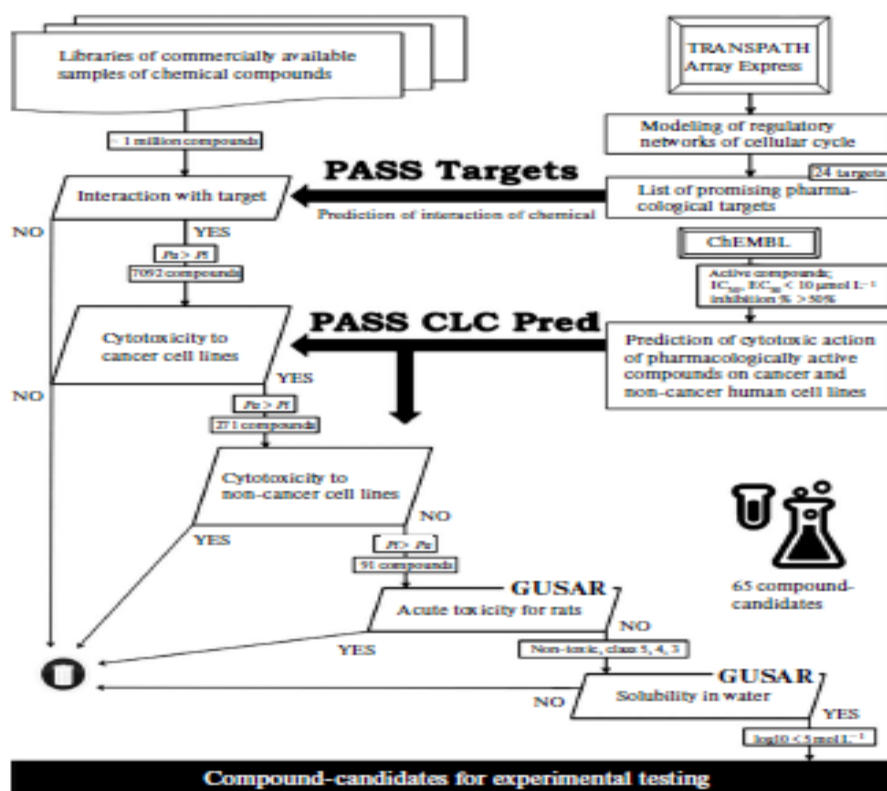


Figure 3 : Schéma de sélection sur la base du criblage virtuel de composés prometteurs avec les propriétés requises à partir des bases de données de composés chimiques disponibles dans le commerce (Druzhilovskiy et al, 2017).

Références bibliographiques

- 1- A. Berkane et A. Yahiaoui, L'érosion dans les Aurès .Sécheresse, 18 (3): 213-6, 2007.
- 2- Fritas Saïd, Etude bioécologique du complexe des insectes liés aux cultures céréalières dans la région de Batna. (Algérie), Mém Magister, université Abou Baker Belkaid, Tlemcen, 2011.
- 3- A. K. Zemoura, Etude comparative de quelques méthodes de dosage du phosphore assimilable des sols calcaires en région semi aride (Batna). Mémoire de Magister, Université El hadj Lakhdar de Batna, P 182, 2005.
- 4- Anonyme, Direction des services agricoles de la wilaya de Batna, services des statistiques, 2009.
- 5- Anonyme, Atlas des parcs nationaux algériens, Direction générale des forêts, Algérie, 96 p, 2005.
- 6- Sami T'Kouti, Elaboration d'une cartographie des risques d'un système hospitalier CHU Batna, Mémoire de Magister, Laboratoire d'automatique et productique, Batna, 2013.
- 7- R.Guha, D.Dutta, P. C. Jurs et T.Chen, Local lazy regression: making use of the neighborhood to improve Qsar predictions. *J. Chem. Inf. Model.* 46, 1836–1847, 2006.
- 8- Nawel BOUKHTACHE, Hadia KELLIL, Fahima FERRAH, Haroun CHENCHOUNI et Abdelkrim SI BACHIR, Les espèces acridiennes de la région de Batna : Inventaire systématique, répartition géographique, milieux fréquentés et mise en évidence des espèces ravageuses,. Institut National Agronomique, El Harrach, Alger, 2007.
- 9- D. S. Druzhilovskiy, A. V. Rudik, D. A. Filimonov, T. A. Glorizova, A. A. Lagunin, A. V. Dmitriev, P. V. Pogodin, V. I. Dubovskaya, S. M. Ivanov, O. A. Tarasova, V. M. Bezhentsev, K. A. Murtazalieva, M. I. Semin, I. S. Maiorov, A. S. Gaur, G. N. Sastry, V. V. Poroikov, Plateforme de calcul Way2Drug: de la prédiction de l'activité biologique à la réorientation de médicaments, *Russian Chemical Bulletin*, Volume 66, Issue 10, pp 1832–1841, 2017.
- 10- D. A. Filimonov, A. V. Zakharov, A. A. Lagunin, V. V. Poroikov, SAR and QSAR *Environ. Res.*, 20, 679, 2009.
- 11- V. V. Goncharuk, A. L. Buben, O. A. Borisenok, V. I. Kozlovskii, I. M. Pun'ko, V. P. Vdovichenko, K. D. Praliev, *Eksp. Klinich. Farmakol.* [Experimental Clinical Pharmacology], 79, 7 (in Russian), 2016.

- 12-** E. V. Fedorova, A. V. Buryakina, A. V. Zakharov, D. A. Filimonov, A. A. Lagunin, V. V. Poroikov, *PLoS One*, 9, e100386, 2014.
- 13-** D. A. Filimonov, A. A. Lagunin, T. A. Glorizova, A. V. Rudik, D. S. Druzhilovskiy, P. V. Pogodin, V. V. Poroikov, *Chem. Heterocycl. Compds*, 50, 444, 2014.
- 14-** A. V. Zakharov, A. A. Lagunin, D. A. Filimonov, V. V. Poroikov, *Chem. Res. Toxicol.*, 25, 2378, 2012.
- 15-** J.P.Treuil ; A. Drogoul et J-D. Zucker : « Modélisation et simulation a base d'agents : exemples commentaires, outils informatiques et questions théoriques », ED : Dunod, Paris, 2008.
- 16-** D. Liotta, *Advances in Molecular Modeling*, 1, Ed. JAI Press, 1988.
- 17-** A. Sunghwan Kim Paul, E. Thiessen Evan, Bolton Jie Chen Gang Fu Asta GindulyteLianyi Han Jane He Siqian He Benjamin, A. Shoemaker, *PubChem Substance and Compound databases, Nucleic Acids Research, Volume 44, Issue D1, P 1202–1213*, 2016.
- 18-** Andreas Maunz, Martin Gütlein, Micha Rautenberg, David Vorgrimmler, Denis Gebele et Christoph Helma, *lazar: a modular predictive toxicology framework*, *Front. Pharmacol*, 2013.
- 19-** M.D. Barratt, *Prediction of toxicity from chemical structure, Cell Biology and Toxicology*, 16, P 1-13, 2000.
- 20-** A. Lagunin, A. Zakharov, D. Filimonov, V. Poroikov, *Mol. Inform.*, 30, P 241, 2011.
- 21-** J. Bouyer, D. Hémon et S. Cordier, *Épidémiologie. Principes et méthodes quantitatives*. Paris : Éd. INSERM; 23 : 457-77, 1993.
- 22-** J. Estéve, E. Benhamou et L. Raymond, *Méthodes statistiques en épidémiologie descriptive*. Les éditions INSERM. Paris, 1993.
- 23-** N.E. Schwartz, *Le jeu de la science et du hasard. La statistique et le vivant*. Ed. INSERM. Paris, 1994.
- 24-** N.E. Breslow et N.E. Day, *Statistical methods in cancer research, volume 1. The analysis of case-control studies*. IARC. Lyon, 1980.
- 25-** Ph. Bousquet, *Les enquêtes épidémiologiques observationnelles. Médecine de santé publique CHU de Nimes*, 2008.
- 26-** ISPED, *Etude épidémiologique - Les base de l'épidémiologie- Pub. Heal. Nutr.*; 4:475-484, 2006.
- 27-** CNR, *Rapport d'activité 1996-1999*. Inserm Paris, 2000.

