



UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
-RABAT-



ANNEE : 2022

THESE N° : 24/21/CSVS

**CENTRE D'ETUDES DOCTORALES
DES SCIENCES DE LA VIE ET DE LA SANTE**

Formation Doctorale : Biologie Médicale, Pathologie Humaine et Expérimentale et
Environnement.

Structure de recherche accréditée : Epidémiologie et Résistances Bactériennes
(ERERB)

THÈSE DE DOCTORAT

**Etude du Biomarqueur cholinestérase sérique, chez les personnes exposées
professionnellement aux pesticides
au niveau de la Région Souss Massa.**

Présentée et soutenue publiquement le 19/01/2022

Par

Hasnaa SINE

MEMBRES DE JURY

Pr.Redouane ABOUQAL

PES. Faculté de Médecine et de Pharmacie, Université Mohamed V, Rabat.

Président

Pr.Karim FILALI

PES. Faculté de Médecine et de Pharmacie Université Mohammed V, Rabat

Directeur de thèse

Pr.Yassir BOUSLIMAN

PES. Faculté de Médecine et de Pharmacie, Université Mohamed V, Rabat.

Rapporteur

Pr.Rachid RAZINE

PES. Faculté de Médecine et de Pharmacie, Université Mohamed V, Rabat.

Rapporteur

Pr.Youssef KHABBAL

PES. Faculté de Médecine et de Pharmacie, Université Ibn Zohr, Agadir.

Rapporteur

Juges



UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
-RABAT-



ANNEE : 2022

THESE N° : 24/21/CSVS

**CENTRE D'ETUDES DOCTORALES
DES SCIENCES DE LA VIE ET DE LA SANTE**

Formation Doctorale : Biologie Médicale, Pathologie Humaine et Expérimentale et
Environnement.

Structure de recherche accréditée : Epidémiologie et Résistances Bactériennes
(ERERB)

THÈSE DE DOCTORAT

**Etude du Biomarqueur cholinestérase sérique, chez les personnes exposées
professionnellement aux pesticides
au niveau de la Région Souss Massa.**

Présentée et soutenue publiquement le 19/01/2022

Par
Hasnaa SINE

MEMBRES DE JURY

Pr.Redouane ABOUQAL

PES. Faculté de Médecine et de Pharmacie, Université Mohamed V, Rabat.

Président

Pr.Karim FILALI

PES. Faculté de Médecine et de Pharmacie Université Mohammed V, Rabat

Directeur de thèse

Pr.Yassir BOUSLIMAN

PES. Faculté de Médecine et de Pharmacie, Université Mohamed V, Rabat.

Rapporteur

Pr.Rachid RAZINE

PES. Faculté de Médecine et de Pharmacie, Université Mohamed V, Rabat.

Rapporteur

Pr.Youssef KHABBAL

PES. Faculté de Médecine et de Pharmacie, Université Ibn Zohr, Agadir.

Rapporteur

Juges

Dédicaces

Je dédie cette thèse...

Aux êtres les plus chers : Mes parents,

Aucune dédicace ne saurait exprimer mes respects, ma reconnaissance et mon profond amour.

A ceux qui m'ont indiqué la bonne voie et la volonté, je vous rends hommage par ce modeste travail en guise de ma reconnaissance et de tout mon amour. Puisse Dieu vous préserver et vous procurer santé et bonheur.

A mon cher époux,

Docteur Achbani Abderrahmane, qui est la source de mon inspiration. Tu m'as toujours soutenu et encourager le long de mon parcours. Aucun mot n'égalera tes sacrifices durant ces longues années d'études.

J'espère que ce travail sera le témoignage de mon profond amour pour toi.

A mes chères filles : Sirine, Souha et Malak

Tous les mots ne sauraient exprimer l'amour...bref, vous êtes la joie de ma vie. J'espère que ma thèse sera pour vous source de fierté et qu'elle sera un exemple à suivre.

Que Dieu vous protège et vous guide vers le meilleur inchaallah.

A mes chères sœurs, mes chers frères,

A toute ma famille

A tous mes Amis et tous mes collègues

Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus profond, de mon amour, ma sympathie et ma grande gratitude.

J'implore dieu qu'il vous apporte bonheur et santé.

Remerciements

Nous adressons notre profond remerciement :

A Monsieur le Directeur de thèse.

Mes remerciements les plus chaleureux s'adressent en premier lieu au **Pr FILALI Karim** d'avoir accepté de diriger ce travail. Je vous remercie pour vos conseils précieux, votre disponibilité, et votre accompagnement pédagogique pendant la réalisation de cette thèse. Votre rigueur scientifique, et vos qualités humaines m'ont profondément marqué. Je vous prie de bien vouloir accepter ma respectueuse considération.

A Monsieur le Directeur du Laboratoire.

Mes sincères gratitude s'adressent à **Pr EL OUENNASS Mostafa** qui a accepté de m'accueillir au sein de son laboratoire. Je vous prie professeur de trouver en ce travail le témoignage de ma sincère reconnaissance et profonde gratitude.

Aux membres du jury de thèse

Je suis profondément sensible à l'honneur que me fait **Pr ABOUQAL Redouane**, d'assumer la fonction de Président du Jury d'évaluation de cette thèse. Veuillez recevoir l'expression de ma profonde reconnaissance et de mon grand respect.

Mes vifs remerciements aux **Pr BOUSLIMAN Yassir**, **Pr RAZINE Rachid** et **Pr KHABBAL Youssef** d'avoir accepté d'être rapporteurs de thèse, et de me faire l'honneur d'examiner et juger ce travail. Je vous prie de bien vouloir trouver ici l'expression de ma plus grande estime et gratitude.

Aux différents collaborateurs

Je tiens également à remercier toutes les personnes qui m'ont accueillie lors de la collecte des données **Dr IDMOUSSA Ahmed** et **Dr MOUHDI Mustapha**. Nous souhaitons vous exprimer notre sincère reconnaissance pour votre aide.

Aux différents participants

En guise de reconnaissance, mes profonds remerciements s'adressent également à tous les participants ayant accepté de participer à cette étude. Nous vous témoignons ici de nos vives expressions de reconnaissance et de respect.

A ma famille

Un grand hommage aux membres de ma famille pour leur soutien inconditionnel au cours de ces années.

Merci à tous et à toutes.

Liste des abréviations, des sigles

AchE	Acétylcholinestérase
ALAT	Alanine aminotransférase sérique
AIC	Akaike information criterion (Critère d'Information d'Akaike),
ASAT	Aspartate l'aminotransférase
BChE	Butyrylcholinestérase
BIC	Bayésien Criterion
CAPM	Centre anti poison et de pharmacovigilance du Maroc
CBM	Carbamates
CERB	Comité d'éthique de la recherche biomédicale
ChE	Cholinestérase
CCMH	Concentrations corpusculaire moyenne d'hémoglobine
CMH	Concentrations moyennes d'hémoglobine
Ddl	Degré de liberté
DL	Dose létale
DTNB	Dithiodinitrobenzène
EDTA	Éthylènediaminetétraacétique
EPI	Equipements de protection individuelle
GB	Globules blanches
GGT	Gamma glutamyl-transférase
GR	Globules rouges
Hb	Hémoglobine
Hct	Hématocrite
IAP	Intoxications aiguës aux pesticides
IC	Intervalle de confiance
OP	Organophosphorés
OR	Odds ratio
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
ONUAA	Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture
LDH	Lactates déshydrogénases
MDH	Malates déshydrogénases
NADH	Nicotinamide adénine dinucléotide hydrogénase
NFS	Numération de la formule sanguine
NH₄⁺	Ion d'ammonium
P	p-value
PAL	Phosphatase alcaline
PIB	Produit intérieur brut
Pg	Picogramme
R	r de Pearson
Rs	rho de Spearman
SAU	Superficie agricole utile
Sig	Signification
TNB	Thionitrobenzène
VGM	Volume globulaire moyen

Liste des Tableaux

Tableau 1: Quelques familles chimiques de pesticides et leur classement selon leur cible	21
Tableau 2: Classification des pesticides en fonction de la toxicité, exprimée en DL50 (mg / kg).....	22
Tableau 3 : Effets cliniques de l'inhibition de l'acétylcholinestérase (AChE)	27
Tableau 4 : Estimation du marché phytosanitaire par classe et en millions de Dirhams.....	30
Tableau 5 : synthèse des résultats des études sur l'exposition des pesticides et changement de paramètres hématologiques et biochimiques.....	38
Tableau 6 : Synthèse des résultats des études sur l'effet des pesticides sur le taux du cholinestérase.	40
Tableau 7 : Liste des variables mesurées chez la population étudiée.....	48
Tableau 8 : Répartition des cas selon l'utilisation des équipements de protection	63
Tableau 9 : Répartition des cas selon l'état de la formation à la manipulation des pesticides	64
Tableau 10 : Répartition des cas selon les antécédents d'intoxication aux pesticides.	65
Tableau 11 : Résultats des analyses biochimiques et enzymatiques des prélèvements sanguins.....	68
Tableau 12 : Répartition du taux de butyrylcholinestérase chez les cas en fonction de l'activité professionnelle.	70
Tableau 13 : Distribution de butyrylcholinestérase en fonction de la consommation de l'eau de puits	73
Tableau 14 : Comparaison des variables sociodémographiques entre les cas et les témoins.	80
Tableau 15 : Comparaison des variables sociodémographiques entre les deux clusters.	88
Tableau 16 : Comparaison des variables relatives à l'exposition professionnelle entre les clusters.....	89
Tableau 17 : Comparaison des paramètres biologiques entre les clusters	90
Tableau 18 : analyse univariée des variables sociodémographiques.....	91
Tableau 19 : Analyse univariée des variables d'exposition professionnelle	93
Tableau 20 : Test du modèle de régression logistique multinomiale.	96
Tableau 21 : Coefficients de déterminations généralisées.....	96
Tableau 22 : Effectifs observés par rapport aux effectifs prédits par catégorie de réponse	97
Tableau 23 : Analyse multivariée selon la régression logistique conditionnelle à la recherche des facteurs associés à la diminution de l'activité de BChE.....	97
Tableau 24 : les symptômes post application des pesticides ressentis par les agriculteurs	102
Tableau 25 : les variations hématologiques entre les cas et les témoins	104
Tableau 26 : les variations des enzymes hépatiques entre les cas et les témoins.	105
Tableau 27 : les variations du taux de l'urée entre les cas et les témoins selon les différentes séries.	106
Tableau 28 : les variations du taux sérique de BChE entre les cas et les témoins.....	107
Tableau 29 : les variations du taux d'inhibition de BChE entre les cas et les témoins.	108

Liste des Figures

Figure 1: Le cadre européen règlementaire des pesticides	19
Figure 2 : Structure chimique générale des organophosphorés.....	23
Figure 3 . Structure chimiques des carbamates	23
Figure 4 : Représentation schématique des cholinestérase	24
Figure 5 : Hydrolyse de l'acétylcholine par la cholinestérase au niveau de la synapse cholinergique. 25	
Figure 6 : Mécanisme d'action de l'acétylcholinestérase (A) et mode de fonctionnement des organophosphorés et carbamates (B)	27
Figure 7 : Fréquence de l'utilisation des pesticides par continent.....	28
Figure 8 : Evolution de l'utilisation des pesticides au Maroc en tonnes par an.	29
Figure 9 : Statistiques des importations de pesticides en millions de dirhams au Maroc entre 2008 et 2013.....	30
Figure 10 : Effets de l'exposition aux pesticides sur la santé humaine.	35
Figure 11 : Carte de la région Souss Massa	44
Figure 12 : Répartition des cas par tranche d'âge.	56
Figure 13 : Répartition des cas selon le genre.....	57
Figure 14 : Répartition des cas selon le lieu de résidence.....	57
Figure 15 : Répartition des cas selon le niveau d'instruction.....	58
Figure 16 : Répartition des cas selon le statut matrimonial.....	59
Figure 17 : Répartition des cas selon l'occupation professionnelle.	59
Figure 18 : Répartition des cas selon la durée de travail dans une ferme.....	60
Figure 19 : Répartition des cas selon le type de culture pratiqué	61
Figure 20 : Répartition des cas selon la durée de l'utilisation des pesticides.....	61
Figure 21 : Répartition des cas selon la fréquence d'application des pesticides	62
Figure 22 : Répartition des cas selon la technique d'application des pesticides	63
Figure 23 : Type des équipements de protection utilisés	64
Figure 24 : Fréquence des effets indésirables ressentis chez les cas.	65
Figure 25 : Répartition des cas en fonction de procédures d'élimination des emballages.	66
Figure 26 : Répartition des cas en fonction des conditions de stockage des pesticides	67
Figure 27 : Distribution du taux de butyrylcholinestérase en fonction du genre.....	68
Figure 28 : Distribution du taux de butyrylcholinestérase par tranche âge	69
Figure 29: Distribution du taux de butyrylcholinestérase en fonction du niveau d'instruction des cas 70	
Figure 30 : Répartition de l'activité du taux de butyrylcholinestérase chez les cas en fonction de la durée de travail dans une ferme.....	71
Figure 31 : Activité du taux de butyrylcholinestérase chez les cas stratifié selon le nombre d'années de travail dans une ferme.....	72
Figure 32 : Distribution de butyrylcholinestérase en fonction de la durée de l'utilisation des pesticides	73
Figure 33 : Distribution de butyrylcholinestérase en fonction de la distance entre lieu de résidence et une zone agricole.....	74
Figure 34 : Distribution de butyrylcholinestérase en fonction des intoxications antérieure aux pesticides.....	75
Figure 35 : Distribution de butyrylcholinestérase en fonction de la fréquence d'application des pesticides.....	76

Figure 36 : Distribution de butyrylcholinestérase en fonction de l'utilisation des équipements de protection.....	77
Figure 37 : Distribution de butyrylcholinestérase en fonction de type des équipements de protection utilisés.....	78
Figure 38 : Distribution des enzymes hépatiques en fonction de butyrylcholinestérase	79
Figure 39 : Répartition des cas et des témoins selon les résultats de la numération de la formule sanguine.....	82
Figure 40 : Répartition des cas et des témoins selon les résultats des constantes érythrocytaires.	83
Figure 41: Analyse des paramètres rénaux chez les deux groupes.....	84
Figure 42 : Analyse des enzymes hépatiques chez les deux groupes.....	85
Figure 43 : Analyse de l'activité de butyrylcholinestérase chez le groupe des cas et le groupe contrôle	86
Figure 44 : Taux moyens de butyrylcholinestérase chez les groupes de clusters comparés aux témoins	87

Sommaire

Liste des abréviations, des sigles.....	4
Liste des Tableaux.....	5
Liste des Figures.....	6
<i>Introduction générale</i>	11
<i>Partie 1 : Revue bibliographique</i>	17
CHAPITRE I : Généralités sur les Pesticides.....	18
1. Définition des pesticides.....	18
2. Réglementation relative aux pesticides.....	18
3. Classification des pesticides.....	20
4. Les insecticides organophosphorés et carbamates.....	22
4.1. Les organophosphorés.....	22
4.2. Les carbamates.....	23
5. Mécanisme d'action des organophosphorés et des carbamates.....	24
5.1. Rôle physiologique et structure de l'acétylcholinestérase.....	24
5.1.1. Acétylcholinestérase ou cholinestérase globulaire (AChE).....	26
5.1.2. Butyrylcholinestérase ou cholinestérase sérique (BChE).....	26
5.2. Mécanisme d'inhibition du cholinestérase.....	26
CHAPITRE II : Usage des pesticides et le marché des produits phytosanitaires.....	28
1. Contexte mondial.....	28
2. Contexte national.....	28
3. Contexte régional.....	31
CHAPITRE III : Impacts des pesticides sur l'environnement et la santé.....	32
1. Effets sur l'environnement.....	32
2. Effets de l'exposition aux pesticides sur la santé humaine.....	33
2.1. Les voies d'exposition aux pesticides.....	33
2.2. L'exposition professionnelle aux pesticides.....	34
2.3. Effet sur la santé humaine.....	34
2.3.1. Biomarqueurs de l'effet de l'exposition aux pesticides.....	35
a) Biomarqueurs hématologiques.....	36
b) Biomarqueurs de la fonction rénal et hépatique.....	36
c) Biomarqueurs de neurotoxicité.....	37
<i>Partie 2 : Matériels et méthodes</i>	43

Matériels et méthodes	44
1. Type d'étude.....	44
2. Description de la zone d'étude	44
3. Population cible.....	45
4. Période de l'étude.....	45
5. Critères d'inclusion	45
6. Critères d'exclusion.....	45
7. Sélection de groupe des agriculteurs et travailleurs agricoles et le groupe contrôle	46
8. Nombre de sujets	46
9. Recueil des données	46
10. Prélèvements sanguins et préparation des échantillons.....	49
10.1. Analyse des paramètres hématologiques	49
10.2. Analyse des paramètres biochimiques et enzymatiques.....	49
11. Analyse statistique.....	51
11.1. Analyse descriptive des données	51
11.2. Identification des facteurs liés à la diminution de la BChE dans les clusters.....	52
a) La régression logistique.....	52
b) Analyse univariée	52
c) Analyse multivariée.....	53
d) Stratégie de modélisation	53
e) Critère de sélection du modèle	53
12. Considérations éthiques.....	54
<i>Partie 3 : Résultats et discussion</i>	55
Résultats :	56
1. Analyse descriptive des données du questionnaire	56
1.1. Caractéristiques sociodémographiques du groupe des cas:.....	56
1.2. Exposition professionnelle aux pesticides.....	60
1.3. Toxicité des pesticides :.....	65
1.4. Gestion des pesticides	66
2. Analyses biochimiques et enzymatiques des prélèvements sanguins chez les cas :.....	67
2.1. Distribution de butyrylcholinestérase en fonction du genre	68
2.2. Distribution de butyrylcholinestérase en fonction de l'âge	69
2.3. Butyrylcholinestérase et le niveau d'instruction des cas	69

2.4. Activité de butyrylcholinestérase chez les cas stratifiés par type d'activité professionnelle.	70
2.5. Activité de butyrylcholinestérase chez les cas stratifiés selon la durée de travail dans une ferme.....	71
2.6. Butyrylcholinestérase et la durée de l'utilisation des pesticides	72
2.7. Butyrylcholinestérase et la consommation d'eau de puits.....	73
2.8. Butyrylcholinestérase et la distance entre le lieu de résidence et une zone agricole.....	74
2.9. Butyrylcholinestérase et l'antécédent d'intoxication aux pesticides.	74
2.10. Butyrylcholinestérase et la fréquence d'application des pesticides	75
2.11. Butyrylcholinestérase et l'utilisation des équipements de protection.....	76
2.12. Butyrylcholinestérase et le type des équipements de protection utilisés.....	77
2.13. Distribution des enzymes hépatiques en fonction de butyrylcholinestérase	78
3. Etude analytique	80
3.1. Comparaison entre les cas et le groupe témoin :	80
3.1.1. Caractéristiques démographiques	80
3.1.2. Résultats des analyses des paramètres hématologiques	81
3.1.3. Résultats des analyses des paramètres biochimiques	83
3.2. Identification des facteurs liés à la diminution de la butyrylcholinestérase dans les clusters	86
Discussion	99
Conclusion.....	116
Références bibliographiques	118
Annexes.....	131
Résumés de thèse	146
Articles scientifiques publiés dans le cadre de la thèse.....	150
Autres productions scientifiques et communications	164

Introduction générale

Introduction générale

La productivité agricole a considérablement augmenté au niveau mondial, principalement en raison de la révolution verte qui a permis aux agriculteurs de nourrir une population mondiale croissante. Les pesticides ont joué un rôle clé dans la croissance spectaculaire de la production alimentaire [1].

En effet, la mise sur le marché de ces produits a permis aux agriculteurs de disposer de moyens efficaces pour lutter contre les diverses pressions parasitaires que subissent les cultures, afin d'assurer une augmentation significative des rendements des terres agricoles [2]. L'eau, le sol et l'air constituent un important moyen de transport des pesticides d'un site à un autre.

Dans le monde, les dépenses en matière de pesticides ont totalisé plus de 45 milliards de dollars[3]. En 2016, plus de 3 millions de tonnes d'ingrédients actifs de pesticides ont été utilisés dans le monde [4]. Pour les 9,77 milliards de personnes projetées en 2050 et l'augmentation prévue des terres arables, les applications mondiales de pesticides devraient augmenter [5]. De plus, il a été estimé qu'en 2020, l'utilisation mondiale de pesticides atteindrait 3,48 millions de tonnes [6].

Au Maroc, comme pour tous les autres pays en voie de développement a connu une grande croissance démographique. La population est passée de 29.9 millions habitants en 2004 à 33.9 millions habitants en 2014 avec un taux d'accroissement globale depuis 1960 de 2% [7] . Cette forte croissance démographique a entraîné une augmentation des besoins en matières agricoles et alimentaires. Pour y arriver, le Maroc doit renforcer son domaine de production agricole. A cet effet, comme partout dans le monde, le Maroc utilise les pesticides pour lutter contre un grand nombre de maladies, ravageurs et mauvaises herbes qui portent préjudice à ces cultures et réduisent en conséquence les rendements et les besoins alimentaires en quantité et en qualité. Selon les estimations de CropLife Maroc (2016), le marché marocain des pesticides est estimé à 1,5 milliard de Dirhams équivalent à 28 773 tonnes [8].

Le recours à l'utilisation de pesticides est actuellement la principale stratégie de lutte antiparasitaire pour garantir et protéger les rendements agricoles. Cependant, l'utilisation non conforme et extensive des pesticides représente un des principaux problèmes environnementaux et de santé publique dans le monde. Par ailleurs, la plupart des pesticides sont toxiques pour les espèces non ciblées, y compris les humains, et l'utilisation de ces produits peut entraîner des maladies professionnelles et des empoisonnements. Dans les zones

rurales des pays en développement, trois millions des agriculteurs souffrent chaque année d'un grave empoisonnement aux pesticides et 25 millions des agriculteurs souffrent d'intoxication légère, ce qui entraîne environ 180 000 décès de travailleurs agricoles par an [9].

De ce fait et au cours de ces dernières décennies, les chercheurs ont constaté une inquiétude croissante quant aux effets indésirables des pesticides chimiques sur la santé des agriculteurs et du public ainsi que sur l'environnement [10]. Selon le rapport de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS 2004), le nombre annuel des intoxications par les pesticides est estimé entre 1 et 5 millions, dont plusieurs milliers de cas sont mortels. Au Maroc et selon les données du centre anti poison et de pharmacovigilance du Maroc (CAPM), le taux brut d'incidence des intoxications aiguës aux pesticides (IAP) était de 2,3 pour 100 000 habitants en 2007 et 2,56 pour 100 000 habitants en 2008 [11].

De grandes populations de travailleurs dans les pays du tiers monde sont exposées à des quantités croissantes de pesticides, y compris des pesticides sévèrement restreints et interdits dans les pays industrialisés [12]. Des recherches récentes indiquent que les agriculteurs, les travailleurs agricoles et leurs familles, ainsi que les personnes qui vivent dans des zones agricoles courent un risque accru de problèmes de santé physique et mentale en raison de l'exposition aux pesticides. Les nombreux effets négatifs sur la santé associés aux pesticides sont des effets dermatologiques, gastro-intestinaux, neurologiques, cancérigènes, respiratoires et reproductifs [13, 14].

Ces dernières années, l'augmentation massive de l'utilisation des pesticides a entraîné un coût énorme en termes de problèmes environnementaux et de santé humaine. Tous ces effets peuvent impliquer des altérations biomoléculaires, entraînant le développement de maladies spécifiques [15]. L'évaluation et une gestion systématiques des risques, dans lesquelles l'évaluation ou la prévision du niveau d'exposition dans diverses situations d'application joue un rôle crucial dans la réduction du risque d'apparition des effets nocifs des pesticides sur la santé des travailleurs agricoles [16].

De ce fait, la surveillance biologique a été considérée comme un outil utile pour évaluer l'exposition professionnelle aux pesticides. Cette exposition aux pesticides peut être évaluée soit par la mesure du pesticide, ses métabolites dans l'urine, le sang et autres échantillons ou la mesure d'un effet biologique d'un pesticide tel que l'inhibition de la cholinestérase [17]. Les effets toxiques des insecticides organophosphorés (OP) et les carbamates sont associés à la capacité du produit chimique ou d'un métabolite actif, à inhiber

la cholinestérase (ChE). Une exposition unique ou répétée aux inhibiteurs de l'AChE entraîne une accumulation d'acétylcholine dans la fente synaptique, et peut provoquer une stimulation excessive des récepteurs muscariniques et nicotiniques partout dans l'organisme, produisant des effets toxiques tels que nausées, bronchoconstriction, sialorrhée, hypertension artérielle et tremblements affectant le système nerveux central [18-22]. De ce fait, la mesure de l'AChE érythrocytaire et de l'acétylcholinestérase plasmatique ou Butyrylcholinestérase (BChE) représente un moyen fiable de déterminer l'exposition aux OP et aux carbamates, ou pour surveiller les travailleurs exposés professionnellement [23]. Ils avertissent d'une exposition à ces produits avant que les effets indésirables sur la santé clinique ne se produisent chez les humains.

Une étude réalisée en 2015 chez des agriculteurs qui utilisaient des pesticides sans équipement de protection approprié a montré que l'activité de la cholinestérase plasmatique était significativement plus faible ($p < 0.001$) dans le groupe des agriculteurs exposés ($3966,32 \pm 1165,48$ U/L) par rapport au groupe témoin ($5048,85 \pm 1139,40$ U/L)[24], indiquant une intoxication aiguë aux pesticides. Taghavian et al.(2016) montrait également une diminution significative de l'activité de BChE dans le groupe des agriculteurs exposés ($5098,82 \pm 558,81$ U/l) par rapport au groupe témoin ($5397,26 \pm 574,05$ U/l, $P<0,05$) [25].

Des études antérieures ont signalé des associations entre une exposition à long terme aux pesticides et des changements dans les paramètres biochimiques et hématologiques. Plusieurs paramètres biochimiques et hématologiques supplémentaires ont été utilisés comme biomarqueurs pour détecter les effets précoces des pesticides [26, 27]. Ces biomarqueurs peuvent refléter un stade précoce du développement d'une maladie et peuvent donc être prédictifs d'une éventuelle maladie [28].

Dans ces études, les travailleurs agricoles exposés ont été trouvés avoir des taux moyens d'hémoglobine, des concentrations d'hématocrite et des volumes globulaires moyens (VGM), ainsi que les concentrations corpusculaires moyennes d'hémoglobine (CCMH) et des volumes de plaquettes plus élevés. De plus, des enzymes hépatiques telles que la phosphatase alcaline (PAL), l'alanine aminotransférase sérique (ALAT) et l'aspartate l'aminotransférase (ASAT) étaient élevées chez les individus exposés par rapport aux témoins [26, 27]. De plus, les paramètres de la fonction rénale (créatinine et urée plasmatiques) étaient significativement élevés chez les travailleurs par rapport aux témoins [29, 30]. Ces dysfonctionnements biochimiques pourraient refléter une cytotoxicité hépatique et rénale.

Ces risques peuvent être augmentés par le manque d'informations sur les dangers des pesticides, la perception et l'attitude des agriculteurs concernant le risque d'exposition aux pesticides, et les connaissances insuffisantes sur les pratiques sécuritaires de leurs utilisations, y compris leur stockage, leur manipulation et leur élimination [9, 31-33]. Les agriculteurs sont exposés par contact direct avec ces produits, ou par contact avec des résidus dans les cultures [34]. Il s'en suit habituellement un ensemble de signes et de symptômes cliniques selon des profils physico-chimiques et toxicologiques des pesticides utilisés et du profil d'exposition, y compris la fréquence, la durée et la méthode d'application, ainsi que l'utilisation d'équipements de protection individuelle (EPI) [35, 36]. Par ailleurs, de nombreux travailleurs, en particulier dans les pays en développement, ne sont pas suffisamment informés des risques associés à l'utilisation des pesticides, et le manque de formation et d'équipement pour manipuler les pesticides en toute sécurité augmente le risque pour la santé [37].

L'expérience de nombreux pays a montré que la prévention des risques pour la santé causée par les pesticides est techniquement réalisable et économiquement rentable pour les individus et l'ensemble de la communauté. Une évaluation et une gestion appropriées des risques liés à l'utilisation des pesticides sont une composante essentielle de cette prévention [38]. Compte tenu des centaines de milliers de tonnes de pesticides utilisés dans le monde, la recherche de biomarqueurs pour évaluer l'exposition aux pesticides contribue à la connaissance des effets des composés sur l'organisme et à la sélection du biomarqueur le plus approprié pour l'évaluation et la surveillance efficace de l'exposition humaine [17].

La région Souss Massa est considérée comme l'un des pôles agricoles les plus importants du Maroc. Elle occupe la première place en termes de superficie d'agrumes au niveau national avec 3.963.522 Hectares (Ha), soit 35,1% de la superficie totale nationale des cultures agrumicoles [39]. L'intensification de l'agriculture moderne dans cette région, notamment pour les cultures maraîchères destinées principalement à l'exportation, s'est accompagnée d'une utilisation intensive et abusive de pesticides pour augmenter les rendements [40]. L'utilisation abusive des pesticides dans les pays en voie de développement comprend également l'utilisation des phytosanitaires interdits par le gouvernement. De nombreux rapports ont montré l'utilisation des produits de la contrebande ou importés illégalement au niveau de la région Souss Massa.

En l'absence de statistiques officielles et fiables, l'association CropLife Maroc estime que ces produits illicites représentent entre 10% et 15% du marché phytosanitaire marocain

[41]. Par conséquent leur utilisation peut entraîner des expositions élevées des agriculteurs et des effets néfastes sur leur santé.

L'objectif spécifique de cette étude était de décrire et d'établir les associations entre l'exposition fréquente et à long terme aux pesticides et les effets nocifs potentiels sur la santé des travailleurs agricoles, en analysant l'activité sérique du cholinestérase comme biomarqueur d'effet, ainsi que certains paramètres biochimiques et hématologiques.

Nous avons émis l'hypothèse que l'exposition fréquente et à long terme aux pesticides modifiait les réponses biologiques, y compris certaines paramètres biochimiques et hématologiques, ainsi que l'activité sérique de butyrylcholinestérase chez les agriculteurs et travailleurs agricoles exposés.

Partie 1 : Revue bibliographique

CHAPITRE I : Généralités sur les Pesticides

1. Définition des pesticides

Le concept « **pesticides** » est une appellation générique couvrant toutes les substances (molécules) ou produits (formulations) qui éliminent les organismes nuisibles, qu'ils soient utilisés dans le secteur agricole ou dans d'autres applications. Le code international de conduite pour la distribution et l'utilisation des pesticides de l'Organisation Mondiale de la Santé, définit le terme « pesticide » comme toute substance utilisée pour neutraliser ou détruire un ravageur, un vecteur de maladie humaine ou animale, une espèce végétale ou animale nocive ou gênante au cours de la production ou de l'entreposage de produits agricoles ou commercialisation de produits alimentaires, bois et produits du bois ou aliments pour animaux [42, 43].

2. Réglementation relative aux pesticides

Dans les textes relatifs à la réglementation européenne, on distingue [44]:

Les produits phytopharmaceutiques (Règlement CE n°1107/2009) : préparations contenant une ou plusieurs substances actives et des produits composés en tout ou partie d'organismes génétiquement modifiés, se présentant sous diverses formes (poudres, granulés, émulsions, préparations micro-encapsulés, solutions, aérosols, fumigants, appâts...). Ils sont utilisés principalement pour la protection des végétaux en agriculture contre les attaques de champignons parasites, d'insectes, d'acariens, de rongeurs champêtres ou encore pour lutter contre les adventices ou "mauvaises herbes".

Les biocides (Règlement CE n°528/2012) : les produits dénommés anciennement « pesticides à usage non agricole » sont désormais appelés « produits biocides ». Ils sont destinés à des usages domestiques. Ils concernent les substances actives et les préparations contenant une ou plusieurs substances actives destinées à détruire, repousser ou rendre inoffensifs les organismes nuisibles, à en prévenir l'action ou les combattre de toute autre manière par une action chimique ou biologique.

En ce qui concerne les produits utilisés pour le jardinage, ils sont vendus séparément des produits à usage professionnel, étiquetés « emploi autorisé dans les jardins ». Les différentes catégories des pesticides sont présentées dans la *Figure.1*, en fonction du cadre réglementaire européen [45].

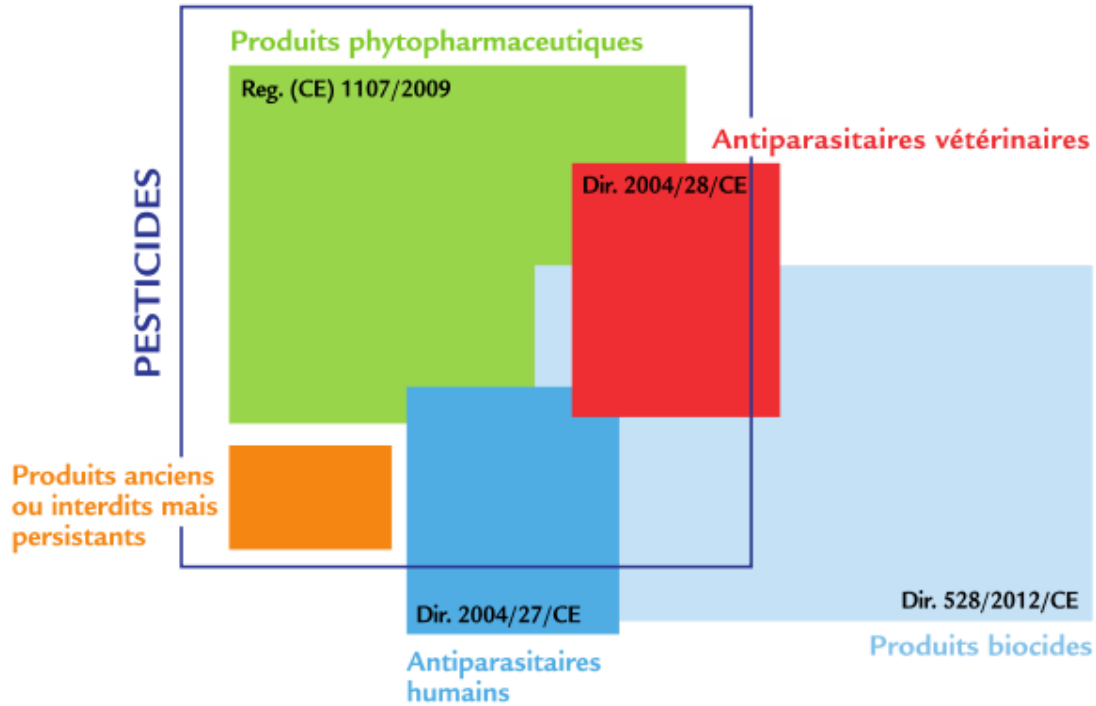


Figure 1: Le cadre européen réglementaire des pesticides[45]

Au Maroc, la loi n° 42-95 (*Annexe.1*) relative au contrôle et à l'organisation du commerce des produits pesticides à usage agricole, indique sous terme « pesticides » :

- i. Les antiseptiques et les anticryptogamiques destinés à la protection des cultures et des matières végétales ;
- ii. Les herbicides ;
- iii. Les produits de défense contre les vertébrés et les invertébrés nuisibles aux cultures et aux produits agricoles ;
- iv. Les produits de défense des végétaux contre les attaques bactériennes et virales ainsi que tout produit, autre que les matières fertilisantes et les supports de culture, destinés à exercer une action sur les végétaux et sur le sol ;
- v. Les produits utilisés en agriculture et destinés à la lutte contre des organismes animaux ou végétaux vecteurs de maladies humaines ou animales, en phase extra parasitaire, à l'exception des médicaments ;
- vi. Les produits destinés à l'assainissement et au traitement antiparasitaire des locaux, matériels, véhicules, emplacements et dépendances utilisés :
 - o Pour le transport, la réception, l'entretien et le logement des animaux domestiques ou pour la préparation et le transport de leur nourriture, à

- l'exception des désinfectants utilisés soit contre les maladies contagieuses du bétail, soit contre celles qui font l'objet d'une prophylaxie organisée par l'Etat ;
- Pour la récolte, le transport, le stockage, la transformation industrielle et la commercialisation des produits d'origine animale ou végétale ;
- vii. Les produits à base de substances qui agissent sur la physiologie des plantes (hormones de bouturage, d'éclaircissage des fruits, produits de conservation, inhibiteurs de germination) ;
- viii. Les adjuvants vendus seuls ou en mélange et destinés à améliorer les conditions d'utilisation des produits définis ci-dessus.

3. Classification des pesticides

Les pesticides sont caractérisés par une grande variété de structures chimiques, de groupes fonctionnels et d'activités, ce qui rend leur classification assez complexe. Ils peuvent être classés soit selon :

- Le premier système de classification en fonction de la nature de l'espèce à combattre : insecticides (insectes), acaricides (acariens), aphicides (pucerons), ovicides (œufs), larvicides (larves), herbicides (plantes indésirables), fongicides (champignons), molluscicides (mollusques), hélicides (escargots), rodenticides (rongeurs), taupicides (taupes), corvicides (oiseaux), termicides (termites), les produits répulsifs, etc.
- Le deuxième système de classification en fonction de la nature chimique de la principale substance active qui les compose : les organochlorés, les organophosphorés, les carbamates, les triazines et les urées substituées. Il en découle que certaines familles chimiques de pesticides peuvent contenir des substances ayant des cibles différentes : e.g, les carbamates peuvent être insecticides, herbicides ou fongicides (*Tableau.1*) [46].

Tableau 1: Quelques familles chimiques de pesticides et leur classement selon leur cible [46]

Famille chimique	Exemples de molécules	Classement selon cible
Organochlorés	DDT, Chlordane, Lindane, Dieldrine, Heptachlore	Insecticides
Organophosphorés	Malathion, Parathion, Chlorpyrifosa, Diazinon	Insecticides
Pyréthrinoïdes	Perméthrine	Insecticides
Carbamates	Aldicarbe, Carbaryl, Carbofuran, Méthomyl	Insecticides
	Asulame, Diallylate, Terbucarbe, Triallate	Herbicides
	Benthiavalicarbe	Fongicides
Dithiocarbamates	Mancozèbe, Manèbe	Fongicides
Phtalimides	Folpel, Captane, Captafol	Fongicides
Triazines	Atrazine, Simazine	Herbicides
Phénoxyherbicides	MCPA, 2,4-D, 2,4,5-T	Herbicides
Chloroacétamides	Alachlore...	Herbicides
Pyridines, bipyridiliums	Paraquat, Diquat	Herbicides
Aminophosphonates glycine	Glyphosate	Herbicides

Il existe également une autre classification des pesticides par risque établie par l'organisation mondiale de la santé, qui classe les pesticides en fonction de leur toxicité avec comme critère la dose létale 50 (DL50)¹. Le degré de toxicité des pesticides est étudié sur des rats et des animaux de laboratoire. Selon cette classification, il existe 5 classes [47]:

¹ La valeur DL50 est une estimation statistique indique la dose nécessaire de substance toxique pour tuer 50% d'une grande population d'animaux testés dans des conditions d'expérimentation spécifiques.

Tableau 2: Les critères de classification des pesticides en fonction de la toxicité, exprimée en DL50 (mg / kg)[47]

Les classes selon l’OMS		DL50 pour le rat	
		(mg / kg de poids corporel)	
		Orale	Peau
Ia	Extrêmement dangereux	<5	<50
Ib	Très dangereux	5-50	50-200
II	Moyennement dangereux	50-2000	200-2000
III	Légèrement dangereux	Plus de 2000	Plus de 2000
U	Peu susceptible de présenter un risque aigu	5000 ou plus	

4. Les insecticides organophosphorés et carbamates

Les insecticides sont destinés à détruire les insectes. Ils sont largement utilisés en agriculture et en santé communautaire (lutte anti-vectorielle). Ils sont également présents dans l’environnement domestique sous forme de spécialités contre les poux, de médicaments vétérinaires, d’insecticides ménagers ou de produits de jardinage. Le principal mode d’action des insecticides est de cibler le système nerveux des insectes pour les contrôler ou les éliminer. Ces processus neurochimiques mis en œuvre peuvent être similaires à ceux existants chez l’homme [48]. Les composés organophosphorés (OP) et les carbamates sont les deux groupes des insecticides inhibant la cholinestérase. Ils sont les plus couramment utilisés dans les pays industrialisés, mais aussi dans les pays en développement où leur utilisation est généralement mal réglementée [49]. Leur neurotoxicité explique à la fois leur efficacité sur les insectes et leurs effets toxiques chez l’homme.

4.1. Les organophosphorés

Les insecticides organophosphorés (OP) sont les plus utilisés et les plus variés sur le marché. Actuellement, les OP représentent à eux seuls 50% de l’utilisation mondiale d’insecticides [50]. Les OP sont des amides ou des esters des acides phosphoriques,

phosphonique, thiophosphorique et thiophosphonique, dont la structure générale est schématisée dans la Figure 1.[51]

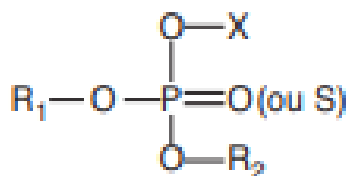


Figure 2 : Structure chimique générale des organophosphorés.[51]

R1 et R2 = radicaux alkyles, X : substituant

Leur action insecticide, tout comme leur toxicité pour les Hommes, vient de l'inhibition irréversible de l'acétylcholinestérase (AChE), qui se trouve bloquée sous une forme phosphorylée inactive. Cette inhibition entraîne une accumulation du neurotransmetteur acétylcholine au niveau de la synapse, provoquant une sur-stimulation cholinergique laquelle conduit généralement à la tétanie musculaire et ainsi une paralysie du système nerveux entraînant la mort de l'insecte [52]. Cette famille comporte un très grand nombre de substances, parmi lesquelles figurent le Parathion, le Malathion, le méthyl Parathion, le Chlorpyrifosa, le Diazinon, le Dichlorvos, et le Phosmet.

Selon la classification publiée en 2010 par l'organisation mondiale de la santé (OMS), environ la moitié des pesticides appartenant à deux classes les plus dangereuses sont représenté par les organophosphorées [53].

4.2. Les carbamates

Ce sont des esters de l'acide méthyle carbamique, ayant la structure commune suivante [54] (Figure 3):

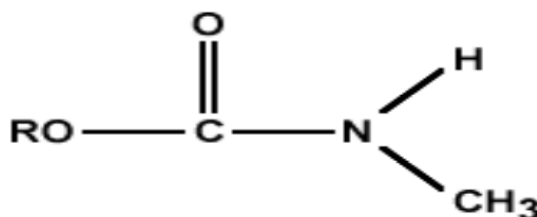


Figure 3 . Structure chimiques des carbamates

R : chaîne hydrocarbonée (ester), ou un métal (sel) [54]

Les carbamates (CBM) sont employés de façon intensive en agriculture. Leur mode d'action est identique à celui des organophosphorés. Par contre, les CBM sont non persistantes dans l'environnement car ils ont une polarité élevée, soluble dans l'eau et thermiquement instable [55]. L'utilisation des carbamates a suscité de vives inquiétudes, en raison de sa grande toxicité pour les plantes et les animaux [56].

5. Mécanisme d'action des organophosphorés et des carbamates

La cholinestérase est la cible du mode d'action des organophosphorés et des carbamates.

5.1. Rôle physiologique et structure de l'acétylcholinestérase

La cholinestérase est une protéine complexe qui possède un centre actif, une multitude de sites périphériques et de nombreux domaines hydrophobes. Le premier site actif, est une région particulière de l'enzyme où se déroule la réaction enzymatique. Elle possède une taille restreinte par rapport à la taille globale de l'enzyme. Un second site actif, appelé "site périphérique anionique" comportant des groupements périphériques secondaires qui permettent la fixation de ligands (*Figure.4*) [57].