28- J. Faivre, Registre Cancers Digestifs (EPI 0106), Faculté de Médecine, BP 87900, 21079 Dijon Cedex, 2003.

29- CHU Batna, Service d'épidémiologie et de la médecine préventive. Registre de cancer de la wilaya de Batna, 2015.

30- DSA. Batna, Direction des Services Agricoles, Batna, 2017.

I- Production de pommier en Batna

L'arboriculture est la plus importante filière agricole à la wilaya de Batna car la représente plus de 30 % de la valeur de la production notamment l'espèce du pommier où elle a participé par 20 % de la production nationale, cette culture occupe 4500 ha à travers la wilaya répartie comme suit :

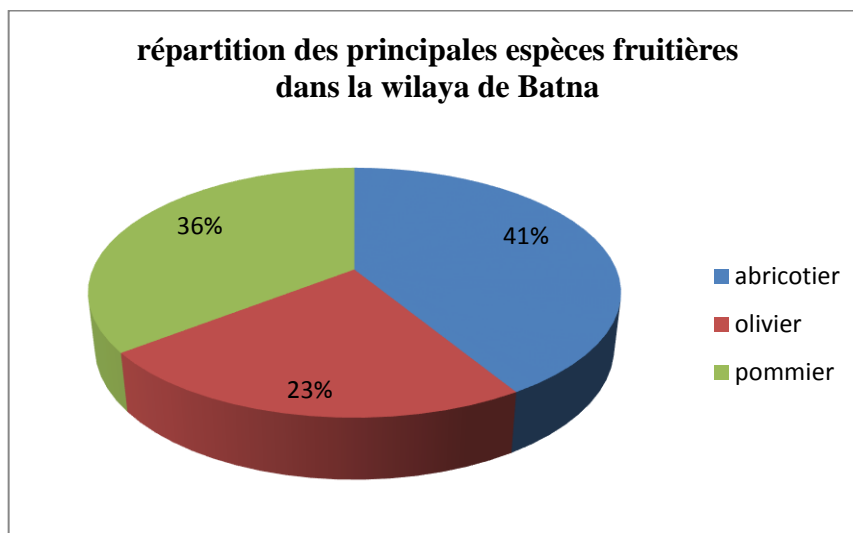


Figure 1: répartition des principales espèces fruitières dans la wilaya de Batna
(DSA. Batna, 2016)

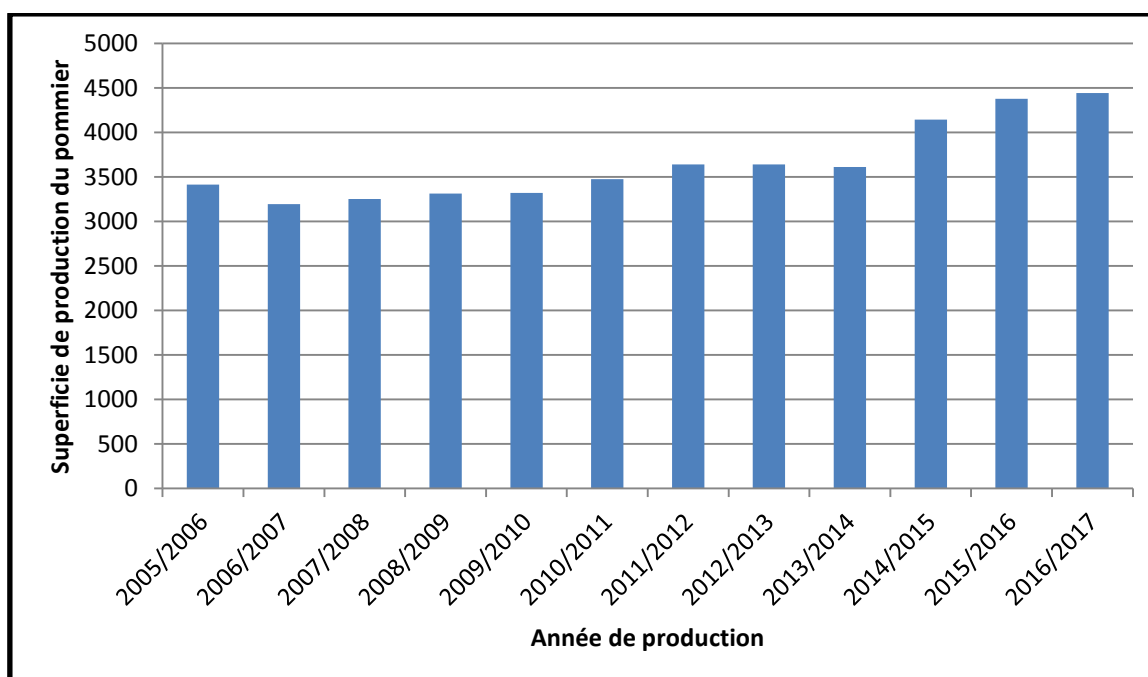
La production de pommes concerne de nombreuses régions algériennes, mais la région des Aurès est la principale zone de culture. La wilaya de Batna est l'une des principales zones productrices dont elle occupe la troisième place au niveau national après les wilayas de Médéa et Ain Defla, avec une superficie de 4500 ha et une production de 825715.6 Qx en 2017 (D.S.A., 2017).

Le pommier occupe la deuxième place après l'abricotier suivi du poirier puis du pêcher, du prunier et enfin du raisin de table.

II- Evolution de la culture du pommier durant les dernières années :**Tableau n° 1 :** Evolution de la culture du pommier durant les dernières années

| Années | Superficie (ha) | | production (Qx) |
|-----------|-----------------|------------|-----------------|
| | Totale | En rapport | |
| 2005/2006 | 3416 | 1676 | 251400 |
| 2006/2007 | 3196 | 1789 | 85321 |
| 2007/2008 | 3253 | 2500 | 161907 |
| 2008/2009 | 3315 | 2679 | 159608 |
| 2009/2010 | 3319 | 2679 | 532616 |
| 2010/2011 | 3475 | 2803 | 661400 |
| 2011/2012 | 3640 | 3034 | 635680 |
| 2012/2013 | 3640 | 3105 | 730420 |
| 2013/2014 | 3612 | 3155 | 828030 |
| 2014/2015 | 4145 | 3678 | 886244 |
| 2015/2016 | 4380 | 3690 | 900000 |
| 2016/2017 | 4444.4 | 3763.1 | 825715.6 |

(DSA. Batna, 2017)

- Evolution de la superficie de la production du pommier dans la wilaya Batna :**Figure 2:** Evolution de la superficie de production du pommier dans la wilaya de Batna

- Evolution de la production du pommier :

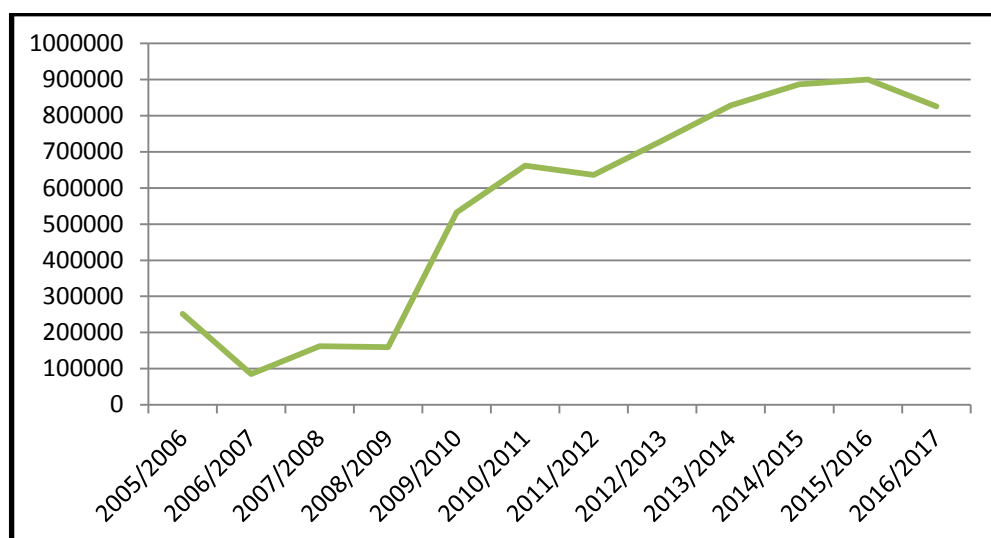


Figure 3 : Evolution de la production du pommier à Batna

La superficie totale occupée par le pommier a passé de 3416 ha (2005/2006) à 3640 ha (2011/2012) pour atteindre 4500 ha (2016/2017) suite à l’arrachage des plants malades et âgés.