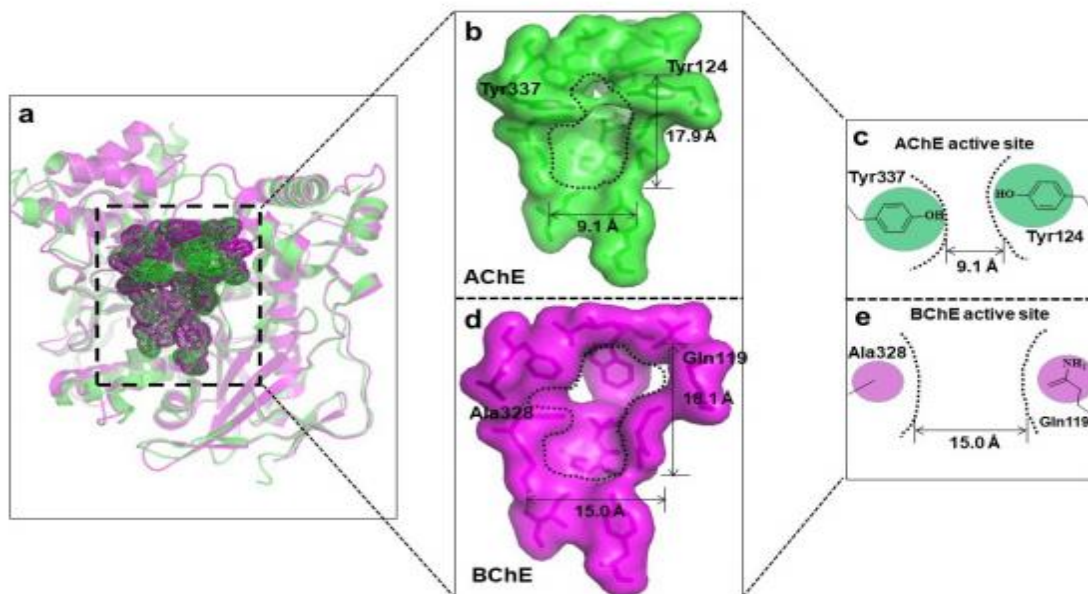


Figure 4 : Représentation schématique des cholinestérases

(a) La superposition des structures cristallines d'AChE (en vert) et BChE (en violet). (b) La vue de la surface de l'AChE et du site actif est entourée d'un trait noir. (c) La taille de la partie médiane du site actif AChE. (d) La vue sphérique de BChE et du site actif est entourée d'un trait noir. (e) La taille de la partie médiane du site actif de la BChE [57]

Deux types d'enzymes de la cholinestérase se trouvent dans le système nerveux central, à savoir l'acétylcholinestérase (AChE) et la butyrylcholinestérase (BChE) [58]. Ces enzymes catalysent l'hydrolyse du neurotransmetteur appelé « l'acétylcholine (ACh) », qui est synthétisé par tous les neurones moteurs de la moelle épinière à partir de la choline et de l'acétyl-coenzyme A sous l'action de la choline acétyltransférase. Une fois que l'acétylcholine agit sur les récepteurs cholinergiques, il est hydrolysé par ces enzymes (AChE et BChE) en acide acétique et choline. Cette dernière est immédiatement récupérée par un transporteur pré synaptique [59, 60] (Figure.5). Les deux enzymes AChE et BChE ont des formes moléculaires similaires avec une distribution tissulaire différente, Elles sont collectivement appelés cholinestérases.

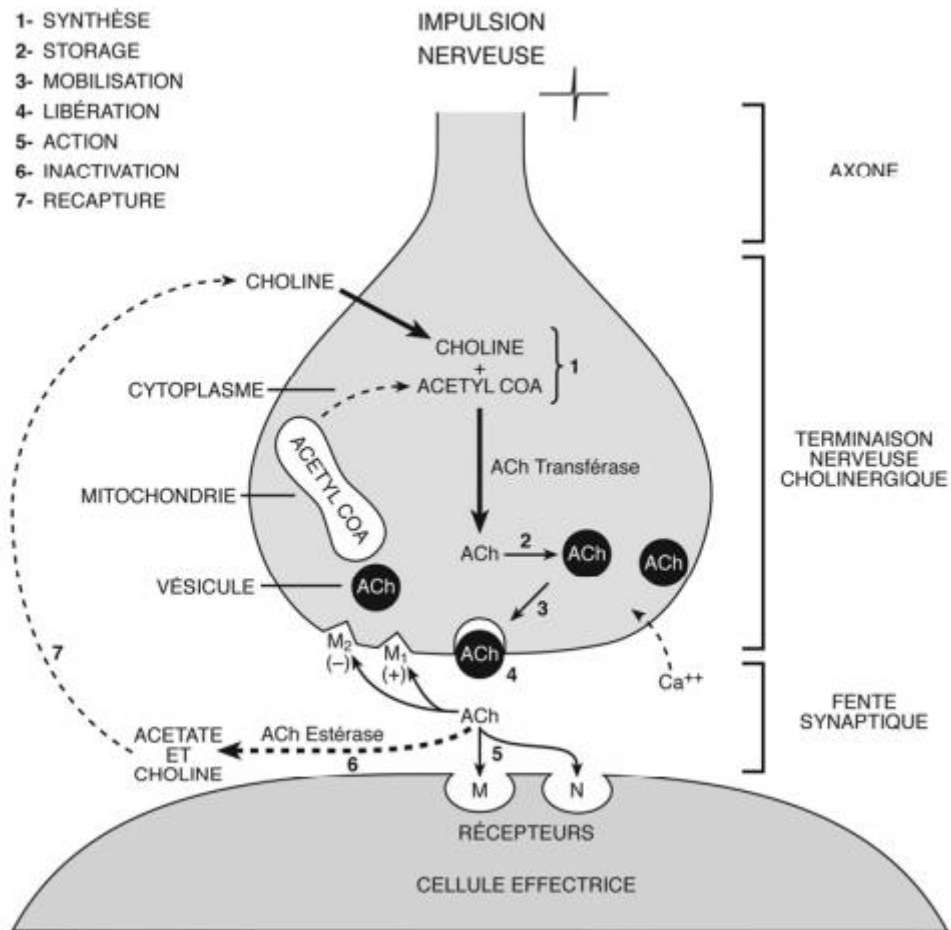


Figure 5 : Hydrolyse de l'acétylcholine par la cholinestérase au niveau de la synapse cholinergique.

M : Récepteurs muscariniques ; *N* : Récepteurs nicotiques [59]

5.1.1. Acétylcholinestérase ou cholinestérase globulaire (AChE)

L'AChE est présente en abondance dans la membrane érythrocytaire, le muscle et le tissu nerveux, avec une affinité presque exclusive et spécifique pour son substrat naturel, l'acétylcholine. Elle est présente essentiellement au niveau des synapses et à la jonction neuromusculaire, dans la substance grise, les poumons et la rate. Son rôle physiologique est d'assurer le fonctionnement des synapses acétylcholinergiques, en évitant l'accumulation du neurotransmetteur [61].

5.1.2. Butyrylcholinestérase ou cholinestérase sérique (BChE)

La BChE est principalement synthétisée dans le foie et distribuée dans le plasma, dans les cellules de la peau, les muscles lisses, le cerveau, les reins et dans le cœur [62]. Elle a une affinité beaucoup plus large. Elle peut hydrolyser un grand nombre d'esters synthétiques et naturels, y compris l'acétylcholine et la succinylcholine. Elle est impliquée dans la régulation cholinergique à la fois dans les systèmes nerveux central et périphérique [63, 64]. Même si la fonction physiologique réelle de la butyrylcholinestérase est encore mal connue [65], elle a une importance pharmacologique et toxicologique. Elle hydrolyse des médicaments contenant des esters et élimine les inhibiteurs de la cholinestérase, y compris les puissants organophosphorés avant qu'ils n'atteignent leur cibles synaptiques [66, 67]. Ainsi, la BChE est récemment utilisée en tant que biomarqueur pour l'évaluation de l'exposition aux organophosphorés [68, 69].

5.2. Mécanisme d'inhibition du cholinestérase

Les principaux inhibiteurs des cholinestérases (ChE) sont les pesticides organophosphorés et les carbamates. Ces derniers bloquent la neurotransmission synaptique en inhibant l'action enzymatique de l'acétylcholinestérase (AChE). Cette dernière perd son pouvoir à hydrolyser physiologiquement l'acétylcholine, en choline et acide acétique (*Figure.6*) [70]. Les OP sont généralement considérées comme des inhibiteurs irréversibles de la ChE, alors que les carbamates sont des inhibiteurs lentement réversibles [71-73].

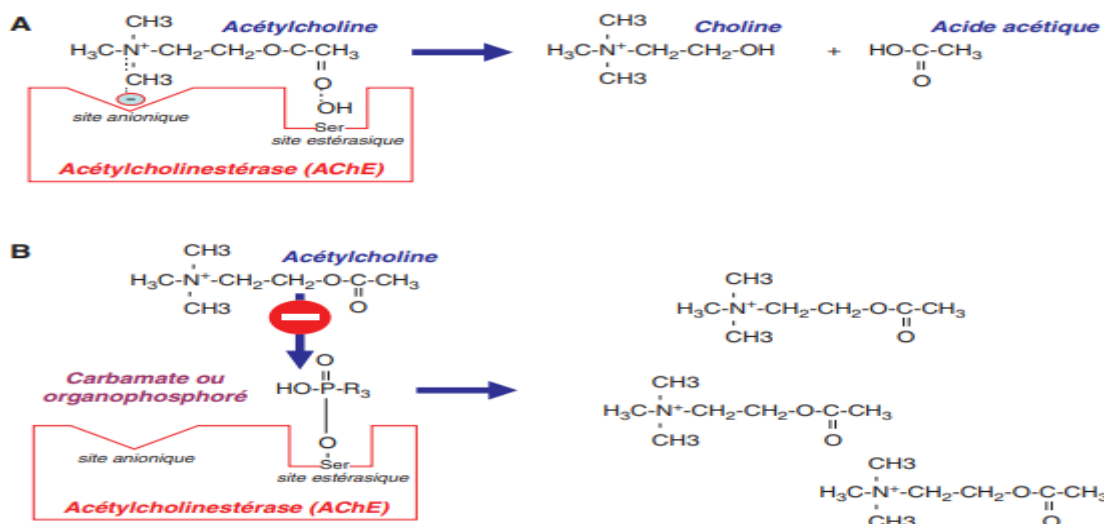


Figure 6 : Mécanisme d’action de l’acétylcholinestérase (A) et mode de fonctionnement des organophosphorés et carbamates (B) [70]

L’inhibition irréversible de la ChE dans le nerf conduit à un blocage des sites d’action, suivi d’une augmentation rapide de l’acétylcholine endogène qui peut s’accumuler dans les synapses jusqu’à 260 % de la normale. L’accumulation d’acétylcholine provoque une réponse exagérée des récepteurs cholinergiques avec l’apparition des syndromes muscarinique, nicotinique et central. Ces effets sont décrits dans le Tableau ci-dessous [51, 74].

Tableau 3 : Effets cliniques de l’inhibition de l’acétylcholinestérase (AChE)

Récepteurs	Effets cliniques
Muscariniques	Myosis, troubles de l’accommodation, Hypersécrétion lacrymale, sudorale, nasale, salivaire et bronchique, Encombrement bronchique. Nausée, vomissements, diarrhée, Bradycardie, et vasoplégie (hypotension artérielle)
Nicotiniques	Neuromusculaires (fourmillements, fasciculations, crampes, la paralysie des muscles striés et l’arrêt respiratoire en cas d’intoxication grave). Cardiaques (tachycardie, élévation de la pression artérielle)
Centraux	céphalées, somnolence, désorientation, coma ou crises convulsives intenses de type tonico-clonique qui témoignent de la gravité.

CHAPITRE II : Usage des pesticides et le marché des produits phytosanitaires

1. Contexte mondial

Depuis la seconde guerre mondiale, l'essor de l'industrie chimique a conduit à l'apparition de très nombreux pesticides de synthèse et à un accroissement notable de leur utilisation notamment dans le secteur agricole. En 2016, plus de 3 millions de tonnes d'ingrédients actifs de pesticides ont été utilisés dans le monde, principalement en Chine (1,8 million de tonnes), aux États-Unis (408 000 tonnes) et au Brésil (377 000 tonnes) [75, 76].

Les systèmes actuels de gestion agricole et de production végétale dépendent obligatoirement de l'utilisation des pesticides. Environ 4113591.25 tonnes (4.1×10^6 t) des pesticides sont utilisés chaque année dans le monde, dont 13.8% en Europe et 2.1% en Afrique (*Figure.7*). [77]. En 2019 la France occupe la 6ème place de l'utilisation mondiale de pesticides et le premier utilisateur en Europe avec près de 85 000 tonnes de pesticides[78].

L'estimation des quantités de pesticides utilisés se base généralement sur les chiffres de vente des principales sociétés phytopharmaceutiques. Ces chiffres ne représentent pas les consommations réelles du fait des stockages ou déstockages effectués par les utilisateurs ainsi que des exportations ou importations vers d'autres pays. Ils traduisent par contre une diversité des utilisations dans le domaine agricole, mais également domestiques [79].

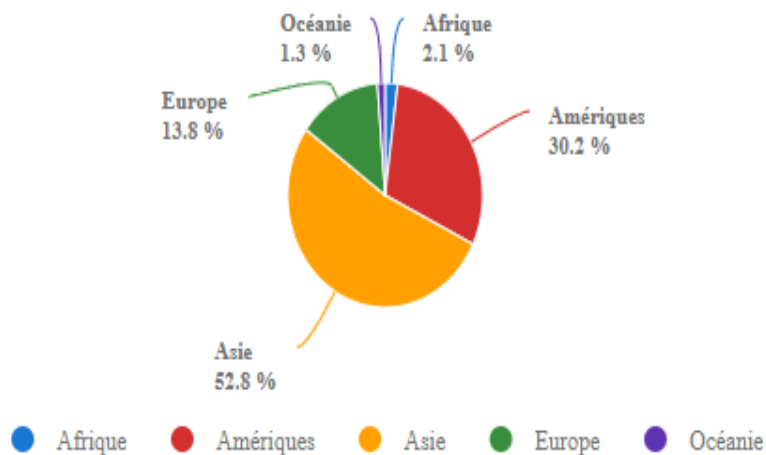


Figure 7 : Fréquence de l'utilisation des pesticides par continent. [77]

2. Contexte national

Au Maroc, avec une superficie agricole utile (SAU) de l'ordre de 9 millions d'hectares dont une superficie cultivée de près de 80%, le secteur agricole continue à occuper une place de premier rang au regard des principaux indicateurs socio-économiques

notamment à travers la mise en place du plan Maroc vert en 2008. Ce dernier visait à rendre l'agriculture l'un des moteurs de croissance de l'économie nationale dans les quinze années qui suivent.

Actuellement, le secteur agricole est l'un des principaux secteurs d'activité au niveau national. Il contribue à hauteur de 15,5% du PIB avec une production de 100 milliards de dirhams en moyenne depuis 2009 (dont près de 25% réalisés à l'export) [80]. Il assure également une part considérable de l'emploi (40 % de l'emploi au niveau national, 80 % en milieu rural) [81].

Pour faire face à la crise alimentaire et accroître le secteur agricole, la production est devenue une préoccupation majeure pour la plupart des pays en développement au cours des trois dernières décennies. Ainsi, la pression humaine que connaît l'environnement au Maroc a engendré une augmentation de plus en plus accrue des besoins alimentaires. Toutefois, un grand nombre de maladies, ravageurs et mauvaises herbes portent préjudice à ces cultures et réduisent en conséquence les rendements en quantité et en qualité. Pour lutter contre ces bio-agresseurs, le Maroc a recouru à l'utilisation intensive de pesticides pendant les deux dernières décennies dans les périmètres irrigués. En 2017, le Maroc a connu une utilisation de 13697 tonnes, à raison de 1.5 Kg/Ha des pesticides (Figure 8) [77].

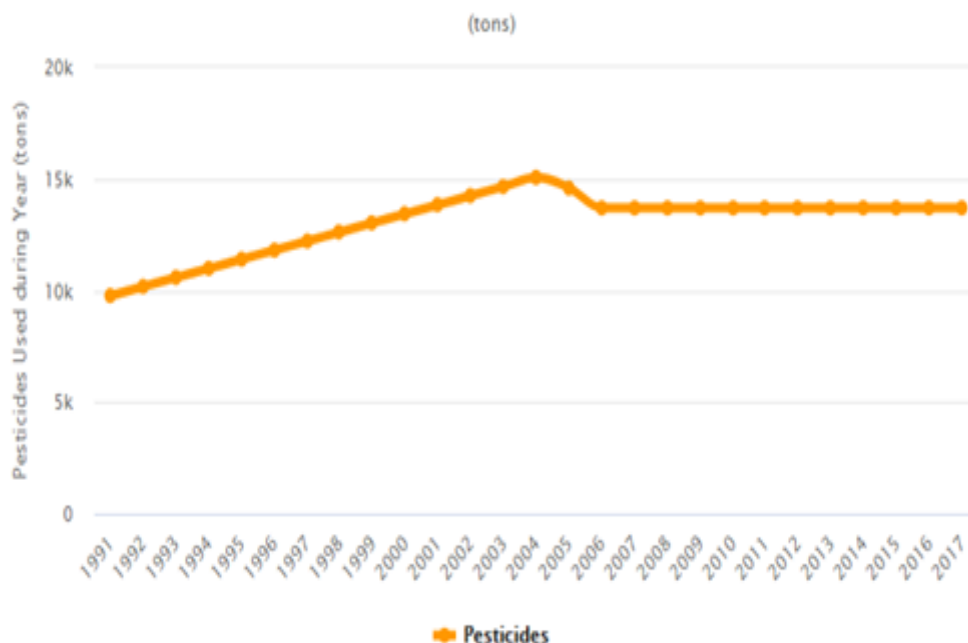


Figure 8 : Evolution de l'utilisation des pesticides au Maroc en tonnes par an.[77]

Selon l'office des changes, les importations du Maroc en produits phytopharmaceutiques n'ont pas cessé de croître depuis 2008. Il y a une évolution considérable des importations des produits phytosanitaires en million de dirhams entre 2008 et 2013 (Figure. 9) [8].

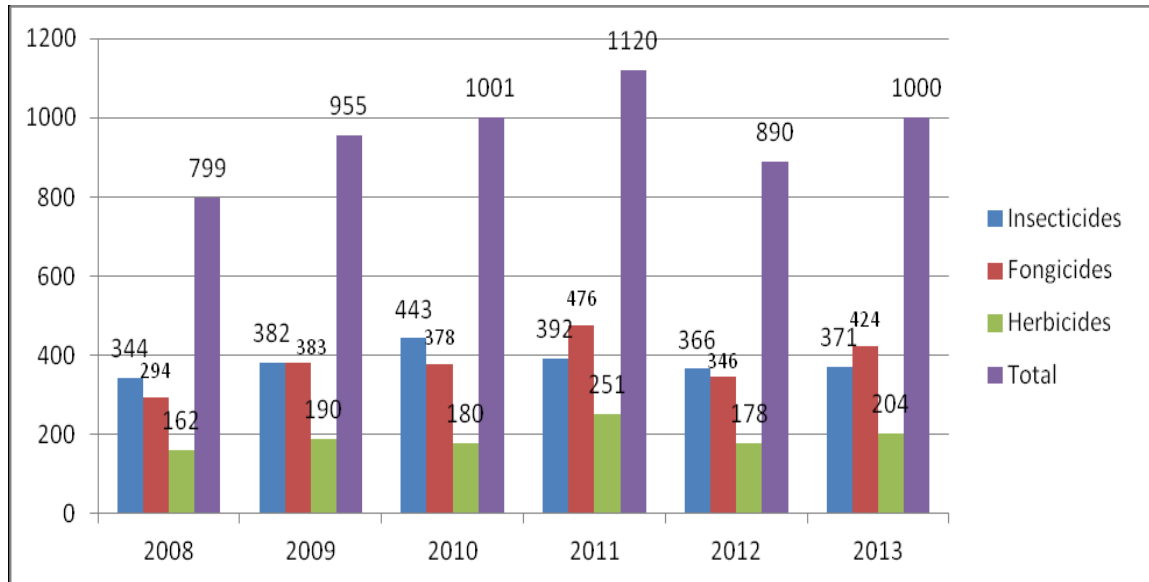


Figure 9 : Statistiques des importations de pesticides en millions de dirhams au Maroc entre 2008 et 2013[8]

D'après CropLife Maroc (l'Association Marocaine des Importateurs et Formulateurs de Produits Phytosanitaires), l'évaluation du marché phytosanitaire marocain pour l'année 2017-2018 a approuvé que ce marché avait progressé de 4% par rapport à 2017, pour s'établir à 1 591 millions de dirhams en 2018, contre 1528 millions de dirhams en 2017. En pourcentage, ce sont les fongicides et divers pesticides qui ont enregistré les meilleures progressions de 8% et 20%, suivis des Insecticides-Acaricides-Nématicides avec 3%. Les herbicides ont pratiquement stagné (Tableau.4) [82].

Tableau 4 : Estimation du marché phytosanitaire par classe et en millions de Dirhams

Classe	2017/2018	2016/2017	2018 vs 2017
<i>Ins-Aca-Nématicides</i>	787 625	763 855	+3%
<i>Fongicides</i>	500 127	463 077	+8%
<i>Herbicides</i>	272 850	276 200	-1%
<i>Divers</i>	30 492	25 344	+20%
<i>Total</i>	1 591 094	1 528 476	+4%

Source CropLife Maroc : <https://bit.ly/2TjwkAf> consulté le 25/01/2020.

Le marché des pesticides n'échappe pas au commerce illégal et à la contrefaçon. En l'absence des statistiques officielles et fiables, l'association CropLife Maroc estimait que ce marché illégal représentait entre 10% et 15% du marché phytosanitaire marocain ; il avait été évalué à 1 240 Millions de dirhams en 2013. La contrebande est plutôt régulière et représente entre 6% à 8% du total, alors que la contrefaçon est saisonnière, et bascule entre 4% et 7% [41]. Le danger de ces fléaux ne se limitait pas uniquement à la destruction du marché et des produits, mais il représentait également un risque majeur pour la santé des agriculteurs, et des consommateurs et une menace sérieuse pour l'environnement.

3. Contexte régional

Souss Massa est la région principale pour la production de légumes (notamment des tomates de serre), exportant 90% de sa production totale, principalement vers le marché de l'union européenne [83].

D'après les enquêtes menées dans la région de Souss Massa concernant la culture sous serre, 19 principes actifs représentaient 27 pesticides identifiés : les pyréthroïdes (22%), les carbamates (19%) et les organochlorés (15%) étaient les pesticides les plus couramment utilisés, tandis que les composés de strobilurines (7%) et d'organophosphoré (7%) faisaient partie de la classe chimique la moins utilisée [84]. Une autre étude réalisée sur l'analyse des résidus de pesticides présents dans les pêches et nectarines cultivés dans la région de Souss Massa a permis de conclure que sur 35 échantillons analysés, on retrouvait la carbendazime avec un pourcentage de 29%, la cyhalothrine à 14%, la bifenthrine à 9%, l'iprodione à 20% et la fludioxonil à 6%. Les non conformités concernent la présence de carbendazime et de cyhalothrine [85].

CHAPITRE III : Impacts des pesticides sur l'environnement et la santé

1. Effets sur l'environnement

L'utilisation importante des produits phytosanitaires en agriculture a engendré la contamination de l'environnement. A la suite de leur application, les pesticides étant conçus pour être toxiques pour des groupes particuliers d'organismes, ils peuvent avoir des effets dramatiques sur d'autres créatures vivantes. Ces molécules sont susceptibles de quitter leur site d'application, et peuvent être transporté sur de longues distances [86]. En effet environ 80 à 90% des pesticides appliqués peuvent se volatiliser en quelques minutes le jour de leur application [87]. De plus, ces composés ont la capacité de se bio-accumuler et se bio-amplifier, ils peuvent ainsi être bio-concentrés jusqu'à 70 000 fois par rapport à la concentration initiale [88, 89].

Les pesticides sont considérés comme des micropolluants organiques à l'origine de la pollution de tous les compartiments environnementaux. Dans le monde, il est estimé que 2,5 millions de tonnes des pesticides sont appliqués chaque année sur les différentes cultures. Or, la proportion qui entre en contact avec la cible (e.g les ravageurs, les insectes) est estimée par la plupart des chercheurs à moins de 0,3%, ce qui signifie que 99,7% des pesticides déversées vont ailleurs [90]. Selon une étude menée aux Etats Unis, plusieurs pesticides communément utilisés peuvent être détectés à des distances allant de 10 m à 150 m du lieu de leur pulvérisation à des niveaux supérieurs aux limites maximales définies par le gouvernement [91]. Dans une autre étude menée aux Pays-Bas, l'exposition environnementale aux pesticides a été estimée à l'aide d'un modèle spatio-temporel, basé sur les cultures agricoles situées autour de l'adresse résidentielle. Selon cette étude, les pesticides utilisés ont été détectés à une distance allant jusqu'à 100 m de la résidence. La distance est différente en fonction du potentiel toxique des pesticides et des méthodes d'application utilisées [92].

De ce fait, les pesticides posent de graves problèmes environnementaux, probablement en raison des modes d'application et des effets directs sur les organismes cibles et non ciblés. Ils sont généralement omniprésents, hydrophobes, persistants et résistants à la dégradation [93, 94]. Le sol et les ressources en eau sont aussi concernés par cette pollution. Les pesticides peuvent être transportés par ruissellement et contaminer ainsi les eaux de surface et les nappes phréatiques. Par conséquent, les aliments, l'eau de boisson, l'air intérieur et extérieur et les poussières de la maison pourraient contribuer à l'exposition de la population aux pesticides [95].

2. Effets de l'exposition aux pesticides sur la santé humaine

La population générale est principalement exposée via la voie digestive par la consommation d'eaux et de denrées alimentaires contaminées, mais également par le fait de résider au voisinage des zones traitées par des pesticides [96]. Aussi, l'exposition aux pesticides peut se produire directement à partir de l'utilisation professionnelle agricole dans le cas des travailleurs agricoles, et ceux de l'industrie des pesticides [97].

Selon l'OMS, chaque année, environ 3 millions de cas d'empoisonnements par les pesticides et 220 000 décès sont signalés dans les pays en développement [95]. Au moins, la moitié des personnes intoxiquées et 75% des ceux qui meurent sont des travailleurs agricoles [43].

2.1. Les voies d'exposition aux pesticides

Les pesticides peuvent pénétrer dans le corps humain de trois manières courantes. L'exposition par voie orale peut se produire lorsque les mains ne sont pas correctement lavées avant de manger ou de fumer. De plus, les pesticides peuvent être avalés par erreur, par application accidentelle de pesticides sur les aliments, et par stockage des pesticides dans des récipients alimentaires ou de boisson [4]. L'inhalation des composants volatils des pesticides contenus dans l'air peuvent endommager gravement le nez, la gorge, et les tissus pulmonaires.

Le plus grand potentiel d'intoxication par exposition respiratoire est avec les vapeurs et particules extrêmement fines de la solution de pulvérisation. L'exposition aux pesticides est généralement faible lorsque les pulvérisations diluées en grosses gouttelettes sont appliquées avec un équipement de pulvérisation conventionnel [97, 98]. Or, la pulvérisation manuelle avec des buses de pulvérisation à grande surface ou à l'aide du tracteur sont associées à une plus grande exposition de l'opérateur [99]. En effet, en cas de la non utilisation des moyens de protection (e.g masque, gants), des gouttelettes de pesticides s'accumulent dans les poumons et le tube respiratoire [100]. Le contact direct ou indirect sur la peau non protégée de substances contenues dans l'air ou l'eau constitue la principale voie d'exposition des utilisateurs professionnels de pesticides, suite à des éclaboussures et des déversements des pesticides lors de la manipulation (mélange, chargement ou élimination). Ils sont exposés aussi par le port des vêtements contaminés par des pesticides et pendant le nettoyage des équipements d'application de pesticides [101]. Le degré de danger par absorption cutanée dépend de la toxicité du pesticide sur la peau, la durée de l'exposition, la formulation du pesticide et la partie du corps contaminée [102].

2.2. L'exposition professionnelle aux pesticides

Les expositions professionnelles aux pesticides surviennent aux différentes phases de manipulation des pesticides : i) pendant le transport et le stockage des pesticides, ii) au cours des opérations de préparation et de pulvérisation, iii) lors de la rentrée aux champs récemment traités, ou iv) lors du nettoyage des équipements de pulvérisation [103, 104]. Même si les voies respiratoire et orale ne doivent pas être négligées, l'exposition cutanée est reconnue comme la voie majeure de pénétration des pesticides.

Le risque et la probabilité d'exposition à des pesticides pour les agriculteurs et les travailleurs agricoles est influencé par divers facteurs : l'utilisation de produits chimiques toxiques qui sont interdites ou restreintes dans d'autres pays ; des techniques d'application incorrectes ; les pratiques d'entreposage inadéquates et souvent la réutilisation d'anciens récipients de pesticides pour le stockage des aliments et de l'eau ; et l'emballage des pesticides non étiqueté ou les étiquettes contenant des informations illisibles par les agriculteurs à cause de leurs capacités de lecture insuffisantes. D'autres facteurs sont liés à la non disponibilité des équipements de protection individuel au cours de pulvérisation, et / ou inappropriés par rapport aux conditions climatiques, en particulier dans les régions chaudes et humides. De plus, l'utilisation inadaptée des pesticides ou avec un mauvais dosage par manque de connaissances et de formation augmente également le risque d'exposition à ces produits toxiques [105].

Plusieurs études antérieures sur l'utilisation des équipements de protection individuelle (EPI) ont montré une utilisation inadéquate chez les agriculteurs [106-109]. D'autres études ont montré un comportement potentiellement dangereux dans l'utilisation et l'application des pesticides [110-112].

2.3. Effet sur la santé humaine

Les effets des pesticides sur la santé humaine sont très variables, de nature aiguë et chronique. L'intoxication aiguë se manifeste généralement immédiatement ou peu de temps après une exposition unique et/ou de courte durée à un pesticide. Les formulations liquides sont généralement plus dangereuses que les produits à l'état solide, car il est plus difficile pour un solide de traverser la peau ou la muqueuse [99]. Les effets aigus sur la santé comprennent des maux de tête, des picotements aux yeux et de la peau, irritation du nez et de la gorge, démangeaisons cutanées, vertiges, diarrhée, douleurs abdominales, nausées et vomissements, vision floue, cécité et très rarement la mort [113]. De plus, une exposition continue à des

quantités sublétales de pesticides pendant une période de temps prolongé entraîne des maladies chroniques et des effets à long terme qui endommagent plusieurs organes du corps.

Plusieurs études épidémiologiques ont associé l'exposition aux pesticides à des effets sur la santé. Dhananjayan et al, ont résumé les résultats les plus récents décrivant l'association entre l'exposition professionnelle aux pesticides et les effets connexes sur la santé des agriculteurs et des travailleurs agricoles exerçant régulièrement des activités agricoles. Les effets néfastes sur la santé humaine sont décrits au-dessous (*Figure 10*) [15]. Des différentes études mettent également en évidence le risque d'apparition des maladies sous l'effet de l'exposition aux pesticides. Les risques sanitaires les plus courants signalés concernaient : le cancer [114-116], des troubles endocriniens [117, 118], des effets sur la reproduction et le développement embryonnaire [119], le métabolisme des lipides, le stress oxydatif, la dérégulation immunitaire et des altérations hématologiques et hépatiques [37, 120].

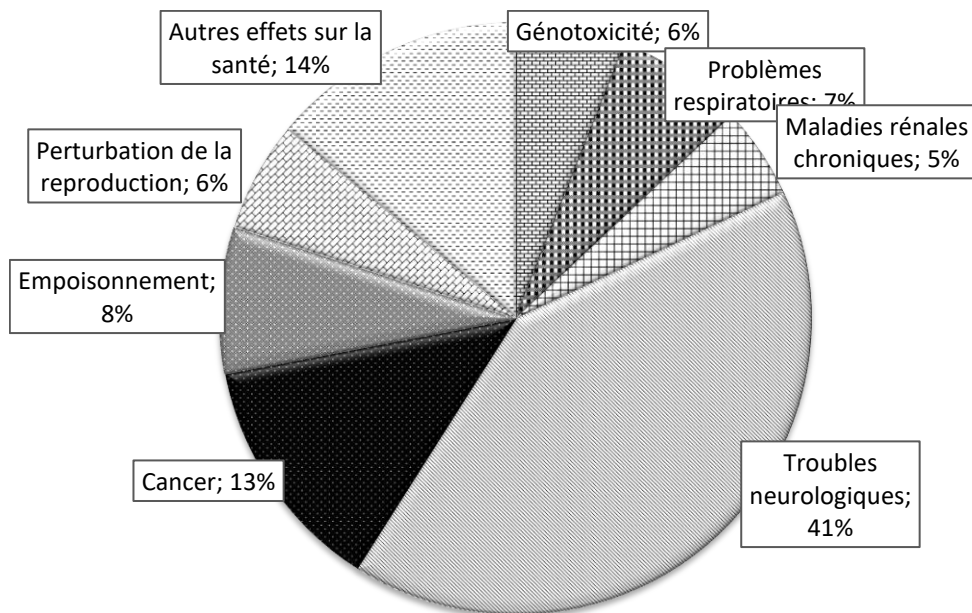


Figure 10 : Effets de l'exposition aux pesticides sur la santé humaine.[15]

2.3.1. Biomarqueurs de l'effet de l'exposition aux pesticides

Le terme biomarqueur est utilisé pour inclure presque toutes les mesures reflétant une interaction entre un système biologique et un agent environnemental, qui peut être chimique, physique ou biologique. Les biomarqueurs peuvent être utilisés pour identifier les associations

causales et pour faire des meilleures estimations quantitatives de ces associations à des niveaux d'exposition pertinents [28, 121].

Les effets de l'exposition aux pesticides sur la santé sont difficiles à surveiller chez les agriculteurs, en particulier lorsque le mélange de pesticides est utilisé sur une période de temps. Dans les recherches épidémiologiques, les biomarqueurs sont des outils importants pouvant faciliter les processus de diagnostic précoce et la prévention et le contrôle des maladies chroniques, que ce soit lié ou non lié à l'exposition aux pesticides [122].

2.3.2. Biomarqueurs de l'effet hématologique et biochimiques de l'exposition aux pesticides

Dans les pays en développement, des produits chimiques périmés, hautement toxiques, résistants à l'environnement et à faible coût sont largement utilisés, provoquant une exposition et une contamination chroniques [123-125]. L'exposition à de faibles concentrations de pesticides pendant de longues périodes, peut entraîner des modifications des indicateurs hématologiques et biochimiques [126, 127].

a) Biomarqueurs hématologiques

Différentes études réalisées sur des prélèvements sanguins chez des agriculteurs exposés aux pesticides, ont montré que le nombre des globules rouges, globules blancs, plaquettes, taux moyens d'hémoglobine (Hb), d'hématocrite et de volume globulaire moyenne (VGM), ainsi que des concentrations corpusculaires moyennes d'hémoglobine (CCMH) ont été significativement modifiés dans le groupe de pulvérisateurs de pesticides par rapport aux témoins [128].

b) Biomarqueurs de la fonction rénale et hépatique

Les reins et le foie étant des sites importants pour le métabolisme des pesticides. Ces phytosanitaires sont supposés contribuer à la cancérogenèse hépatique par le biais des mécanismes suivants : i) altération de l'adhésion cellulaire, ii) le stress oxydant, iii) la génotoxicité, iv) la promotion tumorale, v) et l'immunotoxicité [129-131]. Ainsi, des altérations peuvent être observées au niveau biochimique comme l'un des premiers effets toxiques des pesticides. Les enzymes hépatiques telles que la phosphatase alcaline (PAL), gamma glutamyl transférase (GGT), l'alanine aminotransférase sérique (ALAT) et aspartate aminotransférase (ASAT) ont été trouvées élevées dans le sang des travailleurs exposés de façon chronique aux pesticides par rapport aux témoins. Ces enzymes sont considérées par certaines

études comme un indicateur spécifique des lésions hépatiques [132]. Diverses études ont révélés également des changements des taux de créatinine sérique et / ou d'urée sanguine chez les travailleurs exposés professionnellement aux pesticides [127]. Le *Tableau.5* montre les résultats des différentes études associant l'exposition aux pesticides aux changements des paramètres hématologiques et biochimiques.

c) Biomarqueurs de neurotoxicité

L'empoisonnement par inhibiteur de la cholinestérase a des effets neuropsychologiques à court et à long terme [133]. Des études récentes ont examiné un lien entre l'exposition aux pesticides et les résultats neurologiques. Les caractéristiques cliniques ont rapporté une anxiété, une dépression, une irritabilité voire une psychose. Ces symptômes étaient plus importants chez les applicateurs de pesticides [27].

La cholinestérase sanguine, acétylcholinestérase (AChE) et butyrylcholinestérase ou cholinestérase plasmatique (BChE) ont été largement utilisées pour surveiller l'exposition aux pesticides organophosphorés et carbamates. L'inhibition de la BChE a été utilisée avec succès comme biomarqueur d'exposition des individus aux pesticides [21, 134]. Ainsi, plusieurs études ont révélé des changements significatifs du taux du cholinestérase chez les agriculteurs exposés aux pesticides (*Tableau.6*).

Tableau 5 : synthèse des résultats des études sur l'exposition des pesticides et changement de paramètres hématologiques et biochimiques

Etudes	Taille de l'échantillon	Pays	Résultat
[30]	30 agriculteurs (cas) /25 témoins	<i>Egypte</i>	<p>Une augmentation significative de L'hémoglobine, la CMH, la CCMH respectivement de 5.58%, 9.23%, 3.75 % par rapport au groupe témoin.</p> <p>Comparé au groupe de contrôle, les paramètres biochimiques (ALAT, ASAT, urée, créatinine) ont augmenté significativement de 55.49%, 42.44 %, 49.33%, 25.48%, respectivement.</p>
[135]	51 agriculteurs (cas) /54 témoins	<i>Inde</i>	<p>Une augmentation significative du nombre des leucocytes (11%, P < 0.019), des lymphocytes (17%, P < 0.001) ont été observés par rapport aux contrôles.</p> <p>Pas de différence significative observée en ce qui concerne l'hémoglobine, les neutrophiles et la numération des plaquettes et les GR totaux dans la population exposée aux pesticides et dans la population témoin.</p> <p>Augmentation significative par rapport aux témoins de phosphatase alcaline (19%, P <0,011), bilirubine (54%, P <0,004), ASAT (12% P <0,042), ALAT (16%, P <0,035), GGT (29%, P < .026), l'albumine (4,5%, P <.005), urée sanguin (15%, P <0,015), et acide urique (15%, P <.004) , alors que la créatinine (4%) et le ratio urée-créatine (7%) étaient légèrement augmenté, mais non significatifs.</p>
[136]	275 travailleurs agricoles et leurs familles.	<i>Brésil</i>	<p>Une augmentation faible mais significatives du nombre d'érythrocytes (0,10 m / mm³, IC_{95%} : 0,01 à 0,19) et du taux d'hémoglobine (0,22 g / dl, IC_{95%} : 0,00 à 0,45) par rapport à la faible saison d'utilisation des pesticides.</p> <p>L'utilisation à long terme (> 20 ans) des pesticides autres que les OP et les Dithiocarbamates a été associée à une diminution significative des lymphocytes de 13%.</p> <p>Aucune association significative n'a été trouvée entre l'exposition chronique à des pesticides et le nombre des leucocytes, des neutrophiles, et les monocytes ou les éosinophiles totaux.</p>

[137]	50 travailleurs agricoles/ 63 témoins	Brésil	Les valeurs d'ASAT, d'urée et de créatinine ont augmenté de manière significative au cours de période d'exposition élevée aux pesticides, tandis que l'ALAT et le GGT n'ont pas montré des différences significatives par rapport aux témoins (p<0.05)
[138]	100 pulvérisateurs de pesticides / 104 témoins	Iran	Diminution significative des érythrocytes (5,45 %, p = 0,026), de l'hémoglobine (3,26 %, p = 0,025), et une augmentation de CMH (3,54 %, p = 0,013) chez les travailleurs exposés. Les différences significatives dans le nombre de sujets ayant un compte d'érythrocyte < 4,5 10 ⁶ /L (p = 0,001), hémoglobine < 14 g/dl (p = 0,034), hématocrite < 41,5 % (p < 0,001), Glycémie à jeun > 109 mg/dl (p = 0,002), urée sanguin > 40 mg/dl (p = 0,010), et des ALAT > 40 U/L (p = 0,006) ont été constatées entre les groupes d'étude.
[127]	100 agriculteurs exposés aux pesticides/100 témoins.	Egypte	Une augmentation significative (P <0,05) dans l'urée (39,43 ± 22,3 mg/dL) et très significatif (P <0,01) du taux de la créatininémie (0,95 ± 0,34 mg/L) dans le groupe exposé par rapport au groupe témoin (35,78 ± 26,3 mg/L et 0,84 ± 0,3 mg/L, respectivement). Aucune différence significative en Hb, Hct, CMH, CCMH, numération des GB, lymphocytes, monocytes et basophiles entre le groupe exposé et le groupe témoin. Diminution significative (P <0,05) des GR et du nombre de neutrophiles chez le groupe exposé aux pesticides. Une augmentation très significative (P <0,01) de VGM, et des éosinophiles (P <0,05chez le groupe exposé aux pesticides.
[139]	95 travailleurs agricoles/ 45 témoins	Tunisie	Une augmentation statistiquement significative (p<0.001) des activités d'ASAT (43.79 ± 9.85 UI/L), et l'ALAT (49.28 ±9.74UI/L) chez les travailleurs exposés aux pesticides par rapport aux témoins (ASAT 31.08± 6.12 UI/L) (ALAT 33.14± 5.21 UI/L). Une augmentation significative de l'urémie et créatininémie (p<0.001) chez les travailleurs agricoles (5.06 ± 1.44mmol/l, 138.04 ± 24.38 mmol/l, respectivement), par rapport aux témoins (4.07 ± 1.02 mmol/l, 99.11 ± 18.24 mmol/l, respectivement). Le taux moyen de GB et le taux moyen de plaquettes étaient significativement plus élevés chez les travailleurs (9,15 ± 2,97 × 10 ³ mm ⁻³ et 231,32 ± 86,85 × 10 ³ mm ⁻³ respectivement)

			<p>que chez le groupe témoin ($7,41 \pm 2,69 \times 10^3 \text{ mm}^{-3}$ et $182,88 \pm 45,76 \times 10^3 \text{ mm}^{-3}$). Cependant, les taux d' Hb et d' Hct ont diminué de manière significative chez le groupe des agriculteurs comparé au groupe contrôle ($11,23 \pm 2,55$ contre $12,97 \pm 2,09 \text{ g/dl}$ et $36,64 \pm 6,55$ contre $40,88 \pm 3,30 \%$, respectivement, $P < 0.01$).</p>
[26]	110 travailleurs agricoles / 97 témoins	<i>Tunisie</i>	<p>Les valeurs de VGM et d' Hct étaient significativement plus faibles ($p < 0.01$) chez les travailleurs exposés ($86.6 \pm 6.3 \mu\text{m}^3$, $45.2 \pm 7.0\%$, respectivement) que chez les témoins ($90.4 \pm 3.2 \mu\text{m}^3$, $48.5 \pm 1.6\%$ respectivement),</p> <p>Les valeurs du VPM et CCMH étaient significativement plus élevées ($p < 0.001$). Bien qu'il n'y ait pas eu de différences significatives dans les valeurs de plaquettes, de GR et de GB entre les travailleurs exposés et les témoins.</p> <p>Des taux significativement plus élevés ($p < 0.001$) des enzymes hépatique l'ASAT, l'ALAT, de la créatininémie et d'urémie ont été observés chez les travailleurs ($31.1 \pm 2.7 \text{ UI/L}$, $25.3 \pm 4.8 \text{ UI/L}$, $1.48 \pm 0.27 \text{ mg/dl}$ et $4.18 \pm 0.29 \text{ g/dl}$, respectivement) par rapport aux témoins ($28.1 \pm 3.2 \text{ UI/L}$, $21.8 \pm 7.3 \text{ UI/L}$, $1.33 \pm 0.32 \text{ mg/dl}$, $4.31 \pm 0.24 \text{ g/dl}$ respectivement).</p>

Hémoglobine (Hb), globules rouges (GR), hématocrite (Hct), volume globulaire moyen (VGM), concentration moyenne d'hémoglobine (CMH), concentration corpusculaire moyenne d'hémoglobine (CCMH), globules blancs (GB), volume plaquettaire moyen (VPM). Alanine Aminotransférase (ALAT), Aspartate Aminotransférase (ASAT), Phosphatase Alcaline (PAL), Unité par millilitre (U/ml), Unit par Litre (U/L), gramme par décilitre (g/dl), milligramme par décilitre (mg/dl), micromole par litre (μmol/L), gramme d'Hémoglobine (g Hb).