Elle est localisée principalement à Ichmoul, Foug toub, Oued Tagga, Inoughissene, Arris (considérées comme les anciennes zones productrices dans la région) et Ouled Fadhel, Ayoune El-Assafir et Ain Touta (nouvelles plantations suite au lancement du programme de PNDA) (Figure 4) (D.S.A., 2009).

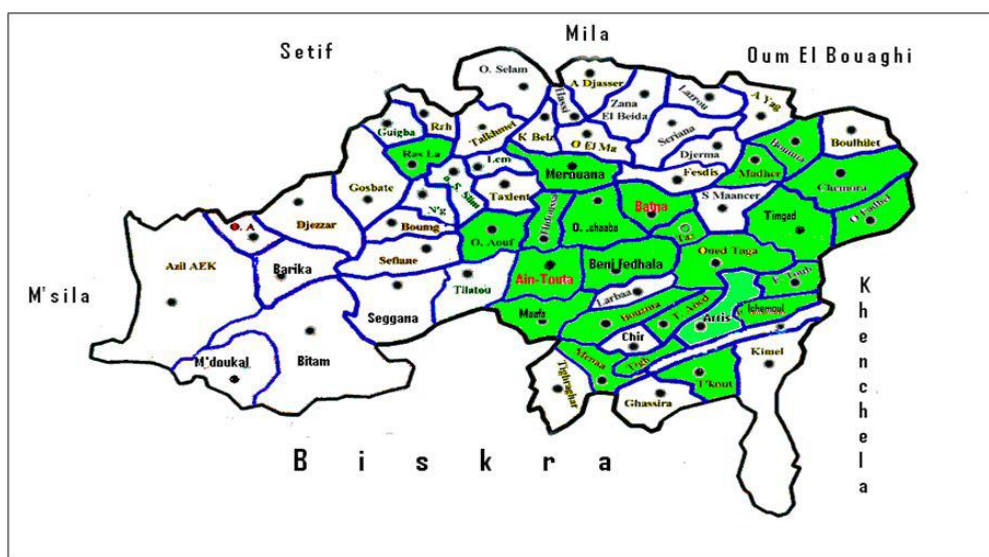


Figure 4: Localisation des zones de culture du pommier dans la wilaya de Batna (DSA, 2009)

III- Les variétés existantes dans la wilaya de Batna

Au niveau de la wilaya de Batna et de point de vue superficie, la variété Golden Delicious est la plus dominante suivie par la Royal Gala, Starkrimson, Anna et Reine des Reinettes (D.S.A., 2009).

**Golden Délicieux****Royal Gala****Starkrimson****Reine des Reinettes****Anna**

IV- Les pesticides utilisés dans les champs d'agriculture de wilaya de Batna

Les agriculteurs utilisent des différents types de pesticides. L'approvisionnement de ces produits se fait essentiellement chez les vendeurs les plus proches, et le choix de ces derniers se fait selon l'expérience acquise par l'agriculteur dans le domaine de l'agriculture.

Pour mieux connaître les produits les plus vendus, on a visité quelques vendeurs en Batna, Ichmoul, Arris et Ain Touta. Les pesticides exposés ou présentés par ces vendeurs sont :

Tableau n° 2: Classification des produits phytosanitaires mise en vente.

| Nom commerciale | Classe | Matière active | Famille chimique | Dose | Ravageur |
|-----------------|-------------|---------------------|------------------|---------------|--------------------------|
| acetin | insecticide | acetampride | pyréthrinoides | 20-50 cc/hl | Pucerons, carpocapse |
| Actara 25 WG | insecticide | Thiamethoxam | néonicotinoides | 150-200 g/ha | Pucerons, mineuse |
| adress | insecticide | Lufénurone | benzoylurées | 1L/ha | Mouche des fruits |
| flint | fongicide | trifloxystrobine | strobilurines | 100 g/ha | oïdium |
| bayfidan | fongicide | triadimenol | triazoles | 15 ml/hl | oïdium |
| Catch 70WP | insecticide | imidaclopride | néonicotines | 150 g/ha | Pucerons, mouche blanche |
| omite | acaricide | propargite | sulfites | 15-75 ml/hl | Acariens, carpocapse |
| Chlorofos 48EC | insecticide | Chlorpyriohos-ethyl | pyréthrinoides | 125-150 ml/hl | Pucerons, mouche blanche |
| Metosip 25 | insecticide | methomyl | organophosphorés | 300 g/hl | Pucerons, carpocapse |
| hexonate | fongicide | hexaconazole | triazoles | 30 ml/hl | oïdium |
| Antracol 70 WP | fongicide | propineb | carbamates | 280 g/hl | Mildiou, carpocapse |

Tableau (suite)

| | | | | | |
|-----------------|-------------|-------------------|----------------------------|---------------|------------------------|
| Arrivo | insecticide | cypermethrine | Pyréthrinoïdes de synthèse | 0.030 l/hl | Pucerons |
| Decis 25-EC | insecticide | deltamethrine | Pyréthrinoïdes de synthèse | 0.3-0.4 l/hl | carpocapse |
| Aficar | insecticide | carbosulfan | carbamates | 100-150 ml/hl | Pucerons, carpocapse |
| Alphyzol 35 EC | insecticide | phosalone | organophosphorés | 175 ml/hl | pucerons |
| Avaunt 150 EC | insecticide | indoxacarde | oxadiazines | 170-250 ml/hl | Pucerons |
| carbafor | insecticide | carbaryl | carbamates | 100 ml/hl | pucerons |
| Pencap M | insecticide | Parathion methyl | organophosphorés | 125 – 150 ml | Pucerons, carpocapse |
| Agrim 25 | fongicide | difénoconazole | triazoles | 250 g/ha | oïdium |
| Proteus 170 OD | insecticide | thiachlopride | néonicitinoïdes | 0.6 l/hl | pucerons |
| Chess 50 WG | insecticide | pymethrozine | azomethrines | 200 g/ha | pucerons |
| dafathion | insecticide | methidathion | organophosphorés | 150 ml/hl | Cochenille, carpocapse |
| diazain | acaricide | diazinon | organophosphorés | 75-125 ml/hl | pucerons |
| Envidor | acaricide | spirodiclofen | Acides tetroniques | 40 ml/hl | Acarien rouge |
| pirimate | insecticide | pirimicarbe | carbamates | 50-60 g/hl | pucerons |
| azoestan | acaricide | azocyclotine | Dérivés stanniques | 120 g/hl | Araignée rouge |
| akorus | fongicide | tebuconazole | triazoles | 300 ml/ha | tavelure |
| Butanil 125 EC | fongicide | Myclobutanil | triazoles | 70 ml/hl | oïdium |
| Coper de sulfat | fongicide | Sulfate de cuivre | Composé de cuivre | 500 g/hl | tavelure |
| cyconeb | fongicide | cymoxanil | acétamides | 200 g/hl | Tavelure, carpocapse |
| Domark 40 EW | fongicide | tetraconazole | triazoles | 60 ml/hl | oïdium |

Tableau (suite)

| | | | | | |
|-------------|-------------|---------------|---------------------------|------------------|------------------------|
| Nando | fongicide | fluazinam | Amines (pyridinamines) | 0.4-1 l/ha | tavelure |
| saprol | fongicide | triforine | carbammates | 100-150 ml/ha | Tavelure, moniliose |
| Glyphon 480 | herbicide | glyphosate | Amino- phosphanates | 6-112 l/ha | Adventices vivaces |
| Envidor | acaricides | spirodiclofen | Acides tetroniques | 30 ml/hl | acarrien |
| Rider 5% EC | insecticide | cyhalothrine | pyréthrinoides | 400 ml/ ha | carpocapse |

Les insecticides, les fongicides et les acaricides sont les pesticides les plus utilisés dans la culture du pommier, et un seul herbicide (glyphosate) a été retrouvé parmi les molécules citées.