Tableau 6 : Synthèse des résultats des études sur l'effet des pesticides sur le taux du cholinestérase

Etude	Taille de l'échantillon	Pays	Résultat
[140]	140 travailleurs agricoles/ 100 témoins	<i>Mexique</i>	La valeur moyenne de l'activité enzymatique de l'AChE pour les sujets exposés population était significativement plus faible (178,88 mE / min \pm 37,48) que l'activité enzymatique du groupe non exposé (227,95 \pm 10,19), (F = 126,9, p <0,001).
[141]	90 agriculteurs / 61 contrôles.	<i>Tanzanie</i>	Diminution de l'AChE chez les cas (28,05 \pm 3,88 U / g Hb) par rapport au groupe témoin (32,87 \pm 4,36 U / g Hb) p<0.001.
[135]	51 agriculteurs (cas) /54 témoins	<i>Inde</i>	Diminution significative de l'activité de l'AChE (17%, P <0,001) chez des travailleurs agricoles exposés aux pesticides par rapport au contrôle.
[137]	50 travailleurs agricoles/ 63 témoins	<i>Brésil</i>	Le niveau de BChE était significativement plus bas pendant la période d'exposition élevée (p<0.05), 78% des cas n'avaient aucune inhibition ou inhibition jusqu'à 15%, 16% avaient une inhibition entre 15% et 25% et seulement trois agriculteurs (6%) avaient une inhibition supérieure à 25%.
[138]	100 Pulvérisateurs s de pesticides/ 104 témoins	<i>Iran</i>	Réduction du BChE (23 % ; p<0.001) chez les cas par rapport aux témoins
[142]	25 agriculteurs	<i>Népal</i>	Diminution de 8,5 % du niveau de BChE (p<0.054) et une diminution de 9 % (p<0.004) d'hémoglobine après la pulvérisation de pesticides OP
[25]	67 agriculteurs /67 témoins	<i>Iran</i>	L'activité sérique BChE a diminué de manière significative dans le groupe agriculteurs (5098,82 \pm 558,81 U / l) par rapport au groupe témoin (5397,26 \pm 574,05 U / l, P <0,05).
[143]	46 agriculteurs/ 27 témoins	<i>Brésil</i>	Le niveau d'activité de BChE était significativement inférieur chez les agriculteurs (7969.8 \pm 1582.3 U/L) que dans le groupe témoin. (9140.2 \pm 2032.3 U/L) (p<0.05).
[144]	325 personnes exposées aux pesticides en milieu rural	<i>Maroc</i>	Le taux moyen de BChE chez l'ensemble des sujets est de 4 059,9 \pm 658,3 U/L, il est de 4 114,9 \pm 585,7 U/L chez le sujet masculin, et de 4 008,6 \pm 717,5 U/L chez les personnes de sexe féminin. Cette différence n'est pas significative (p = 0,14).
[145]	40 travailleurs exposés aux pesticides classes des	<i>Maroc</i>	Le taux moyen de BChE était de 3187,97 U/L. Ce taux est non significatif comparé aux valeurs de références.

	pyréthroïdes et organophosphorés			
[146]	110 travailleurs agricoles / 97 témoins	<i>Tunisie</i>		Le taux moyen de BChE était significativement inférieur chez les travailleurs agricoles (7564 ±2200 U/L) que dans le groupe témoin (8947 ± 2863 UI/L) (p<0.001).
[139]	95 travailleurs agricoles / 45 témoins	<i>Tunisie</i>		L'activité moyenne de BChE était significativement diminuée (p<0.001) chez les travailleurs agricoles (3970.09± 1151.40 UI/L) par rapport au groupe témoin (6151.44 ± 1744.75 UI/L).
[26]	110 travailleurs agricoles / 97 témoins	<i>Tunisie</i>		Une diminution significative du BChE (p<0.001) chez le groupe exposé (8880±310 UI/L) par rapport au groupe témoin (9040±340 UI/L). une corrélation négative significative a été trouvée entre l'inhibition moyenne de l'activité du BChE et les années d'exposition (r=-0,251, P=0,02).
[147]	107 travailleurs agricoles/ 42 Témoins	<i>Espagne</i>		Le taux moyen de BChE était de 864.0 ± 211.1UI/L chez le groupe exposé et de 827.9 ± 209.3UI/L chez le groupe témoins, pas de différence significative entre les deux groupes. En revanche il existait une diminution significative de BChE (p<0.05) au moment de l'exposition maximale aux pesticides par rapport au moment de l'exposition minimale aux pesticides.

Partie 2 : Matériels et méthodes

Matériels et méthodes

1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptivo-analytique, dont le recrutement a été fait de manière prospective. L'objectif de cette étude était de décrire et d'établir les associations entre l'exposition fréquente et à long terme aux pesticides et les effets nocifs potentiels sur la santé des travailleurs agricoles, en utilisant des paramètres biochimiques hématologiques et l'activité sériques du cholinestérase comme biomarqueurs d'effet.

A été émis l'hypothèse que l'exposition fréquente et à long terme aux pesticides modifie les réponses biologiques, y compris l'activité sérique du butyrylcholinestérase, les paramètres biochimiques et hématologiques chez les individus exposés.

2. Description de la zone d'étude

S'étendant sur une superficie de 53 789 km², soit 7,6 % du territoire national, et compte 2.676.847 Habitants dont environ 43.75% au niveau rural, la région Souss Massa est formée de 2 préfectures : Agadir Ida Outanane et Inezgane-Ait- Melloul et de 4 provinces : Chtouka Ait Baha, Tiznit, Taroudannt et Tata. Elle est limitée au Nord par la région de Marrakech-Safi, au Sud par la région de Guelmim-Oued Noun, à l'Est par la région de Drâa-Tafilelt et l'Algérie, à l'Ouest par l'Océan Atlantique (*Figure.11*) [148].



Figure 11 : Carte de la région Souss Massa

Dans le domaine agricole, en dépit de son climat sec, la région dispose d'une surface agricole utile de 616 500 hectares, dont 30% sont irrigués. Ces terres sont principalement concentrées dans la plaine du Souss-Massa, où les fruits primeurs et les agrumes sont les principales cultures. La présente étude s'est concentré sur les quatre provinces : Agadir Ida Outanane, Inezgane Ait Melloul , Chtouka Ait Baha et Taroudant, étant donné qu' ils sont caractérisées par une intense activité agricole : 30113 Ha de superficie cultivée de cultures maraîchères et 40395 Ha de cultures agrumicoles [148]. A cet effet, la région enregistre l'utilisation de quantités considérables de produits phytosanitaires comme des engrais et des pesticide tels que: les fongicides (Vinchlozoline, Dichlofluanure, Bupirimate), les insecticides (Endosulfans, Lindane, Tétradifon, Aldrine) [149]. D'après une enquête auprès des vendeurs de produits phytosanitaires, les pesticides fréquemment utilisés par la population étudiée ont été identifiés (*Annexe.2*). La majorité des pesticides utilisés dans les exploitations agricoles étudiées sont classés selon l'OMS comme modérément dangereux (Classe II). Les organophosphates, les néonicotinoïdes et les pyréthriinoïdes étaient les pesticides les plus utilisés.

3. Population cible

Les participants à l'étude sont des agriculteurs et des travailleurs agricoles exposés aux pesticides au niveau de la région Souss Massa et répondant aux critères d'inclusion.

4. Période de l'étude

Le recrutement des participants s'est étalée sur une période de 29 mois, du début de mois de l'Août 2017 jusqu'à la fin du mois de Décembre 2019.

5. Critères d'inclusion

Ont été inclus à la présente étude, les personnes répondant aux critères suivants :

- i) Être âgé de 18 et 60 ans, quel que soit leur sexe ;
- ii) Travailler dans une ferme et /ou être exposé directement aux pesticides durant au moins une année ;
- iii) Avoir accepté de participer dans cette étude, et avoir remis leur consentement écrit et signé.

6. Critères d'exclusion

Les sujet âgés, les enfants, les femmes enceintes, les individus souffrant de maladies métaboliques chroniques, ou de perturbations neurologiques ont été exclus de la population étudiée afin d'éviter toute interférence avec les paramètres biologiques évalués.

7. Sélection de groupe des agriculteurs et travailleurs agricoles et le groupe contrôle

La technique d'échantillonnage a consisté en un échantillonnage exhaustif de tous les sujets qui répondent aux critères ci-dessus. Les participants agriculteurs et travailleurs agricoles exposés aux pesticides ont été recrutés au cours de la période entre le mois d'Août 2017 et la fin du mois d'Août 2019. Cents trente-cinq cas (n=135) ont accepté de participer à notre étude.

Dans cette étude, le terme « travailleurs agricoles » a désigné indifféremment les employés d'élevage, les ouvriers arboricoles, les horticoles ou serristes.

Les sujets témoins inclus dans l'étude répondent aux critères d'inclusions suivants :

- Sans exposition antérieure aux pesticides,
- Sans antécédents médicaux,
- Résidants loin d'une zone agricole de plus de 1Km
- Avoir accepté de participer dans cette étude, et avoir remis leur consentement écrit et signé.

Chaque témoin de même sexe a été apparié à un cas par tranche d'âge de deux ans (± 2 ans). Cet appariement avait pour objectif de diminuer le nombre potentiel de facteurs de confusion.

8. Nombre de sujets

La taille a été déterminée par le calculateur **OpenEpi** [150], pour les paramètres suivants :

- Niveau de confiance bilatéral (1-alpha) : 95
- Puissance (% de chances de détection) : 80
- Rapport des témoins sur les cas : 1
- Proportion hypothétique de témoins avec exposition : 15
- Proportion hypothétique de cas avec exposition : 30[151]
- Rapport de cotes minimum extrême à détecter : 2.42

Selon ces paramètres, la taille minimale requise pour l'échantillon est de 270 participants, répartis en 135 cas et 135 témoins.

9. Recueil des données

Les participants à l'étude étaient informés sur les objectifs et le protocole de l'étude. Après consentement écrit (*Annexe.3*), les données sociodémographiques et cliniques étaient transcrites sur une fiche d'exploitation (*Annexe.4*) anonyme et identifiée par un numéro

d'ordre. Elle comporte : a) des données sociodémographiques (description générale de la population) : age ; sexe ; profession ; lieu de résidence ; niveau d'instruction ; situation familiale ; distance de résidence par rapport à une zone agricole. b) des variables liées à l'exposition professionnelle aux pesticides (e.i la durée de travail dans une ferme, la durée de l'utilisation ou d'exposition aux pesticides, la méthode d'application des pesticides, les mesures de protection utilisées, les troubles ressentis lors de manipulation de produits phytosanitaires, intoxications antérieures aux pesticides, la consommation de l'eau de puits. c) des données liées à la gestion des pesticides (e.i conditions de stockage des pesticides, devenir des emballages des pesticides). L'utilisation de la fiche d'exploitation était identique dans le groupe des cas (les agriculteurs et travailleurs agricoles exposés aux pesticides) et dans le groupe des témoins (non exposés aux pesticides) à l'exception des variables relatives à l'exposition aux pesticides qui n'étaient pas relevées dans le groupe témoin. Une étude pour tester la fiche d'exploitation a été menée pour évaluer la compréhension des items figurant sur la fiche d'exploitation.

Variables d'intérêt

Les variables mesurées sont mentionnées dans le *Tableau.7*.

Tableau 7 : Liste des variables mesurées chez la population étudiée

Variable indépendante	Variables dépendantes	Variables sociodémographiques	Variables sur l'exposition professionnelle aux pesticides
L'exposition aux pesticides	<p><u>Paramètres hématologiques</u> :</p> <p>Globules rouges, Globules blancs, Hématocrite, Hémoglobine, Plaquettes, Constantes érythrocytaires.</p> <p><u>Paramètres biochimiques</u> :</p> <p>Urée, créatinine, ASAT, ALAT, Butyrylcholinestérase.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Age, sexe ; lieu de naissance ; • Lieu de résidence ; • Niveau d'instruction • Situation familiale ; • Situation professionnelle ; • Distance de résidence par rapport à une zone agricole traitée par les pesticides ; • Consommation d'eau de puits 	<ul style="list-style-type: none"> • Durée de travail dans une ferme ; • Durée d'exposition aux pesticides ; • Equipements de protection utilisée ; • Méthode d'application des pesticides ; • Fréquence d'application des pesticides ; • Troubles ressentis lors de manipulation de produits phytosanitaires ; • Intoxication antérieure aux pesticides ; • Formation vis-à-vis de l'utilisation des pesticides • Condition de stockage des pesticides ; • Devenir de l'emballage;

L'âge (facteur d'appariement) a été divisé en quatre modalités (18 à 30 ans, 31 à 40 ans, 41 à 50 ans, 51 à 60ans). La durée de travail dans une ferme et de l'utilisation des pesticides, sont catégorisées en quatre modalités (1 à 10 ans, 11 à 20 ans, 21 à 30 ans, >30 ans). Le niveau d'étude a été organisé en quatre modalités : Aucun, primaire, secondaire, et universitaire. La distance entre le milieu de résidence et une zone agricole est répartis en quatre catégories ([1m-50m] ;] 50-100m] ;] 100m-1 km] ;] 1km-10km]) [152, 153].

Les conditions de stockage des pesticides ont été relevées aussi lors de l'entretien. Elles sont réparties selon trois catégories : stockage dans un abri à accès libre, stockage dans un magasin sans ventilation, stockage dans un magasin ventilé. La fiche d'exploitation comportait également des questions sur les équipements de protection individuelles. Ils sont désignés conformément aux lignes directrices de l'OMS (e.i gants, masque, combinaison). La technique d'application des pesticides est catégorisée en trois types : sac à dos avec pulvérisateur, pulvérisateur à tracteur à soufflant, pulvérisateur à main. En rapport avec la gestion des emballages vides, le devenir des emballages de pesticides a été classé en trois formes : l'incinération, l'enfouissement, laissé sur place.

10. Prélèvements sanguins et préparation des échantillons

Après au moins 12 heures de jeûne, les échantillons de sang sont collectés par ponction de la veine du pli du coude, entre 08.00 h et 10.00 h du matin. Le sang prélevé est récupéré dans des tubes à EDTA (paramètres hématologique) et des tubes secs numérotés et étiquetés.

Après prélèvement, les échantillons sont immédiatement conservés dans une glacière puis transportés au laboratoire pour qu'ils soient traités dans les deux heures. Les tubes secs sont ensuite centrifugés à 805×g pendant 15 minutes. Le sérum obtenu est dédié aux dosages des paramètres biochimiques et enzymatiques et peut être conservé à -20°C pour analyse ultérieure.

10.1. Analyse des paramètres hématologiques

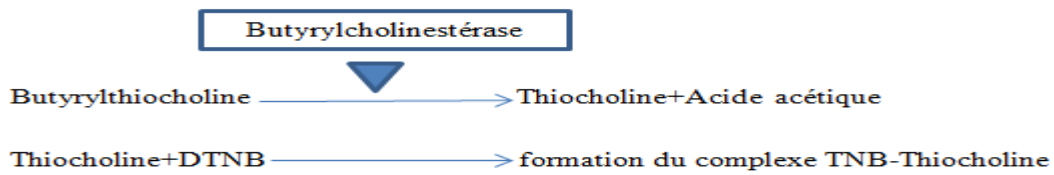
La numération de la formule sanguine (NFS) est réalisée par le chercheur dans un laboratoire d'analyses médicales, à l'aide d'un compteur automate (ABX MICROS 60), sur un échantillon de sang prélevé sur un tube contenant l'EDTA comme anticoagulant.

10.2. Analyse des paramètres biochimiques et enzymatiques

a) Dosage de l'activité de la butyrylcholinestérase

Le dosage de l'activité BChE est réalisé par le chercheur par la méthode spectrophotométrique d'Ellman et al. (1961) [154]. La butyrylthiocholine peut servir de substrat pour le dosage de butyrylcholinestérase plasmatique. La butyrylthiocholine se subdivise en acétate et en thiocholine. Le groupement thiol de la thiocholine réduit le DTNB (dithiodinitrobenzène) en TNB (thionitrobenzène), composé jaune qui possède une absorbance maximale à 412-415 nm.

L'augmentation de la coloration dans le temps indique la formation de thiocholine qui est le reflet de l'activité de l'enzyme, selon la réaction suivante :



La variation de l'activité du BChE est utilisée pour décrire l'exposition aux pesticides (exprimée en % de diminution de l'activité). Il a été calculé en divisant l'activité moyenne de BChE chez les agriculteurs et les travailleurs agricoles par rapport à l'activité moyenne chez le groupe témoin. Les valeurs résultantes ont été soustraites de l'unité et multipliées par 100 pour donner le pourcentage d'inhibition de BChE[155].

$$\text{Taux d'inhibition de BChE} = 1 - \frac{\text{l'activité moyenne de BChE chez les agriculteurs et travailleurs agricoles} \times 100}{\text{L'activité moyenne de de BChE chez le groupe témoin}}$$

b) Détermination de l'activité enzymatique des transaminases

L'enzyme transaminase catalyse le transfert du groupe amine de l'aspartate (pour ASAT) ou de l'alanine (pour ALAT) vers l'oxaloglutarate avec formation de glutamate et d'oxaloacétate (pour ASAT) ou du pyruvate (pour ALAT). Les mesures sont effectuées à l'aide de réactions couplées pour permettre l'utilisation du coenzyme NADH/H⁺ dont on mesure la diminution d'absorbance. Ainsi, l'oxaloacétate est réduit en malate ou le pyruvate en lactate grâce à des déshydrogénases (MDH ou LDH) couplées à NADH/H⁺. La vitesse d'oxydation du NADH est proportionnelle à l'activité enzymatique des transaminases. Elle est déterminée par mesure de la diminution de l'absorbance à 340 nm.

c) Détermination des teneurs en urée

L'urée plasmatique est dosée par méthode colorimétrique et enzymatique. La réaction consiste en une réaction enzymatique couplée à une réaction colorée. L'uréase hydrolyse l'urée en produisant de l'ammonium (NH₄⁺). Les ions ammonium réagissent en milieu alcalin avec du salicylate et de l'hypochlorite pour former un indophénol coloré en bleu. La coloration est catalysée par le nitroprusiate, et la lecture se fait à 600 nm.

d) Détermination des teneurs en créatinine

La créatinine est dosée par méthode cinétique dans le plasma humain. Le dosage se fait par une réaction colorimétrique (Méthode de Jaffé) utilisant l'acide picrique en milieu alcalin dont la cinétique de développement de la coloration est mesurée à 490 nm.

11. Analyse statistique

11.1. Analyse descriptive des données

L'analyse descriptive des cas et des témoins a été réalisée sur les paramètres suivants : caractéristiques sociodémographiques, les variables liées à l'exposition professionnelle aux pesticides, et les résultats des analyses biologiques des paramètres hématologiques et biochimiques. Une comparaison entre les cas et les témoins a été réalisée par rapport aux variables sociodémographiques et les résultats des analyses biologiques.

L'étude a réalisé également la distribution du taux de l'activité enzymatique de la BChE chez le groupe des cas, en fonction des variables sociodémographiques, l'exposition professionnelle et les résultats de l'analyse des enzymes hépatiques.

Dans le but de répartir les individus dans un certain nombre de classes plus homogènes, l'algorithme des nuées dynamiques (k-means) a été utilisé pour réaliser la technique de clustering. Comparé aux témoins, cette méthode a permis d'identifier deux clusters, le premier cluster avec une diminution de 11.5% du taux moyen de BChE (faible inhibition), et le deuxième cluster avec une diminution de 45% BChE (forte inhibition).

Les données ont été encodées et analysées à l'aide de logiciel **IBM SPSS** version 13. 0. Et le logiciel de biostatistiques en ligne « pvalue.io ». Des comparaisons entre les groupes ont été effectuées sur des nombres en pourcentage, à l'aide de tests Student (T) et de test Chi carré. Le test du Khi-deux a été utilisé pour rechercher la dépendance entre les variables catégorielles pour un effectif de plus de 5 et le test de Fisher pour un effectif de moins de 5. Le test Student a été utilisé pour les variables continues pour un effectif plus de 30, et le test de Mann-Whitney pour un effectif moins de 30. Pour comparer plus de deux groupes, les tests de Kruskal-Wallis et Anova ont été appliqués.

Le choix du test adéquat a été basé sur la distribution de la variable continue (paramétrique ou non paramétrique) et ceci à la suite de la réalisation du test de Kolmogorov-Smirnov permettant d'évaluer la normalité de distributions de la variable.

En raison de l'inégalité de la taille de l'échantillon, la prémisse d'égalité des variances a été vérifiée systématiquement. Si le test est significatif (variances inégales), le test Welsch a

été utilisé. Les différences sont considérées significatives à $p < 0,05$ et hautement significatives à $p < 0,01$.

Le coefficient de corrélation de Pearson (r) ou de Spearman (r_s , basé sur les rangs, pour des données avec distribution non normale), a été utilisé pour quantifier la force de l'association linéaire entre deux variables continues :

		Si r ou $r_s < 0,3$	Si $0,3 \leq r$ ou $r_s < 0,7$	Si r ou $r_s \geq 0,7$
Interprétation du coefficient de corrélation		corrélation faible	corrélation modérée	corrélation forte

11.2. Identification des facteurs liés à la diminution de la BChE dans les clusters

a) La régression logistique

L'analyse de la régression logistique permet de déterminer les relations entre une variable dépendante et une seule (régression logistique simple) ou plusieurs variables prises en compte simultanément (régression logistique multiple), tout en tenant compte des facteurs de confusion. L'analyse des facteurs associés à la diminution de BChE a été réalisée à l'aide d'un modèle de régression logistique conditionnelle dont la variable à expliquer était la diminution du taux de BChE. Elle permet d'estimer l'odds ratio (rapport de cotes) qui mesure la dépendance entre deux variables. La réalisation de ce modèle dans cette étude a passé par les étapes suivantes : i) choisir les variables indépendantes, ii) explorer les données et vérifier les associations (analyse de la distribution des variables), iii) réaliser les analyses univariée, et multivariée.

b) Analyse univariée

L'analyse univariée a servi à l'étude des relations binaires entre deux variables, sans ajustement sur les facteurs de confusion. L'Odds ratio (OR) a été utilisé pour mesurer la force d'association entre eux. L'interprétation de l'OR se fait par rapport à la valeur 1. Si l'OR est supérieur à 1, c'est-à-dire que le risque d'observer un évènement ($Y_i = 1$) est plus important en présence de la caractéristique x_i ($x_i = 1$) qu'en son absence ($x_i = 0$) (considéré comme un facteur de risque lorsque $p < 0,05$ et intervalle de confiance (IC) de 95%), alors qu'un Odds-ratio significativement inférieur de 1 signifie que le facteur est un facteur de protection de la maladie.