Les familles chimiques les plus utilisées appartiennent aux pyréthrinoides et aux organophosphorés qui restent encore aujourd'hui les plus employées, dus essentiellement à leur large éventail de modes d'action et les multiples possibilités dans leurs applications. Toutefois, les composés organophosphorés sont rapidement dégradés, le fait qu'ils se dégradent facilement a fait de cette famille une alternative intéressante aux pesticides organochlorés persistants. En revanche, ils sont plus toxiques, ce qui représente un risque pour les utilisateurs de ces composés. Ainsi, de nombreux pesticides organophosphorés ont été interdits ou leur usage a été sévèrement limité dans plusieurs pays et sont inclus dans le processus d'information préalable en connaissance de cause de la Convention de Rotterdam. Les pesticides organophosphorés actuellement inclus dans cette procédure sont: le Parathion et le Parathion méthyle.

En ce qui concerne les pyréthrinoides, développés comme alternative aux organophosphorés, car moins toxiques, ils sont aujourd'hui fréquemment utilisés. Leur usage est dû essentiellement à leur photo stabilité, leur moindre coût et leur grande efficacité qui leur permet d'être utilisés à de faibles doses (Thacker, 2002). En revanche, le manque de sélectivité des molécules envers les insectes auxiliaires a été relevé (Regnault -Roger et al, 2005). Ainsi des recherches ont été conduites afin d'améliorer leur performance ; de ce fait, ces molécules ont un avenir prometteur. Ainsi la quasi-totalité de ces produits a été ré-

homologuée (Regnault –Roger, 2005). Enfin, les néonicotinoïdes, ces insecticides dont le mode d'action est neurotoxique visent à remplacer les organophosphorés et les carbamates comme produits efficaces contre les insectes piqueurs-suceurs (Tanizawa et Casida, 2006).

Les carbamates, très peu utilisés par les agriculteurs sont généralement des insecticides non sélectifs et présentent plusieurs types d'activité, ce qui permet de mieux cibler leur usage. Ainsi, le méthomyl est à la fois insecticide de contact, fumigant et peut être légèrement systémique.

L'étude effectuée montre que les pucerons occupent la première place, La deuxième place est occupée par le carpocapse. La tavelure et l'oïdium sont les maladies les plus importantes, sans oublié les acariens.

La présence ou l'absence de ces ravageurs et maladies diffèrent d'une région à l'autre et dépend des conditions climatiques.

Pour l'application de ces produits; les agriculteurs utilisent la même méthode, et généralement la méthode la plus courante est la pulvérisation, cette dernière nécessite le pulvérisateur à dos comme matériel (Merghid et al, 2016).

V- Prédiction des propriétés physicochimiques des produits chimiques utilisés dans les pesticides :

Afin de déterminer les propriétés physico-chimiques, la lipophilie (Log P) et la solubilité (S) de molécules étudiées, nous avons utilisé la chimiothèque PubChem [5].

Les résultats du tableau, montrent que la plupart des produits chimiques présentent des valeurs de solubilité faibles, et en particulier les deux molécules 22 et 23 qui sont insolubles.

Par contre, les valeurs prédites de Log P montrent que plusieurs molécules présentent des valeurs élevées de lipophilie, par exemple la molécule 18 qui a une valeur de lipophilie 7.42. Ces molécules sont caractérisées par une grande perméabilisé des couches lipidiques et mauvaise élimination par voie urinaire.

Les molécules 12, 20 et 28 présentent des valeurs négatives de Log P. Ces composés fournissent une mauvaise absorption et pénétration dans les membranes cellulaires, en raison de la faible perméabilité de la diffusion passive (Loichot et Grima, 2006).

Tableau 3: Valeurs prédites de la lipophilie et de la solubilité des produits chimiques utilisés comme des pesticides

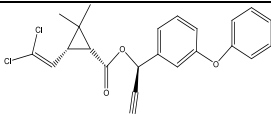
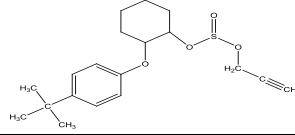
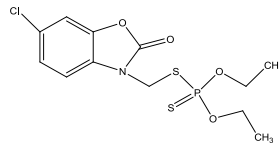
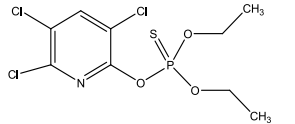
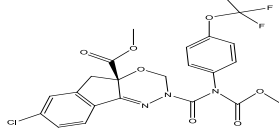
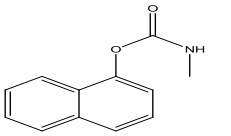
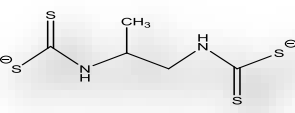
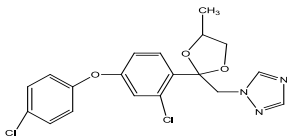
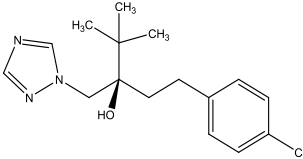
| N° | Nom | Structure | Log P | Solubilité à 20 C° (mg/l) |
|----|----------------|---|-------|---------------------------|
| 1 | Cyperméthrine |  | 6.60 | 4.10 ⁻³ |
| 2 | propargite |  | 5.7 | 0.215 |
| 3 | phosalone |  | 4.38 | 3.05 |
| 4 | chlorpyrifos |  | 4.96 | 1.12 |
| 5 | indoxacarb |  | 4.65 | 0.20 |
| 6 | carbaryl |  | 2.36 | 110 |
| 7 | Propinèbe |  | 0.026 | 10 |
| 8 | Difénoconazole |  | 4.4 | 5.00 |
| 9 | Tébuconazole |  | 3.7 | 36 |

Tableau (suite)

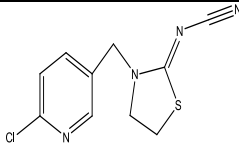
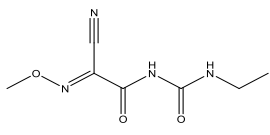
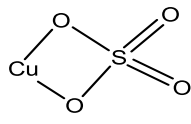
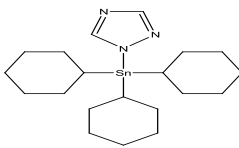
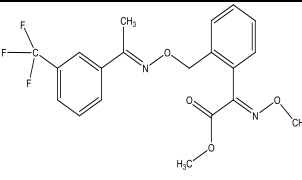
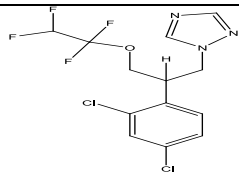
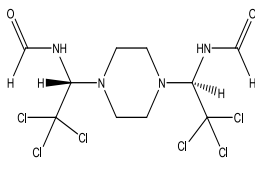
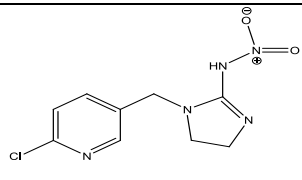
| | | | | |
|----|-------------------|---|-------|-------|
| 10 | Thiaclopride |  | 1.26 | 185 |
| 11 | Cymoxanil |  | 0.67 | 890 |
| 12 | Sulfate de cuivre |  | -1.03 | 20.30 |
| 13 | Azocyclotine |  | 5.30 | 0.12 |
| 14 | Trifloxystrobine |  | 4.50 | 0.610 |
| 15 | Tetraconazole |  | 3.56 | 150 |
| 16 | Triforine |  | 2.20 | 30 |
| 17 | Imidaclopride |  | 0.57 | 0.061 |

Tableau (suite)

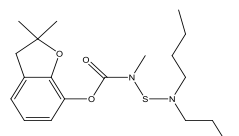
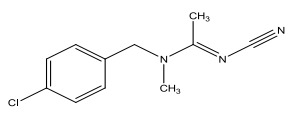
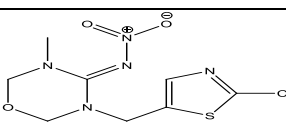
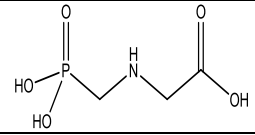
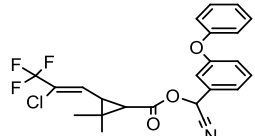
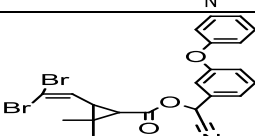
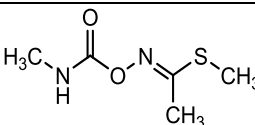
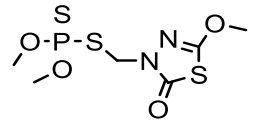
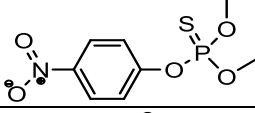
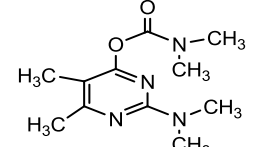
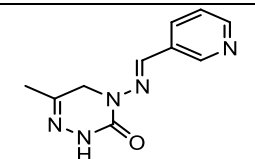
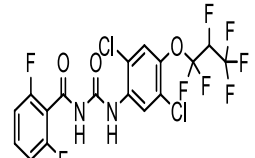
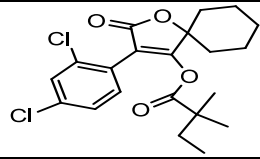
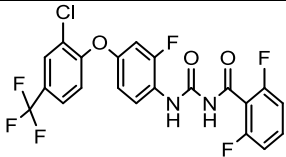
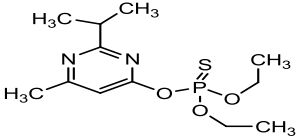
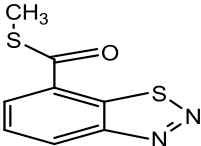
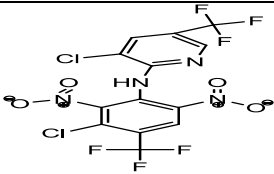
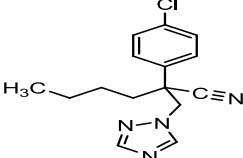
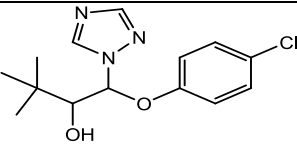
| | | | | |
|----|------------------|---|-------|---|
| 18 | Carbosulfan |  | 7.42 | 0.11 |
| 19 | Acétamipride |  | 0.80 | $4.25 \cdot 10^{-3}$ |
| 20 | Thiamethoxam |  | -0.13 | $4.10 \cdot 10^{-3}$ |
| 21 | Glyphosate |  | 3.40 | 10500 |
| 22 | Cyhalothrine |  | 6.80 | $5 \cdot 10^{-3}$ (temp not specified) Non soluble |
| 23 | Deltaméthrine |  | 6.20 | <0.002 à 25c Non à 20c |
| 24 | Méthomyl |  | 0.60 | 58 |
| 25 | Methidathion |  | 2.20 | 187 |
| 26 | Parathion méthyl |  | 2.86 | 37.70 |
| 27 | Pirimicarbe |  | 1.70 | 2.70 à 25c |
| 28 | Pymetrozine |  | -0.18 | 290 à 25c |
| 29 | Lufénurone |  | 5.12 | 0.046 |

Tableau (suite)

| | | | | |
|----|----------------------|---|------|---------------|
| 30 | Spirodiclofen |  | 5.10 | 190 |
| 31 | Flufenoxuron |  | 6.16 | 0.00373 à 25c |
| 32 | Diazinon |  | 3.81 | 60 |
| 33 | Acibenzolar-s-méthyl |  | 3.1 | 7.70 à 25c |
| 34 | Fluazinam |  | 4.1 | 0.135 |
| 35 | Myclobutanil |  | 2.94 | 142 à 25c |
| 36 | Triadimenol |  | 2.90 | 120 |

VI- Prédiction de toxicité et de Carcinogénicité des produits

L'utilisation des pesticides dans l'agriculture en général et le pommier en particulier est indispensable. En effets ces derniers permettent la protection des végétaux. La plupart des pesticides sont des produits chimiques, et logiquement les produits qui contiennent des matières ou des compositions chimiques ce sont des produits dangereux pour la santé et l'environnement (Merghid et al, 2016).

Afin de confirmer et assurer que les pesticides ont vraiment un impact négatif et ils représentent un grand risque sur la santé humaine; nous avons utilisé les chimiothèques LAZAR et WAY2DRUG pour la prédiction des propriétés carcinogènes des produits chimiques utilisés dans les pesticides.

L'objectif principal de LAZAR est de fournir un outil générique pour la prédiction de paramètres toxicologiques complexes, tels que la cancérogénicité, la toxicité à long terme et la toxicité pour la reproduction. Comme ces paramètres impliquent un grand nombre de mécanismes biologiques complexes (et probablement inconnus), LAZAR n'entend pas modéliser tous les processus biologiques impliqués (comme dans la modélisation moléculaire ou les approches de biologie systémique), mais suit une approche axée sur les données (Andreas Maunz et al, 2013).

Tableau 4 : Prédiction des propriétés toxiques et carcinogènes des pesticides utilisés dans l'agriculture des pommiers

| Nom | Toxicité aiguë Daphnia magna | Toxicité aiguë Fathead minnow | Probabilité de pénétration de la barrière hémato-encéphalique (Humaine) | Probabilité de cancérogénicité des rongeurs | Effets secondaires |
|--------------------------|---------------------------------|----------------------------------|---|---|---|
| Cyperméthrine | + | + | + | + | Arythmie |
| propargite | - | - | + | + | Hépatotoxicité |
| phosalone | + | + | + | + | Hépatotoxicité Infarctus du Myocarde néphrotoxicité |
| chlorpyriphos | + | + | - | + | Infarctus du myocarde |
| indoxacarb | - | - | + | + | / |
| carbaryl | + | + | + | + | Insuffisance cardiaque Arythmie |
| Propinèbe | - | - | - | + | Hépatotoxicité |
| Difénoconazole | +++ | ++ | ++ | ++ | Hepatotoxicity Cardiac failure |
| Tébuconazole | +++ | - | + | + | Hépatotoxicité Insuffisance cardiaque |
| Thiaclopride | - | - | - | - | Néphrotoxicité |
| Cymoxanil | - | - | - | ++ | / |
| Sulfate de cuivre | | | - | - | / |
| Azocyclotine | - | - | + | - | Hépatotoxicité Arythmie Infarctus du myocarde |
| Trifloxystrobine | - | - | ++ | + | Arythmie |
| Tetraconazole | + | - | + | + | Hépatotoxicité Arythmie |
| Triforine | + | + | - | - | Arythmie |
| Imidaclopride | + | + | - | + | Hépatotoxicité Néphrotoxicité |
| Carbosulfan | + | + | + | ++ | / |
| Acétamipride | + | + | + | + | Arythmie |