En cas d'odds ratio égale à 1, il n'y a pas d'association entre la variable d'intérêt Y_i et la variable testée x_i . Cette étape permet aussi de choisir les variables que l'on va introduire dans le modèle logistique.

c) Analyse multivariée

Pour élucider la relation entre plusieurs variables en même temps et dans le but d'éliminer les facteurs de confusion, nous avons procédé à une analyse multivariée par régression logistique conditionnelle, qui permet d'estimer les différents Odds-ratio ajustés avec leurs intervalles de confiance. Les variables insérées dans le modèle pour composer le prédicteur, ont été choisies en fonction de leur pertinence clinique, de leur liaison statistique à la variable dépendante au seuil de 20 % lors de l'analyse univariée (p-valeur du test de Wald).

d) Stratégie de modélisation

L'objectif de cette analyse est d'obtenir, à partir de l'ensemble de variables, un modèle final qui retient toutes les variables explicatives qui semblent significatives dans l'explication de la variable dépendante.

La méthode de régression utilisée est celle en pas à pas descendante qui consiste à inclure progressivement les variables explicatives à un modèle minimaliste en laissant de côté celles qui n'apportent pas suffisamment d'information au modèle.

Le modèle logistique à estimer est le suivant :

$$\mathbf{Log (P (Inhibition de 45\% de BChE = 1|X)) = \alpha_0 + \sum \beta_i X_i + \epsilon.}$$

α_0 : Coefficient de l'intercepte du modèle logistique.

X_i : caractérisent les différentes variables explicatives de l'inhibition de BChE.

β_i : sont les coefficients de régression.

ϵ : l'erreur du modèle.

e) Critère de sélection du modèle

A la fin, on a retenu le modèle en éliminant toutes les variables qui ne sont pas significatives au seuil de significativité de 5%. Afin de comparer la qualité des différents modèles, le critère Akaike a été utilisé. Il s'agit d'un critère d'ajustement du modèle basé sur la vraisemblance et tenant compte du nombre de paramètres estimés, ainsi le plus petit coefficient d'Akaike correspondra au meilleur des modèles.

Pour examiner le récapitulatif du modèle et s'assurer de la force d'association du modèle, le R^2 de Nagelkerk a été exploité. C'est un coefficient compris entre 0 et 1 qui mesure le bon ajustement du modèle. Ils représentent une estimation de la variance expliquée par le modèle. Plus leur valeur est élevée, plus la probabilité prédite par le modèle s'approche de la valeur observée.

12. Considérations éthiques

Cette étude est approuvée par le Comité d'éthique pour la recherche biomédicale (CERB) de l'Université Mohamed V - Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat. L'avis favorable de ce comité a été enregistré sous le n ° 60/18 (*Annexe.5*). Tous les participants ont adhéré volontairement à cette étude après un consentement éclairé par une information adaptée. Le document écrit et signé du consentement en est l'attestation.

Partie 3 : Résultats et discussion

Résultats :

1. Analyse descriptive des données du questionnaire

1.1. Caractéristiques sociodémographiques du groupe des cas:

1.1.1. Répartition selon l'âge

L'âge moyen du groupe exposé aux pesticides, au moment de la réalisation de cette étude, était de 42.41 ± 10.63 ans. Les extrêmes d'âge des cas oscillaient de 18 à 60 ans. Dans cette étude 31.11% (n=42) des cas étaient âgés de 31 à 40 ans. Les sujets âgés entre 41 et 50 ans représentaient 29.63 % (n= 40) du groupe. Seulement 6,7 % (n=19) étaient âgés de moins de 30 ans (*Figure.12*).

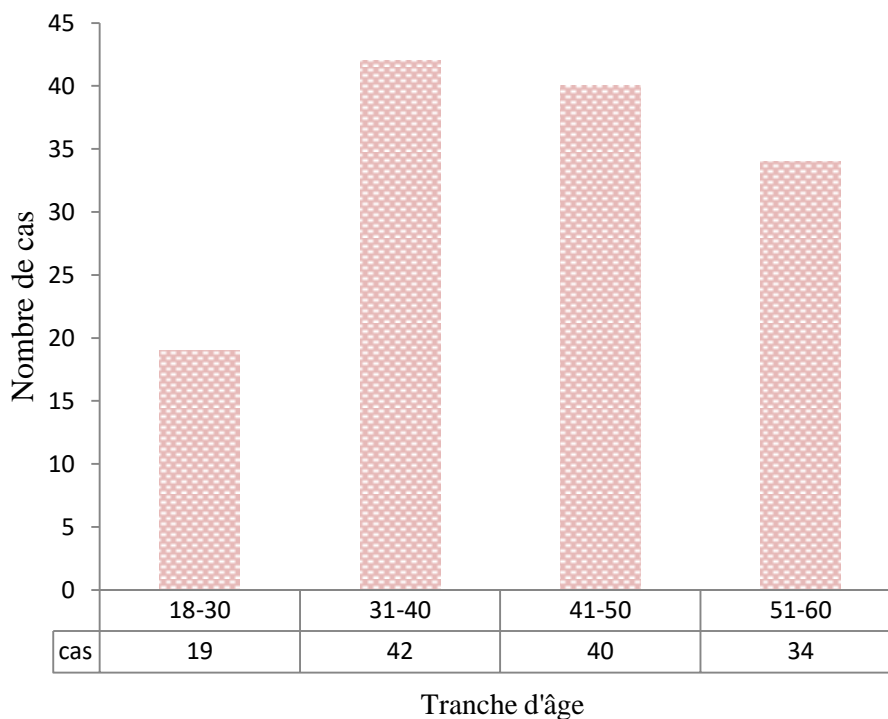


Figure 12 : Répartition du groupe exposé aux pesticides par tranche d'âge.

1.1.2. Répartition selon le genre :

Cent trente-cinq cas (n= 135) ont été recrutés dans l'étude dont 70% (n=95) étaient de sexe masculin et 30% (n= 40) de sexe féminin. Le sex-ratio H/F calculée était de 2.37 (*Figure.13*).

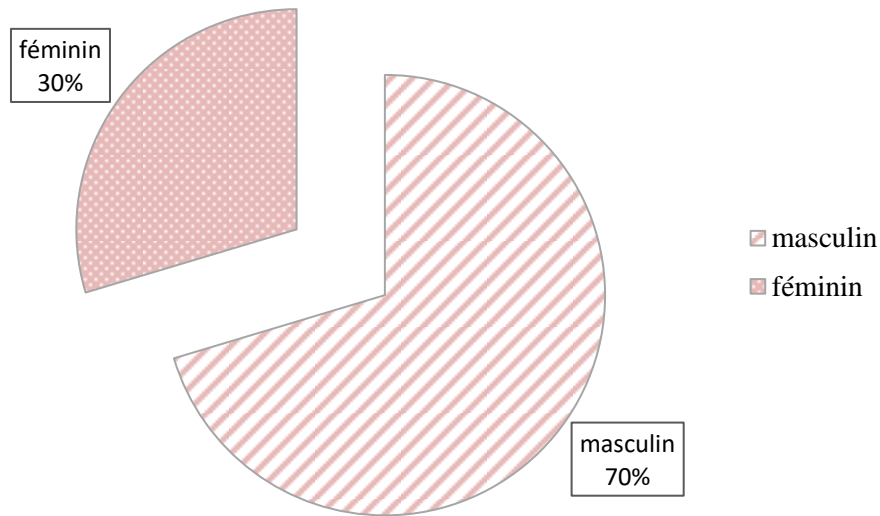


Figure 13 : Répartition des cas selon le genre.

1.1.3. Répartition des cas selon le lieu de résidence :

La distribution des cas selon le lieu de résidence a montré que la majorité de nos sujet cas, 90% (n = 121), résidaient en milieu rurale, et seulement 10 % (n=14) étaient issus d'un milieu urbain (*Figure.14*).

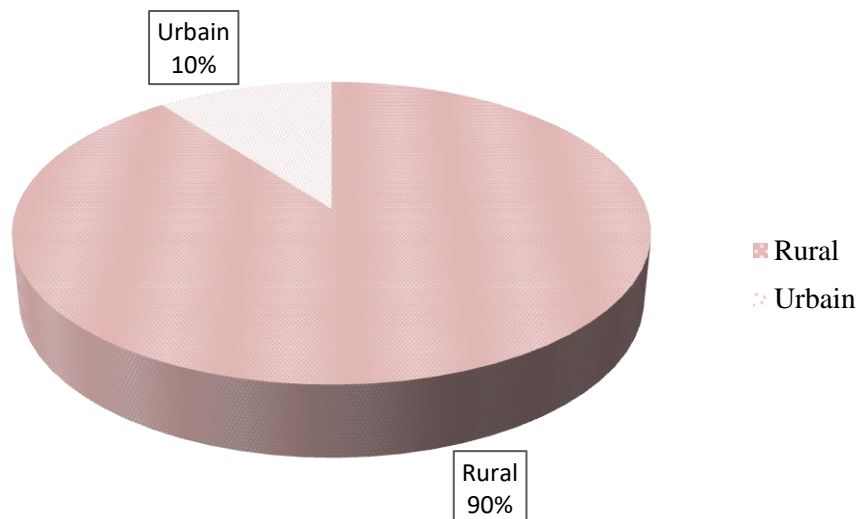


Figure 14 : Répartition des cas selon le lieu de résidence.

1.1.4. Répartition selon le niveau d'instruction :

En ce qui concerne le niveau d'études, les résultats montrent que 44% du groupe des cas n'ont aucun niveau d'instruction, 43% ont un niveau de scolarisation primaire, 12% ne dépassant pas le niveau secondaire, alors que la proportion de ceux ayant atteint le niveau universitaire était de 0.8% (une seule personne) (*Figure.15*).

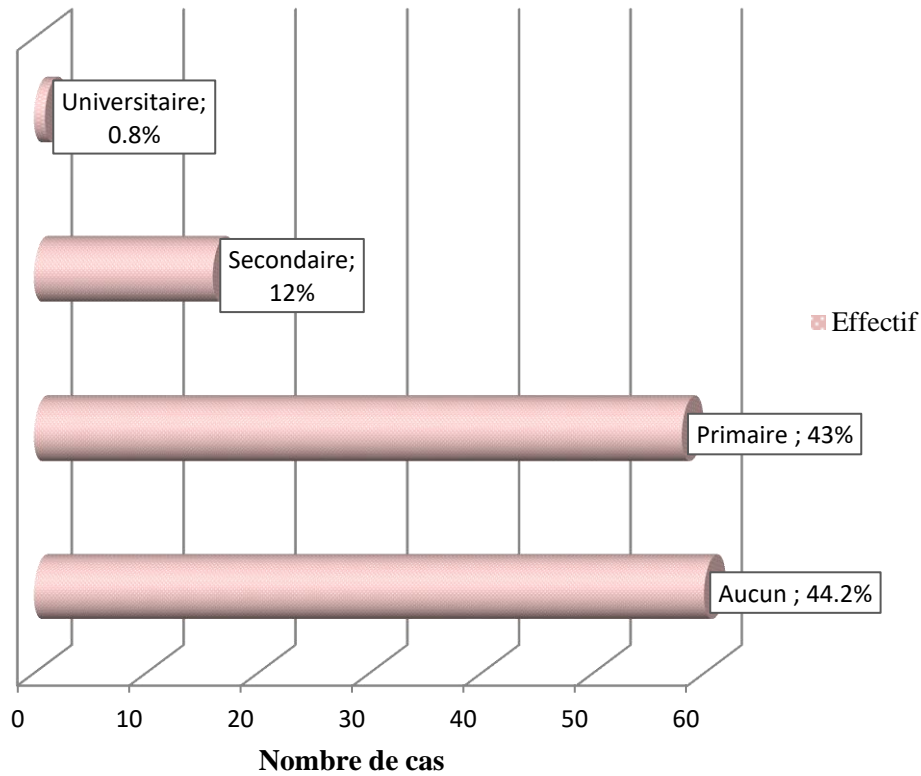


Figure 15 : Répartition des cas selon le niveau d'instruction

1.1.5. Répartition selon le statut matrimonial :

La proportion des cas mariés, au moment de l'enquête, s'élevait à 91%. Les célibataires représentaient 9% (*Figure.16*).

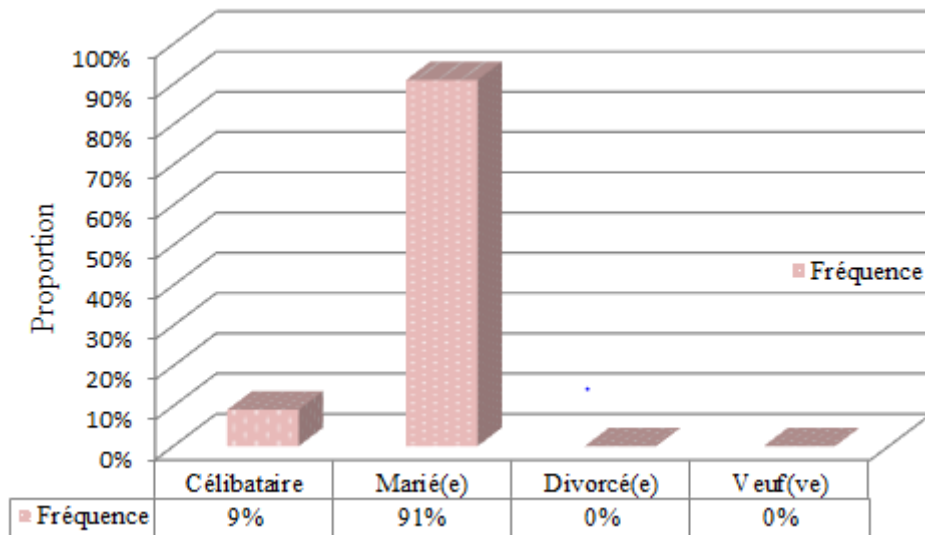


Figure 16 : Répartition des cas selon le statut matrimonial

1.1.6. Répartition selon la profession :

L'analyse de la répartition de l'effectif des cas en fonction de la profession montrait que 73% des participants à l'étude étaient des travailleurs agricoles et 27 % étaient des agriculteurs (Figure.17).

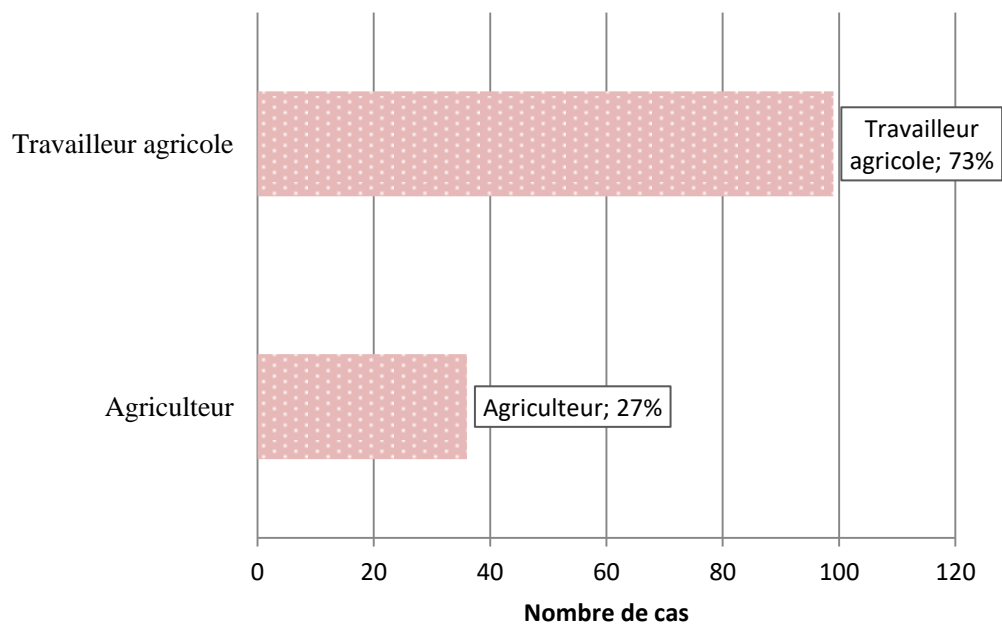


Figure 17 : Répartition des cas selon l'occupation professionnelle.

1.2. Exposition professionnelle aux pesticides

1.2.1. Répartition des cas selon la durée de travail dans une ferme

Les agriculteurs et travailleurs agricoles recrutés dans cette étude avaient une durée moyenne de travail dans une ferme de 11.25 ± 10.1 ans. Ils ont été divisés en quatre groupes en fonction de la durée totale de travail dans une ferme. Le pourcentage le plus élevé des cas présentait une durée de travail entre 1 à 10 ans (55.6 %), suivis de ceux ayant travaillé pendant une durée entre 11 et 20 ans (28.1%). Treize cas (9.6%) ont cumulé une durée de travail dépassant trente ans (*Figure.18*).

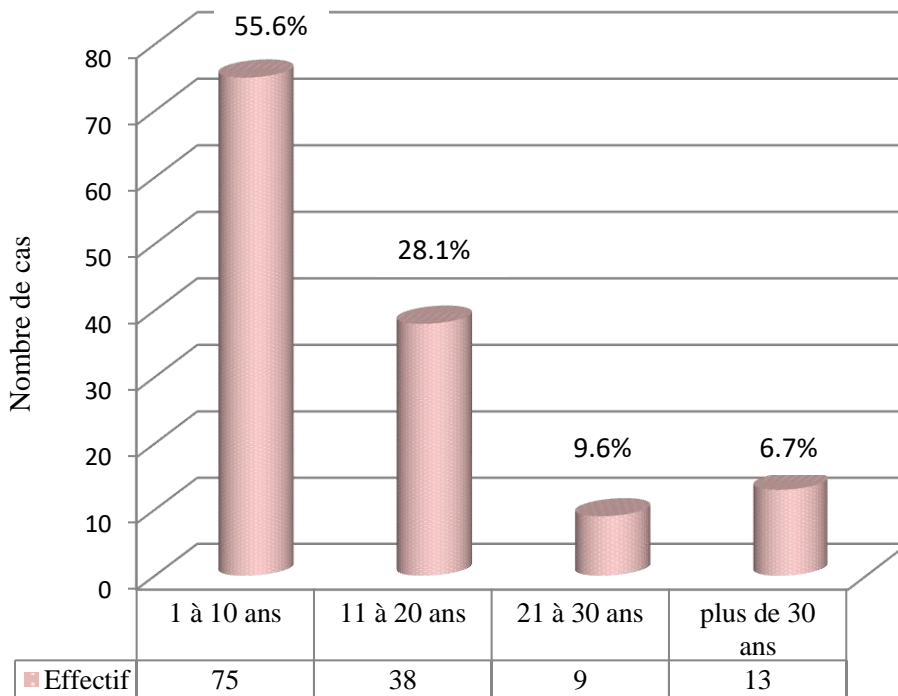


Figure 18 : Répartition des cas selon la durée de travail dans une ferme.

1.2.2. Répartition des cas selon le type de la culture pratiqué

Plus de la moitié des cas (55%) étaient spécialisés dans la culture des légumes et fruits. L'horticulture était pratiquée par 33% des cas. La culture de type céréalière représentait (4%), alors que l'association de la culture des céréales, la culture des légumes avec les activités de l'élevage étaient presque au même niveau. La proportion des participants pratiquant ces activités était de 4% (*Figure.19*).

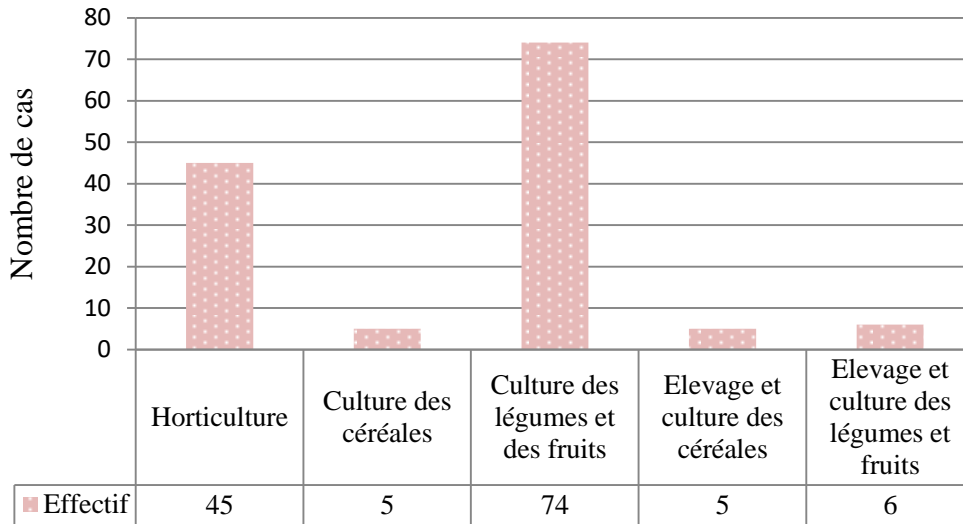


Figure 19 : Répartition des cas selon le type de culture pratiqué

1.2.3. Répartition selon la durée de l'utilisation des pesticides

L'étude a révélé que les participants comprenaient de nouveaux et anciens utilisateurs de pesticides. Cent cinq des cas (77.77%) avaient une courte expérience d'utilisation des pesticides ne dépassant pas dix ans. Tandis que 7.4% des cas utilisaient les pesticides pendant une durée qui dépassaient trente ans (Figure.20).