Tableau (suite)

| | | | | | |
|-----------------------------|---|---|---|----|---|
| Thiamethoxam | + | + | - | - | Néphrotoxicité Arythmie Infarctus du myocarde Insuffisance cardiaque |
| Glyphosate | + | + | + | ++ | Néphrotoxicité |
| Cyhalothrine | - | - | + | + | Arrhythmia |
| Deltaméthrine | + | + | + | + | Arythmie |
| Méthomyl | + | - | - | - | Hépatotoxicité Arythmie Infarctus du myocarde Insuffisance cardiaque |
| Methidathion | - | - | - | - | Hépatotoxicité Arythmie Infarctus du myocarde Insuffisance cardiaque |
| Parathion méthyl | + | + | + | ++ | Infarctus du myocarde Hépatotoxicité |
| Pirimicarbe | + | + | - | - | Arrhythmia |
| Pymetrozine | + | + | - | + | Hépatotoxicité Infarctus du myocarde Insuffisance cardiaque |
| Lufénurone | - | + | + | + | Hépatotoxicité Arythmie Insuffisance cardiaque néphrotoxicité |
| Spirodiclofen | + | + | + | + | néphrotoxicité |
| Flufenoxuron | - | - | + | + | Hépatotoxicité Infarctus du myocarde Arythmie Insuffisance cardiaque |
| Diazinon | + | + | - | ++ | Hépatotoxicité Infarctus du myocarde |
| Acibenzolar-s-méthyl | - | - | + | + | Hépatotoxicité arythmie |
| Fluazinam | + | + | - | + | Hépatotoxicité Infarctus du myocarde arythmie |
| Myclobutanil | + | + | + | + | Hepatotoxicity Arrhythmia Cardiac failure |
| Triadimenol | + | + | + | + | Hépatotoxicité Arythmie Insuffisance cardiaque |

+ : toxique ou actif ou cancérigène.

- : non toxique ou inactif ou non cancérigène.

Les résultats de prédiction de la toxicité et de la Carcinogenicité des produits montrent que les produits utilisés dans l'agriculture de pommier (pesticides) présentent un caractère toxique et cancérigène.

En 2015, le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) a classé comme cancérogènes probables cinq organophosphorés : le malathion (utilisé en épandage aux Antilles), le glyphosate (principe actif du désherbant), le parathion, le diazinon et le tetrachlorvinphos (INC, 2015).

En ce qui concerne les effets secondaires, en plus de toxicité et de cancérogénèse, nous constatons que ces substances ciblent le foie, les reins et le cœur.

VII- Répartition globale de la morbidité cancéreuse dans la wilaya de Batna 2006-2015

Plus de **7858** cas de cancer ont été enregistrés de **2006** à **2015** dans la wilaya de Batna (tableau 5).

Une augmentation des enregistrements annuels des cancers de 2006 à 2015 a été remarquée, en effet ce chiffre a pratiquement doublé (figure 5).

- Chez l'homme, le cancer du bloc bronches, les poumons et le cancer colo-rectal occupe la première place avec un TSA de **13.7** et **15.6** respectivement en 2015. Ils sont suivis par la vessie avec une incidence de **7.4** pour 100 000 habitants.

- Chez la femme, le cancer du sein reste la première localisation (incidence 41.1/100 000 hbts en 2015), son augmentation est réelle et constante, avec des pic tardifs. Il est suivi par le colorectal, qui lui aussi, progresse régulièrement (**14.6**), mais loin dernière le cancer du sein. En 3ème position, le cancer de la vésicule biliaire avec un taux standardisé de **11.9** pour 100 000 hbts en 2015.

- Le cancer de l'enfant représente **3,46%** de l'ensemble des cancers, son incidence est relativement stable **7,55** pour 100 000 hbts en 2015, touchant beaucoup plus le garçon (**Sex-ratio = 1,1**), avec une prédominance des hémopathies et des tumeurs du SNC.

Tableau 5: Répartition globale de la morbidité cancéreuse pour la wilaya de Batna 2006-2015

| | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 |
|-----------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Masculin | 275 | 341 | 346 | 372 | 324 | 360 | 396 | 398 | 399 | 435 |
| Féminin | 293 | 346 | 396 | 385 | 412 | 408 | 426 | 433 | 508 | 605 |
| Total | 568 | 687 | 742 | 757 | 736 | 768 | 822 | 831 | 907 | 1040 |

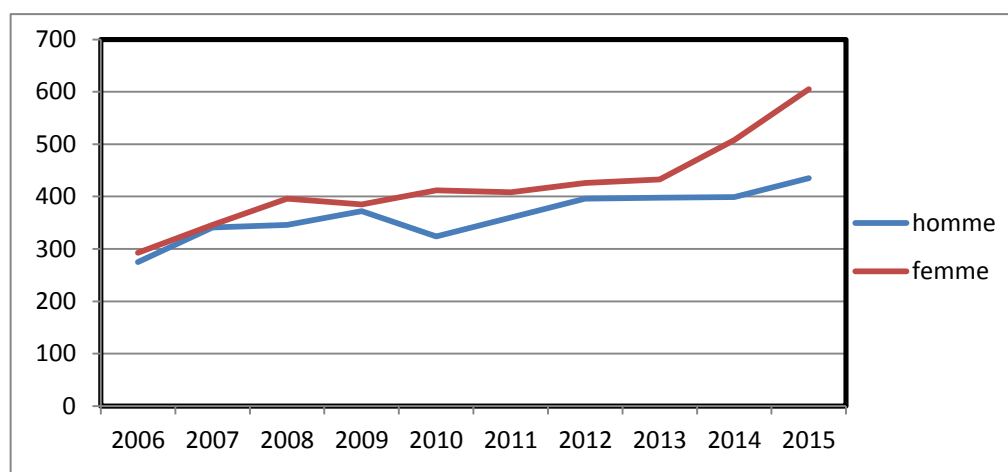


Figure 5: Répartition des cas de cancers selon le sexe, Batna 2006-2015.

VIII- Répartition régionale des cas du cancer digestif de la wilaya de Batna :

Les cancers digestifs (qui touchent l'œsophage, l'estomac, le pancréas, le foie et les voies biliaires, le colon et le rectum) représentent 23% soit un quart des cancers en Algérie (en deuxième position après le cancer de l'appareil respiratoire chez l'homme et le cancer du sein chez la femme). Avant 1997, ces cancers sont considérés comme des maladies qui ne répondent pas à la chimiothérapie (Oukkal, 2002).

Pour la wilaya de Batna, et concernant les cancers digestifs, la commune de Batna se classe la première suivi par Barika, puisque ces deux zones représentent des centres de population et de consommation (RGPH, 2015).

Suivi par Merouana, Ain Touta, Timgad, Arris, N'Gaous, Ras El Ayoune, El Madher et Tazoult qui représentent des régions productrices de pommes.

Tableau 6: Répartition globale de la morbidité de cancer digestif dans la wilaya de Batna 2006 -2015

| | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 | TOTAL |
|-----------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------------|
| Batna | 49 | 52 | 40 | 59 | 76 | 60 | 60 | 67 | 77 | 108 | 648 |
| Merouana | 9 | 4 | 9 | 6 | 4 | 4 | 11 | 8 | 5 | 7 | 67 |
| Timgad | 9 | 5 | 5 | 2 | 7 | 3 | 3 | 2 | 3 | 3 | 42 |
| Ain Touta | 6 | 2 | 5 | 1 | 9 | 6 | 10 | 5 | 7 | 4 | 55 |
| Thniet El Abed | 1 | 3 | 3 | 2 | 4 | 7 | 1 | 4 | 5 | 6 | 36 |
| Bouzina | 4 | 2 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 2 | 2 | 13 |

| | | | | | | | | | | | |
|----------------------|---|----|----|----|----|---|----|----|----|----|------------|
| Seguana | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 3 | 1 | 0 | 0 | 0 | 6 |
| Arris | 2 | 4 | 2 | 2 | 2 | 4 | 5 | 5 | 4 | 7 | 37 |
| N'Gaous | 4 | 6 | 7 | 5 | 1 | 2 | 2 | 3 | 5 | 7 | 42 |
| Chamora | 0 | 1 | 2 | 2 | 3 | 3 | 3 | 3 | 1 | 3 | 21 |
| Tazoult | 0 | 3 | 4 | 2 | 2 | 4 | 2 | 2 | 5 | 2 | 26 |
| Ain djasser | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 3 | 3 | 13 |
| Barika | 0 | 6 | 7 | 3 | 11 | 8 | 7 | 11 | 10 | 18 | 81 |
| Ras El Ayoune | 2 | 2 | 5 | 1 | 4 | 6 | 10 | 5 | 7 | 9 | 51 |
| Seriana | 1 | 0 | 1 | 2 | 2 | 2 | 5 | 4 | 3 | 3 | 23 |
| El Djezar | 0 | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 0 | 1 | 0 | 3 | 11 |
| Menaâ | 0 | 0 | 1 | 6 | 1 | 1 | 2 | 1 | 1 | 1 | 14 |
| El Madher | 1 | 0 | 4 | 2 | 5 | 2 | 2 | 3 | 8 | 3 | 30 |
| T'kout | 2 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 2 | 2 | 3 | 5 | 16 |
| Ichmoul | 0 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 0 | 4 | 1 | 5 | 17 |
| Inconnu | 4 | 19 | 23 | 32 | 1 | 7 | 7 | 4 | 5 | 1 | 103 |



- Zones de production de pomme
- Zones touchée par le cancer du système digestif

Figure 6: Carte de répartition régionale du cancer digestif et de zones de production de pomme de la wilaya de Batna

D'après les données de tableau 6 et de la figure 6, on constate que la plupart des régions touchées par les cancers digestifs sont des zones productrices de pomme.

Pour la population des ces zones, les sources d'exposition aux pesticides se retrouvent dans fruits récoltés, l'eau de consommation, l'air, les sols et les poussières.

L'utilisation énorme et irrégulière des pesticides par les agronomes conduit à la contamination

IX- Etude des corrélations entre le nombre de cas de cancer et la superficie de culture du pommier de Wilaya de Batna

Une forte corrélation a été remarquée entre la superficie de production de pomme et le nombre de cas de cancer à Batna (figure 8).

Des preuves épidémiologiques plus récentes provenant d'un certain nombre d'études différentes, de manière plus convaincante, montrent que le cancer est lié spécifiquement à l'utilisation de pesticides (SALEH, 1994).

Plusieurs études montrent que les expositions aux pesticides des populations étaient largement corrélées à leur lieu de résidence, et plus précisément à la distance qui sépare leur lieu de résidence des surfaces agricoles consommatrices de pesticides (Koch, 2002 ; Bell, 2001 ; Royster, 2002 ; Leyk, 2009). Des études (principalement américaines) se sont plus intéressées à la proximité entre habitations et cultures et la survenue de certains cancers. Une étude menée à Cape Cod (Massachusetts) a montré une association entre le risque de tumeur cérébrale et la distance et la direction des résidences par rapport aux tourbières de canneberges (Aschengrau, 1996). Une étude dans le Sud-Ouest de la France s'est également intéressée aux liens entre pesticides et tumeur du cerveau (INSERM, 2013). L'étude de O'Leary en 2000 a rapporté une association entre le risque de cancer du sein et le lieu de résidence situé dans un rayon de 1 mile (environ 1600 mètres) vis-à-vis des sites de dépôts des pesticides organochlorés. L'étude de Reynolds en 2004 s'est intéressée aux liens entre cancer du sein et pesticides. Ces résultats doivent être confirmés par d'autres études.

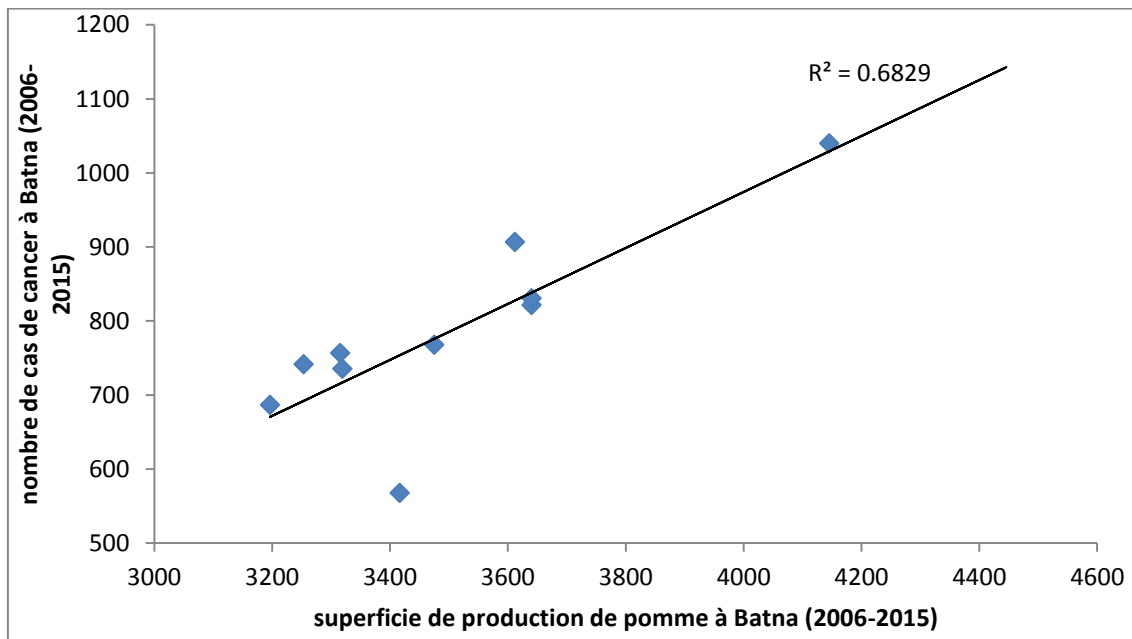


Figure 8 : Courbe de corrélation entre nombre de cas de cancer et la superficie de culture du pommier.

Références bibliographiques

- 1- Andreas Maunz, Martin Gütlein, Micha Rautenberg, David Vorgrimmler, Denis Gebele et Christoph Helma, lazar: a modular predictive toxicology framework, *Front. Pharmacol*, 2013.
- 2- C. Loichot et M. Grima, introduction à la pharmacocinétique passage transmembranaires, module de pharmacologie générale. Faculté de médecine de Strasbourg, 2006.
- 3- M. Merghid, M. Debbache et I. Foughali, Impacts des pesticides utilisés dans la plasticulture sur la santé humaine En Algérie - Etude de cas la wilaya de Constantine -, Mémoire de Master, Université des Frères Mentouri Constantine, 2016.
- 4- M. Oukkal, Les cancers digestifs en Algérie, *Le Quotidien*, 03 Avril 2007.
- 5- <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>.
- 6- <https://lazar.in.silico.de/predict>.
- 7- <http://www.way2drug.com>.
- 8- RGPH: Recensement Général de la Population et de l'Habitat, 2015.
- 9- M. Tanizawa et J.E. Casida, Selective toxicity of neonicotinoides attributable to specificity of insect and mammalian nicotinic receptors. *Ann. Entomol* 48, P 339-364, 2006.
- 10- J. R. M. Thacker, an Introduction to Artthropod Pest Control, Cambridge University Press, Cambridge, P 346, 2002.
- 11- C. Regnault-Roger, Enjeux phytosanitaires pour l'agriculture et l'environnement. Ed : Tec et Doc, Paris, pp. 625-650, 2005.
- 12- C. Regnault-Roger, G. Fabres et B. J. R. Philogene, Protection des cultures, environnement et développement durable : enjeux pour le XXIe siècle. In: Enjeux phytosanitaires pour l'agriculture et l'environnement. Ed. Lavoisier. Tec et Doc., paris, 1013p, 2005.
- 13- CHU Batna, Service d'épidémiologie et de la médecine préventive. Registre de cancer de la wilaya de Batna, 2015.
- 14- DSA. Batna, Direction des Services Agricoles, Batna, 2017.
- 15- Ministère de l'Environnement, de l'Énergie et de la Mer : Commissariat général au Développement durable, Les impacts des pesticides, Agriculture, France, 2015.
- 16- I.A .SALEH, Pesticides: a review article, *J Environ Pathol Toxicol Oncol*, Volume 13, N° 3, 1994.