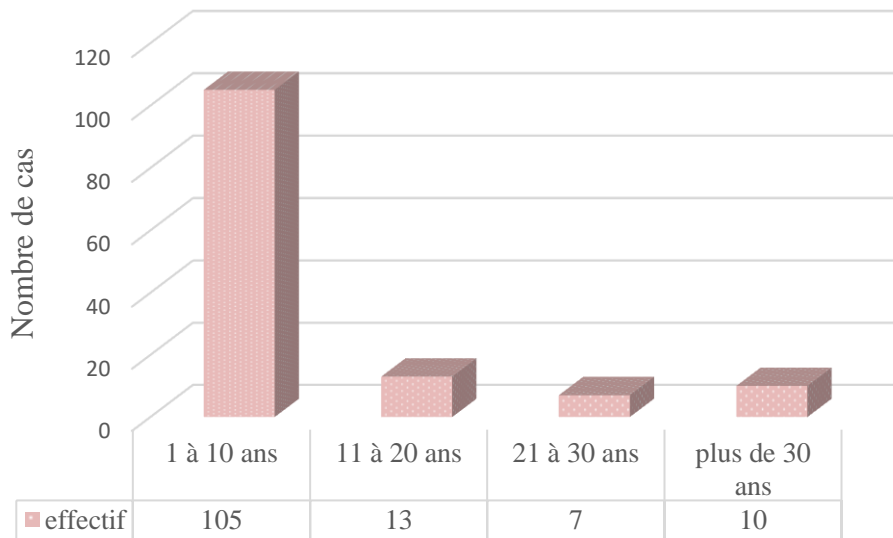


Figure 20 : Répartition des cas selon la durée de l'utilisation des pesticides

1.2.4. Répartition selon la fréquence d'application des pesticides

D'après la figure 21, 20.7% des cas avaient adopté une fréquence journalière de traitement des cultures par les pesticides, tandis que 47% des cas appliquaient les pesticides une fois à quatre fois par semaine. D'autres avaient déclaré une fréquence d'application de ces produits d'une fois par mois ou par semestre avec une proportion respective de 14.8% et 17%, respectivement.

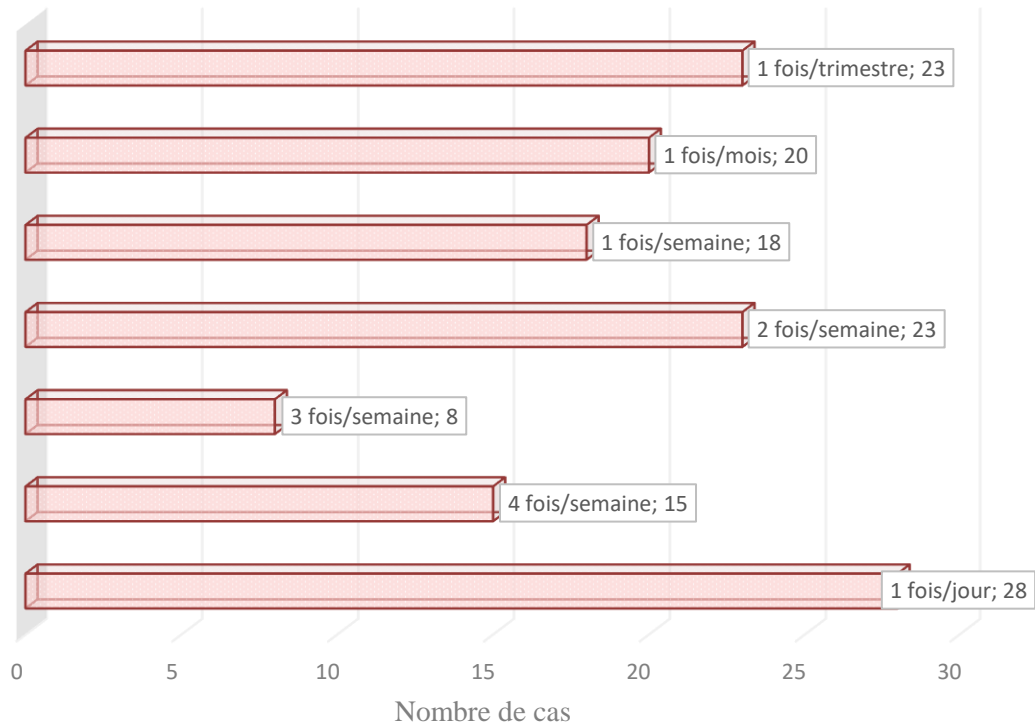


Figure 21 : Répartition des cas selon la fréquence d'application des pesticides

1.2.5. Répartition selon la technique d'application des pesticides

En ce qui concerne les techniques utilisées pour l'application des pesticides, le pulvérisateur à sac à dos est le moyen le plus utilisé par les agriculteurs et les travailleurs agricoles (55%), alors que 33% appliquaient les préparations de pesticides par des tracteurs à pulvérisateur avec soufflante et 12% par d'autres techniques traditionnelles (pulvérisateur à main) (Figure.22).

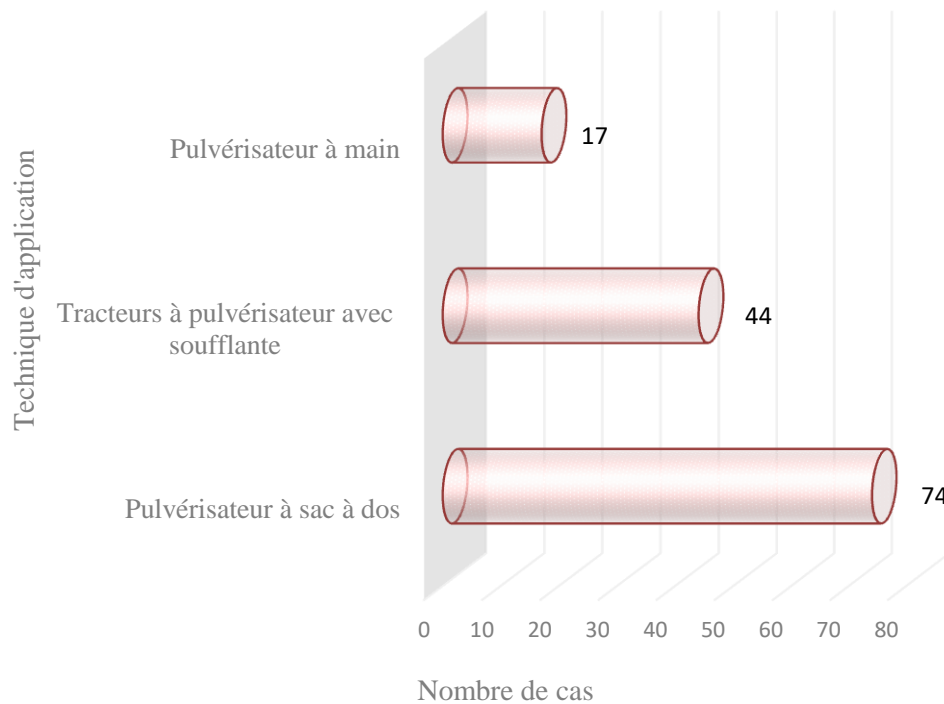


Figure 22 : Répartition des cas selon la technique d'application des pesticides

1.2.6. Répartition selon l'utilisation des équipements de protection :

Selon cette étude, quatre-vingt participants (59 %) avaient déclaré l'utilisation des équipements de protection individuelle (EPI) lors du traitement des cultures par les pesticides, tandis que 41% des cas ont appliqué les pesticides sans utilisation de ces équipements (Tableau.8).

Tableau 8 : Répartition des cas selon l'utilisation des équipements de protection

	Effectif	
	Oui	Non
Utilisation des équipements de protection	80	55
Total	135	

1.2.7. Type des équipements de protection utilisés

Parmi les 80 cas qui ont affirmé l'utilisation des EPI, seulement neuf personnes les utilisaient d'une manière correcte (combinaison, masque et gants). Tandis que trente-quatre cas faisaient usage seulement des gants. Le port des gants combinés au masque a été déclaré dans 44% des cas (n=32). Cinq participants portaient uniquement le masque (n=2) ou la

combinaison (n=3) lors de l'application des produits phytosanitaires (Figure.23). Les gants n'ont été utilisés que par 51% des cas.

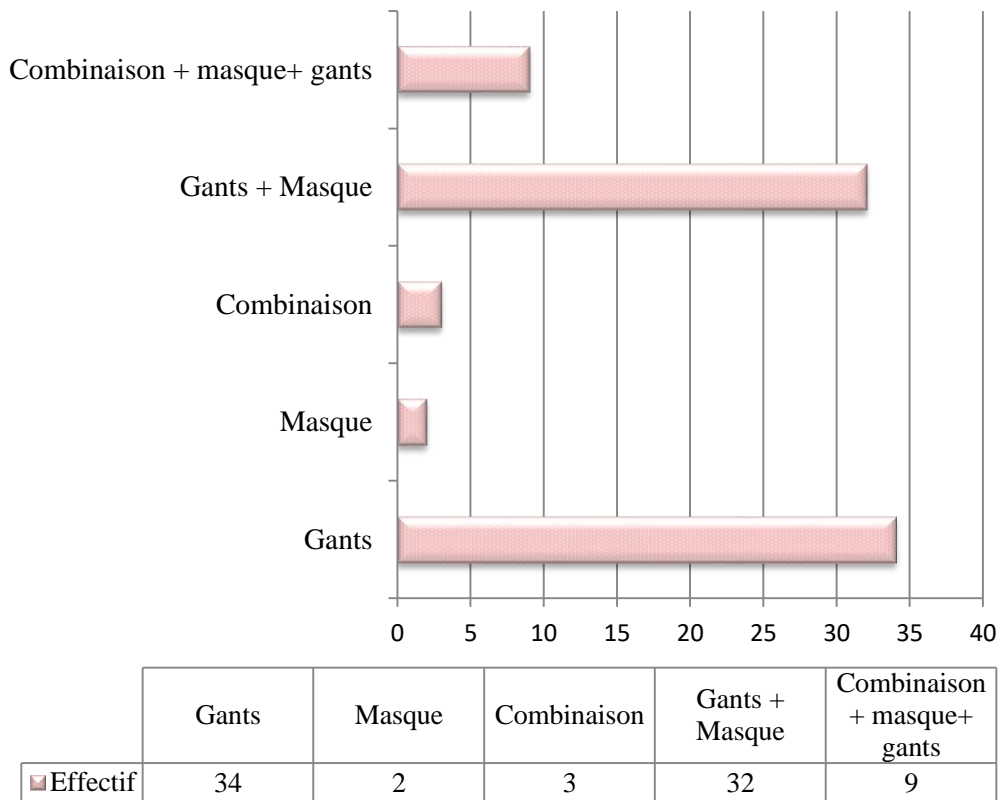


Figure 23 : Type des équipements de protection utilisés

1.2.8. Formation spécifique à l'emploi des pesticides

Selon le tableau ci-dessous, seulement 28% (n=38) des cas ont reçu une formation à l'application des pesticides.

Tableau 9 : Répartition des cas selon l'état de la formation à la manipulation des pesticides

Formation spécifique à l'emploi des pesticides	Effectif	
	Oui	Non
	38	97
Total	135	

1.3. Toxicité des pesticides :

1.3.1. Répartition des cas selon les antécédents d'intoxication aux pesticides

D'après le tableau ci-dessous, 10% (n=13) des cas rapportaient un antécédent de survenue d'un accident d'intoxication aux pesticides.

Tableau 10 : Répartition des cas selon les antécédents d'intoxication aux pesticides.

Accidents d'intoxication par les pesticides	Effectif	
	Oui	Non
	13	122
Total	135	

1.3.2. Les effets secondaires suite à l'utilisation des pesticides :

Parmi les 135 des cas interrogés, 45 (33.33%) ont déclaré avoir eu des symptômes indésirables après l'utilisation de pesticides. Ils ont mentionné plus d'un symptôme de toxicité. Les principaux symptômes signalés étaient la fatigue (33 cas), les maux de tête (26 cas) et les rougeurs et les picotements des yeux (23 cas) (*Figure.24*).

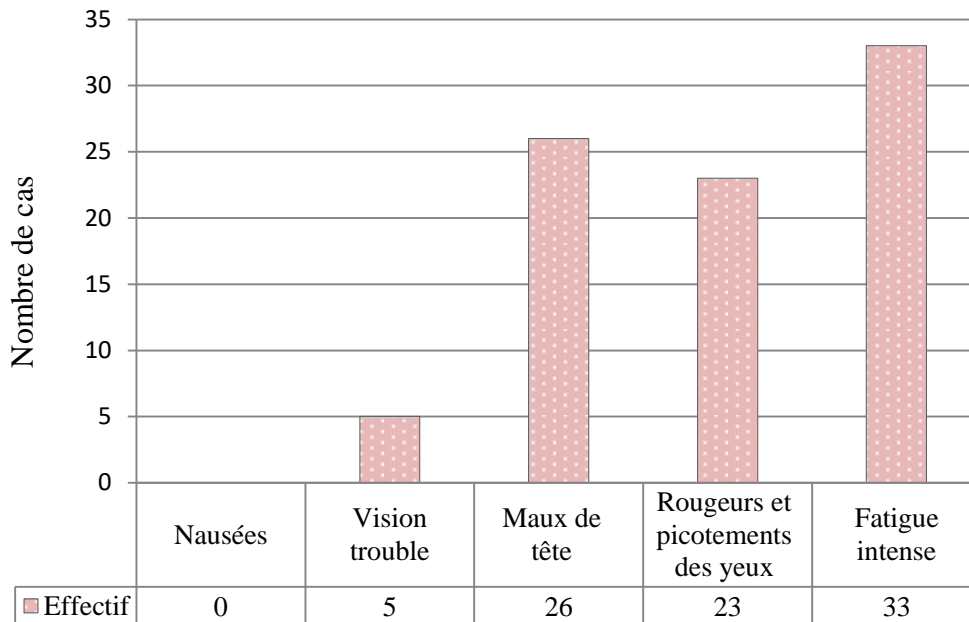


Figure 24 : Fréquence des effets indésirables ressentis chez les cas.

1.4. Gestion des pesticides

1.4.1. Procédures d'élimination des emballages vides

Selon cette étude, le recours à l'incinération des emballages est l'usage le plus fréquent chez 63% des cas, avec cependant une proportion de 30 % des cas qui se débarrassent des contenants vides dans la nature (laisser sur place).

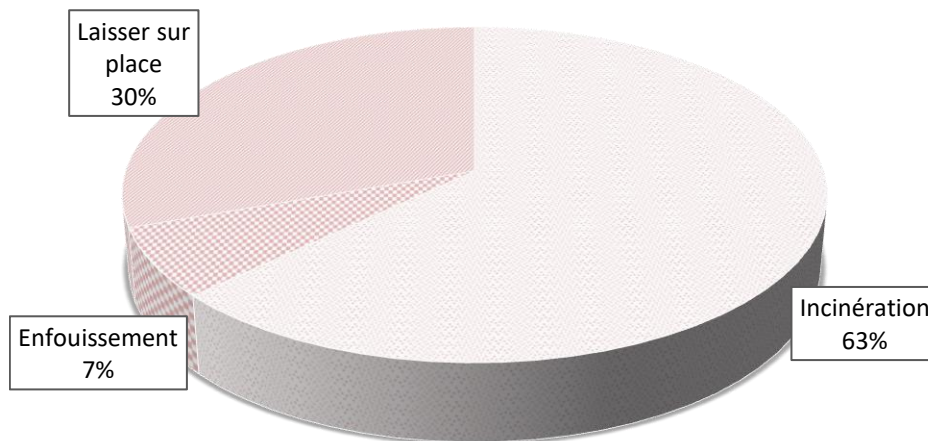


Figure 25 : Répartition des cas en fonction de procédures d'élimination des emballages.

1.4.2. Lieu de stockage des pesticides :

Les résultats indiquent que seulement 36% des agriculteurs gardaient les pesticides dans un magasin de stockage ventilé, et 22% dans un magasin sans ventilation. Cependant 42% des agriculteurs stockaient des produits phytosanitaires dans un endroit abrité à accès libre (Figure 26).

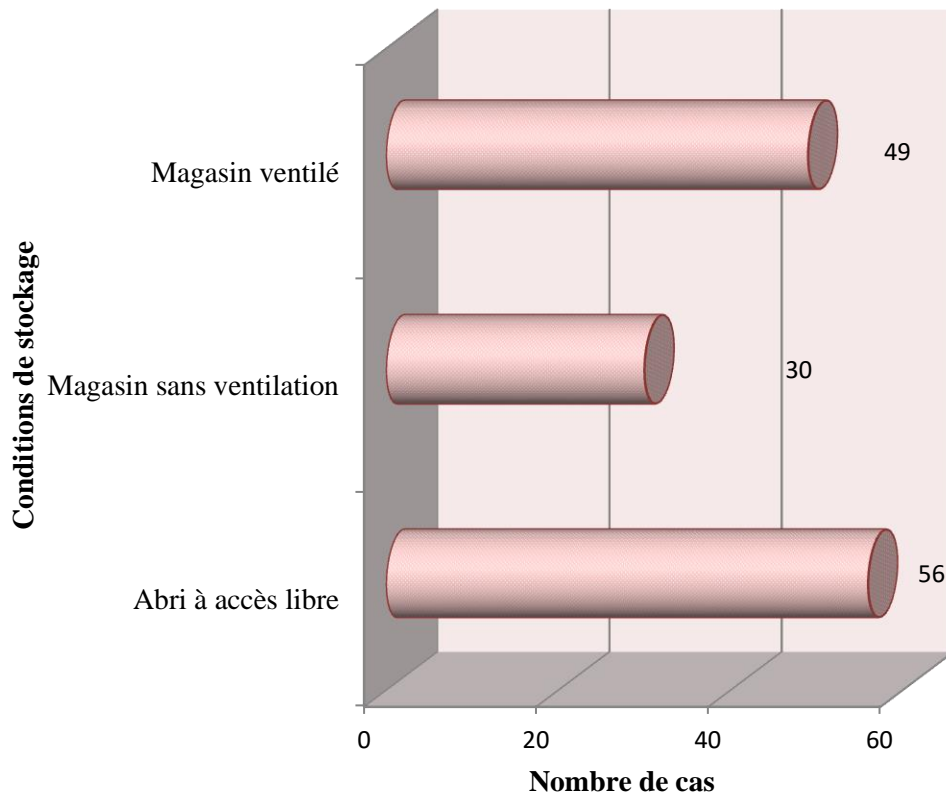


Figure 26 : Répartition des cas en fonction des conditions de stockage des pesticides

2. Analyses biochimiques et enzymatiques des prélèvements sanguins chez les cas :

L'étude des paramètres sériques biochimiques chez les cas a permis d'observer que les valeurs moyennes de l'urée et de la créatinine sont respectivement de $0,34 \pm 0,12$ g/l et de $10,4 \pm 6,07$ mg/l. Au regard de l'activité enzymatique sérique, les valeurs moyennes observées avec les transaminases indiquent des valeurs de $26,22 \pm 11,6$ UI/L pour l'ASAT et $25,63 \pm 13,47$ UI/L pour l'ALAT. Les résultats ont montré également un taux de butyrylcholinestérase (BChE) qui variait entre les individus et qui fluctuait entre 1254 UI/L et 11521 UI/L, avec un taux moyen de BChE de $7554,52 \pm 2107$ UI/L (Tableau.11).

Tableau 11 : Résultats des analyses biochimiques et enzymatiques des prélèvements sanguins des cas.

Paramètre	Groupe des cas	Valeur normal
BChE (UI/l)	7554.52±2107	4850-12000
Urée sanguin (g/l)	0.34±0.12	0.15-0.50
Créatinine sanguine (mg/l)	10.4±6.07	4-14
ASAT (UI/l)	26.22±11.6	0-45
ALAT (UI/l)	25.63±13.47	0-45

ASAT : Aspartate aminotransférase, **ALAT** : Alanine aminotransférase, **BChE** : Butyrylcholinestérase

2.1. Distribution de butyrylcholinestérase en fonction du genre

La comparaison des hommes et des femmes faisait ressortir une moyenne de BChE de 7465 ±2256 UI/L du côté masculin et de 7767±1708 UI/L du côté féminin (Figure.27). La moyenne de BChE (UI/L) n'est pas statistiquement différente suivant le sexe (p = 0.4, test de Welch).

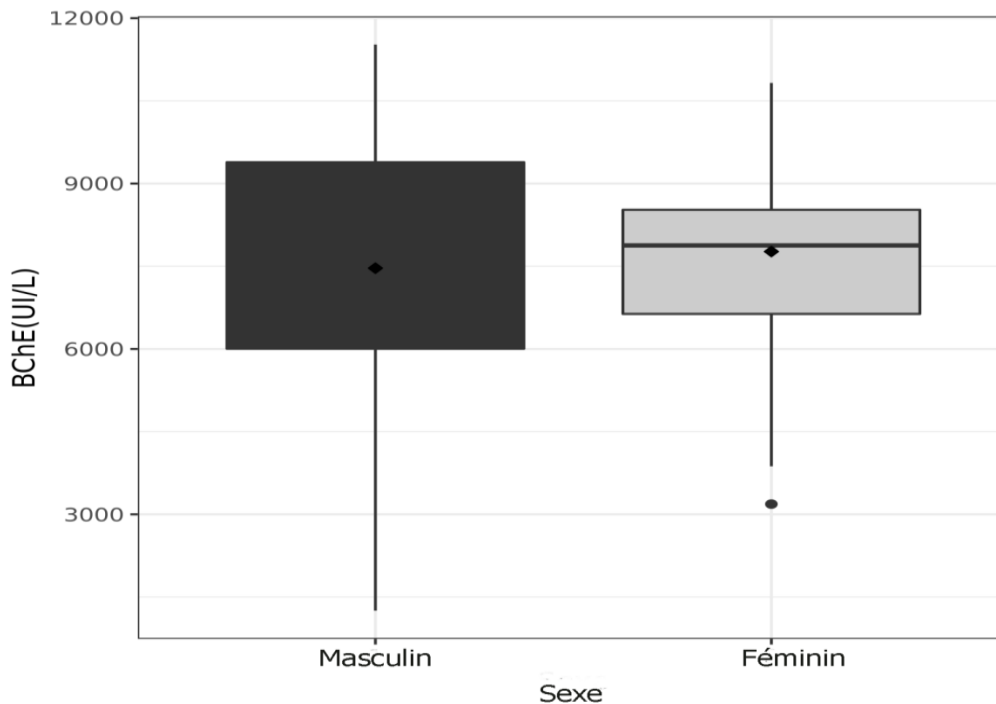


Figure 27 : Distribution du taux de butyrylcholinestérase en fonction du genre

2.2. Distribution de butyrylcholinestérase en fonction de l'âge

Ce graphique a montré un taux de BChE (UI/L) moyen de 7421 ± 2188 UI/L pour la tranche d'âge 18-30 ans. La tranche d'âge de 51 ans à 60 ans a la valeur la plus basse de BChE (7021 ± 2310 UI/L) comparativement aux tranches d'âge de 31-40 ans (7944 ± 1780 UI/L) et de 41-50 ans (7663 ± 2183 UI/L). Cette différence de valeurs n'est pas statistiquement différente suivant l'âge ($p = 0.3$, test de Kruskal-Wallis) (Figure.28).