- 17-** INSERM, *Pesticides. Les effets sur la santé*. Paris, INSERM, 2013.
- 18-** D.Koch, C.Lu, J.Fisker-Andersen, L.Jolley, R.A.Fenske, « Temporal association of children's pesticide exposure and agricultural spraying: report of a longitudinal biological monitoring study. », *Environmental health perspectives*, vol.110, 829-833, 2002.
- 19-** S.Leyk, C.Binder, J.R.Nuckols, « Spatial modeling of personalized exposure dynamics: the case of pesticide use in small-scale agricultural production landscapes of the developing world », *International journal of health geographics*, 16, 2009.
- 20-** M.O.Royster, E.D.Hilborn, D.Barr, C.L.Carty, S.Rhoney, D.Walsh, « A pilot study of global positioning system/geographical information system measurement of residential proximity to agricultural fields and urinary organophosphate metabolite concentrations in toddlers », *Journal Of Exposure Analysis And Environmental Epidemiology*, vol.12, 6, P 433-440, 2002.
- 21-** A. Aschengrau, D. Ozonoff, P. Coogan, R. Vezina, T. Heeren et Y. Zhang, Cancer risk and residential proximity to cranberry cultivation in Massachusetts, *Am J Public Health*, vol. 86, 9, P 1289–1296, 1996.

Conclusion générale

Il est bien connu que l'agriculture intensive engendre inéluctablement l'utilisation massive de pesticides. Les pesticides les plus couramment utilisés sont les insecticides, les fongicides et les herbicides. Chaque famille de pesticides contient plusieurs types et l'agriculteur doit choisir le pesticide approprié selon la nature des plantes, des ravageurs et des maladies. En réalité les pesticides sont utiles pour la protection des végétaux et l'augmentation du volume de la production, mais leurs risques - en tant que produits chimiques- dépassent probablement leurs utilités. Etant donné que ces derniers peuvent causer des maladies très graves pour les agriculteurs, les consommateurs et même pour l'environnement.

Il est évident que les agriculteurs et la population habitant aux alentours de ces exploitations agricoles sont les personnes les plus exposés aux dangers des pesticides. Cela n'exclut pas également les consommateurs, qui sont aussi exposés aux maladies inhérentes à la contamination des fruits et légumes issu de cette production.

Cette étude a pour objectif principal la détermination d'une éventuelle corrélation entre l'utilisation intensive des pesticides et le taux de cancer (prostate, digestif et leucémie) enregistré, pendant une période de dix ans, dans la wilaya de Batna. Pour cela nous sommes intéressés à l'agriculture des pommiers, très pratiquée dans cette région. Après un travail d'investigation de plusieurs semaines, nous avons pu relever une corrélation positive forte entre l'augmentation de la surface agricole et le nombre de nouveau cas de cancer enregistré dans cette wilaya. Ce travail a été conduit sur deux aspects déferents, l'un concerne un travail d'investigation sur le terrain et l'autre concerne une étude in silico qui a été menée sur une série de produits chimiques utilisés massivement comme pesticides.

Conclusion

S'agissant d'abord du premier aspect, les résultats obtenus appellent les conclusions suivantes :

- Nous avons constaté un manque de coopération des populations locales voire une certaine méfiance à l'égard de nos questionnements. Cette attitude a considérablement entravé et compliqué notre étude sur le terrain.
- Nous avons également relevé une méconnaissance totale, par les agriculteurs, des propriétés physico-chimiques, toxicologiques mais aussi de la réglementation en vigueur inhérente à l'utilisation de ce type de pesticides. Cela est dû probablement à l'absence de formation des agriculteurs pour ce type de substance ou bien tout simplement à leurs désintéressements par rapport à cette question.

Concernant désormais le deuxième aspect, nous avons :

- décrit deux propriétés physico-chimiques (solubilité et Log P) de quelques pesticides utilisés dans la culture de pommier dans la wilaya de Batna. Les résultats obtenus, ont révélé une faible solubilité et une bonne lipophilie de ces pesticides.
- prédit le caractère toxique et cancérigène des pesticides en question.
- relevé l'existence d'une corrélation positive forte entre l'augmentation de la surface agricole et le nombre de nouveau cas de cancer enregistré, pendant une période de dix ans, dans la wilaya.

Par ailleurs, il convient de souligner qu'une corrélation ne signifie pas une relation de causalité, d'autres travaux d'investigation et d'analyse statistique sont ainsi nécessaires afin de confirmer ou d'infirmer ce lien de causalité. En guise de perspectives, il serait intéressant de poursuivre cette étude en l'étendant à d'autres régions limitrophes de la wilaya de Batna. Il est possible de prévoir aussi d'autres analyses biologiques avancées portant sur le caractère toxicologique et cancérigène de ces pesticides afin de prouver éventuellement ce lien de causalité.

Résumé

La quête des rendements de plus en plus importants rend l'utilisation des pesticides, indispensable dans l'agriculture. Cette étude a pour objectif principal la détermination d'une éventuelle corrélation entre l'utilisation intensive des pesticides et le taux de cancer (prostate, digestif et leucémie) enregistré, pendant une période de dix ans, dans la wilaya de Batna. Pour cela nous nous sommes intéressés à l'agriculture des pommiers, très pratiquée dans cette région. Après un travail d'investigation de plusieurs semaines, nous avons pu relever une corrélation positive forte entre l'augmentation de la surface agricole et le nombre de nouveau cas de cancer enregistré dans la wilaya en question. Ce résultat est corroboré par une étude *in silico* qui a été menée sur une série de produits chimiques utilisés massivement comme pesticides. En effet, ces produits se sont révélés cancérigènes et caractérisés par une faible solubilité dans l'eau et un fort caractère lipophile. Par ailleurs, il convient de souligner qu'une corrélation ne signifie pas une relation de causalité, d'autres travaux d'investigation et d'analyse statistique sont ainsi nécessaires afin de confirmer ou d'infirmer ce lien de causalité.

Mots clés :

Pesticides, cancer, agriculture du pommier, santé public.

Abstract

The quest for more and more important yields makes the use of pesticides indispensable in agriculture. The main objective of this study is to determine a possible correlation between the intensive use of pesticides and the rate of cancer (prostate, digestive and leukemia) recorded over a period of ten years in the wilaya of Batna. For this we have been interested in apple farming, very practiced in this region. After an investigation work of several weeks, we were able to note a strong positive correlation between the increase in agricultural area and the number of new cases of cancer recorded in the wilaya in question. This result is corroborated by an *in silico* study which has been conducted on a series of chemicals used massively as pesticides. Indeed, these products have been shown to be carcinogenic and characterized by low solubility in water and a strong lipophilic character. Moreover, it should be emphasized that a correlation does not imply a causal relationship, so further investigation and statistical analysis are needed to confirm or refute this causal link.

Keywords :

Pesticides, cancer, apple farming, public health.