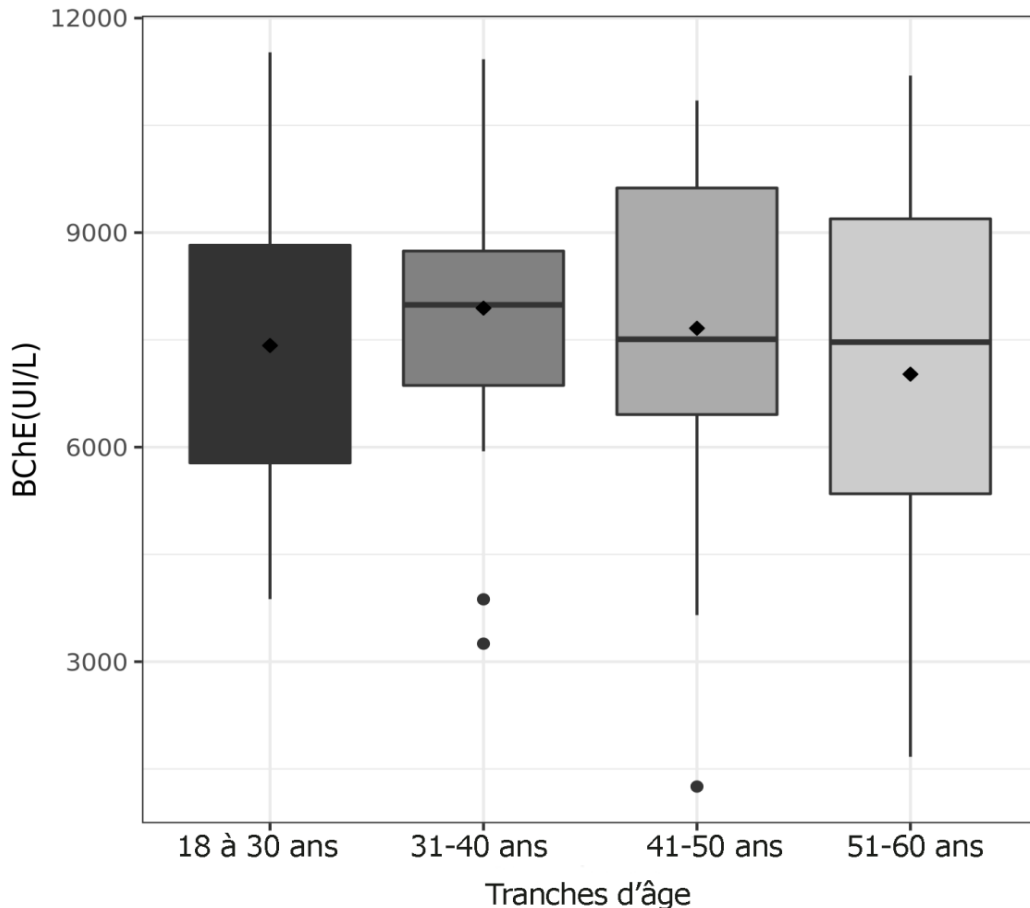


Figure 28 : Distribution du taux de butyrylcholinestérase par tranche âge

2.3. Butyrylcholinestérase et le niveau d'instruction des cas

Les résultats montrent que le taux moyen de de BChE est de 7336 ± 2220 UI/L chez les personnes qui n'ont aucun niveau d'instruction. Il est de 7805 ± 1997 UI/L et 7386 ± 2132 UI/L chez les personnes ayant respectivement un niveau d'instruction primaire et secondaire. Nous avons noté un taux de BChE de 8809 UI/L chez une seule personne qui a un niveau universitaire (Figure .29). Aucune différence significative n'a été trouvée entre le taux de BChE et le niveau d'instruction ($p = 0.55$, test de Kruskal-Wallis).

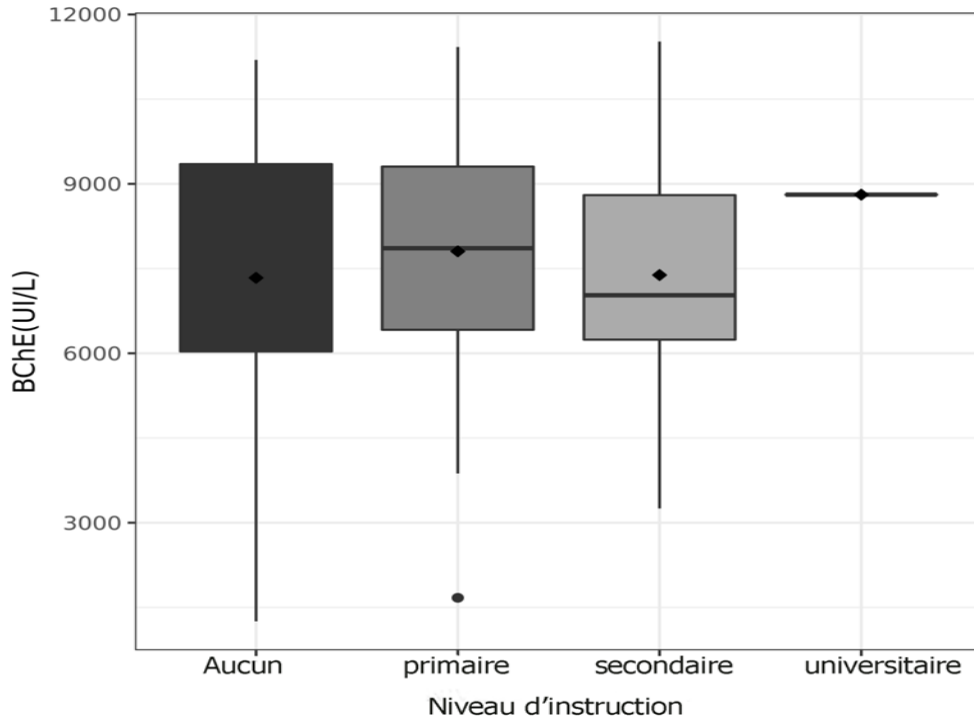


Figure 29: Distribution du taux de butyrylcholinestérase en fonction du niveau d'instruction des cas

2.4. Activité de butyrylcholinestérase chez les cas stratifiés par type d'activité professionnelle.

La comparaison de la moyenne de la BChE en fonction de la profession au sein du groupe des cas a montré que les travailleurs agricoles ont connu une diminution non significative de l'activité du BChE (7496.02 ± 2039 UI/L) de plus de 3 % par rapport aux agriculteurs (7715.41 ± 2305 UI/L) (Tableau 12).

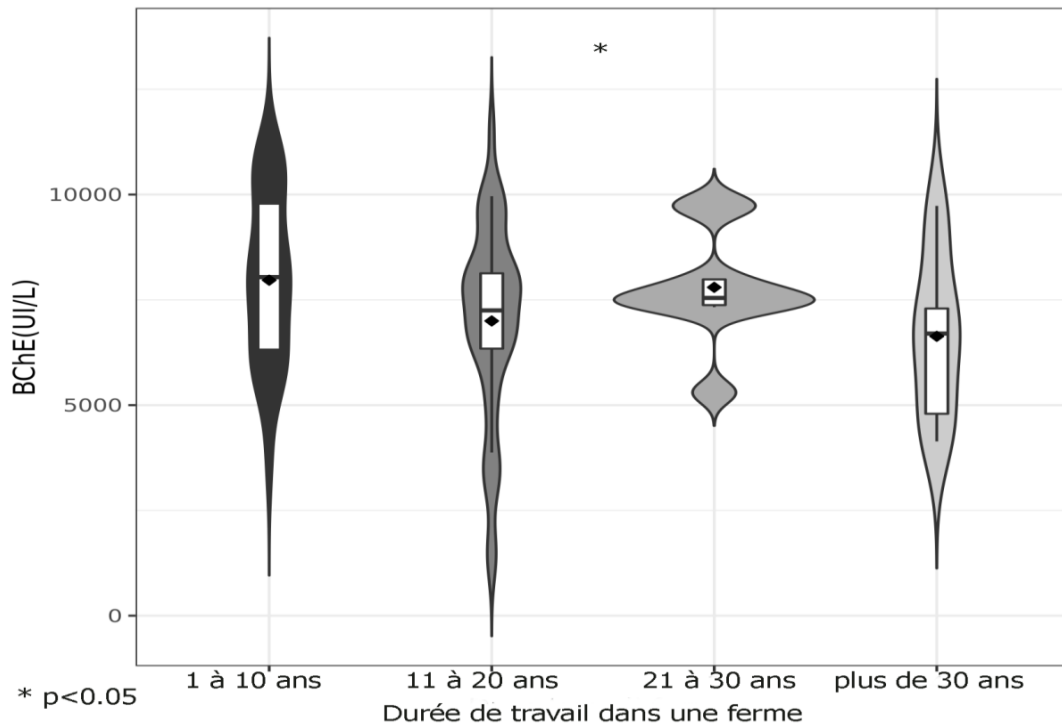
Tableau 12 : Répartition du taux de butyrylcholinestérase chez les cas en fonction de l'activité professionnelle.

Activité professionnelle	BChE (moyenne \pm Ecart type)	Valeur p
Agriculteur	7715.41 ± 2305 UI/L	0.59*
Travailleur agricole	7496.02 ± 2039 UI/L	

*test t de Student.

2.5. Activité de butyrylcholinestérase chez les cas stratifiés selon la durée de travail dans une ferme

Dans la présente étude, l'activité du BChE a subi une diminution de plus de 17% chez les cas travaillant plus de 30 ans (6633.84 ± 1878 UI/L) par rapport aux cas qui ont travaillé dans une ferme pendant une durée allant d'une année à 10 ans (7966.61 ± 2017 UI/L). La moyenne du taux de BChE (UI/L) est significativement différente suivant la durée de travail dans une ferme ($p = 0.04$, test d'Anova) (Figure 30).



*la comparaison est réalisée par le test d'Anova

Figure 30 : Répartition de l'activité du taux de butyrylcholinestérase chez les cas en fonction de la durée de travail dans une ferme.

Pour détecter la présence ou l'absence d'une relation linéaire entre ces deux caractères quantitatifs continus (le taux de BChE et la durée du travail dans une ferme), et dans quelle mesure les valeurs des deux variables sont proportionnelles les unes aux autres, nous avons calculé le coefficient de Pearson. D'après le graphique nuage de point (Figure 31), il existe une corrélation linéaire négative modérée, statistiquement significative entre le taux de BChE (UI/L) et le nombre d'année de travail dans une ferme ($r = -0.309$, IC95 (-0.454 ; -0.148), $p < 0.001$). C'est-à-dire que le taux de BChE diminue avec l'augmentation du nombre d'année de travail.

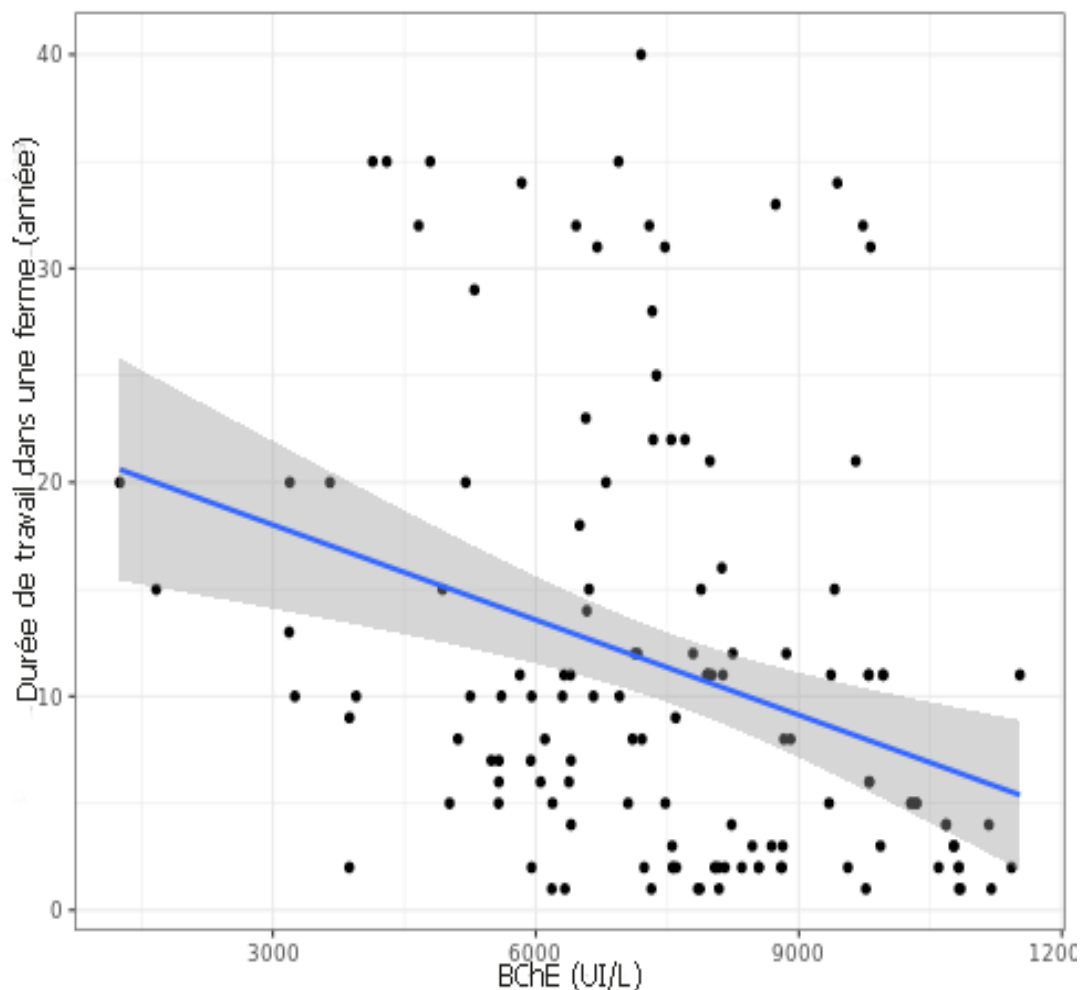


Figure 31 : Activité du taux de butyrylcholinestérase chez les cas stratifié selon le nombre d'années de travail dans une ferme.

2.6. Butyrylcholinestérase et la durée de l'utilisation des pesticides

Pour évaluer le taux de BChE en fonction de la durée d'exposition et d'utilisation des pesticides, la valeur moyenne du BChE chez les cas ayant cumulé une durée d'utilisation allant de 1 à 10 ans (premier groupe) a été comparée aux valeurs moyennes des autres catégories dépassant 10 ans d'utilisation des pesticides. Les résultats ont montré une diminution significative de BChE de 16% dans la catégorie des cas ayant cumulé plus de 30 ans dans l'utilisation des pesticides ($6600 \pm 2147 \text{ UI/L}$), par rapport au premier groupe ($7862 \pm 1931 \text{ UI/L}$) ($p = 0.023$, test de Kruskal-Wallis) (Figure 32).

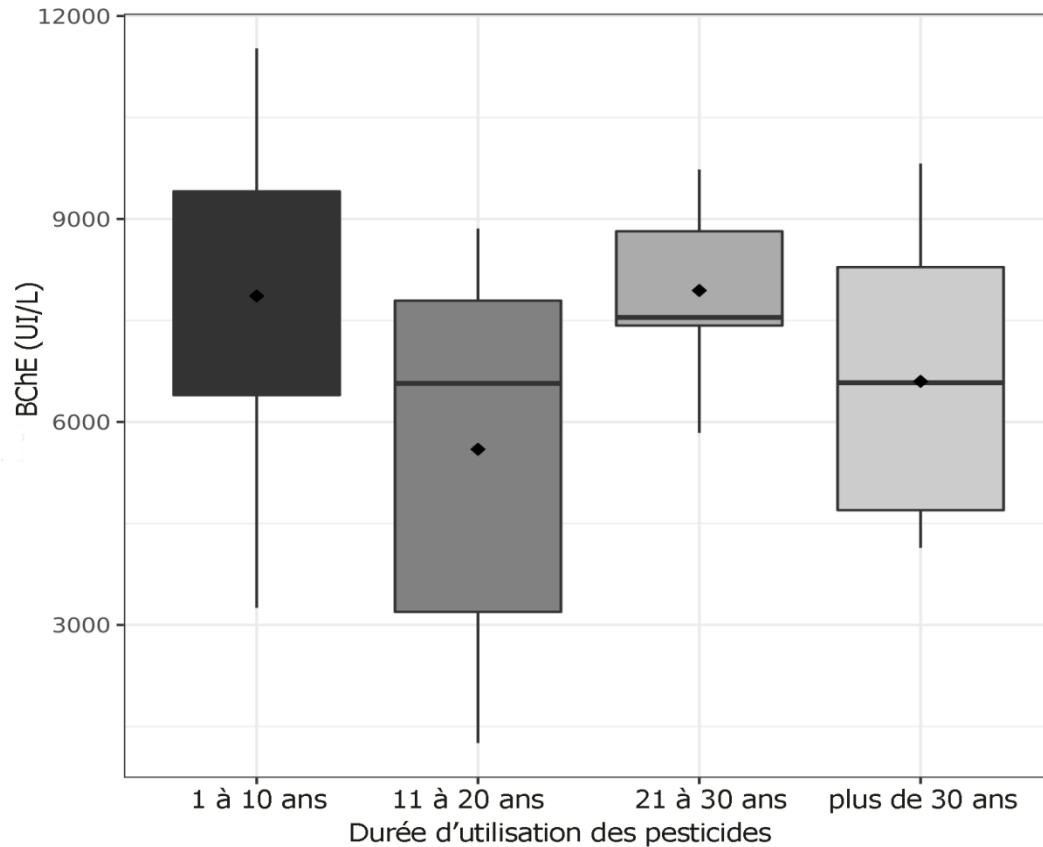


Figure 32 : Distribution de butyrylcholinestérase en fonction de la durée de l'utilisation des pesticides

2.7. Butyrylcholinestérase et la consommation d'eau de puits

Dans notre population, 83.7% de tous les sujets ont déclaré que l'eau de puits était leur source d'eau de consommation à un moment donné. Les participants qui consommaient de l'eau de puits ont une moyenne du taux de BChE diminué (7408 ± 2077 UI/L), comparée à ceux qui ne l'ont jamais consommée (8307 ± 2149 UI/L) (Tableau 13). Cette différence est statistiquement significative ($p = <0.05$, test de Mann-Whitney).

Tableau 13 : Distribution de butyrylcholinestérase en fonction de la consommation de l'eau de puits

Variable	Effectif	Taux de BChE (UI/L) Moyenne \pm ET	p value
Consommation de l'eau de puits			
Oui	113	7408 (± 2077)	0.046 [¥]
Non	22	8307 (± 2149)	

¥ test de Student

2.8. Butyrylcholinestérase et la distance entre le lieu de résidence et une zone agricole

La présente étude a révélé que les cas résidant à une distance de moins de 50m d'une zone agricole ont un taux moyen de BChE (6620 ± 2142 UI/L) diminué de 19%, en comparaison avec ceux résidant à une distance de plus de 1 km (8116 ± 2188 UI/L). La moyenne de BChE (UI/L) est significativement différente suivant la distance entre le lieu de résidence des cas et une zone agricole ($p = 0.016$, test de Kruskal-Wallis) (Figure.33).

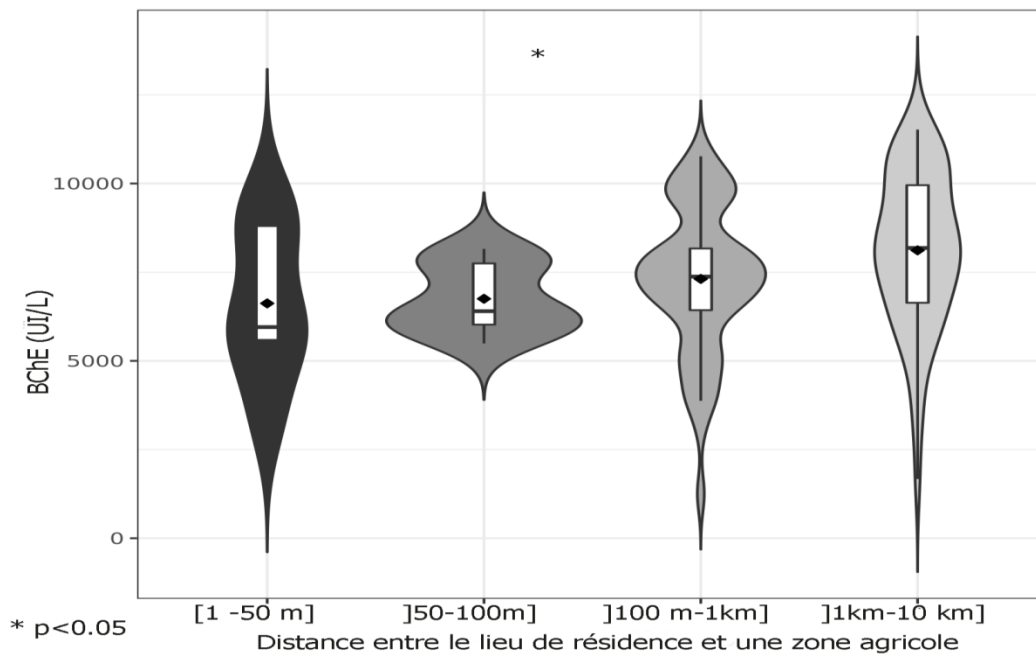


Figure 33 : Distribution de butyrylcholinestérase en fonction de la distance entre lieu de résidence et une zone agricole

2.9. Butyrylcholinestérase et l'antécédent d'intoxication aux pesticides.

Le taux moyen de BChE chez les cas ayant des accidents d'intoxication antérieurs par les pesticides est de 6588 ± 2269 UI/L, alors que les cas qui n'ont jamais été intoxiqué par les pesticides, la moyenne de BChE est de 7657 ± 2072 UI/L. La moyenne de BChE (UI/L) n'est pas statistiquement significative suivant l'existence ou non d'intoxication antérieur par les pesticides ($p = 0.063$, Mann-Whitney) (Figure .34).

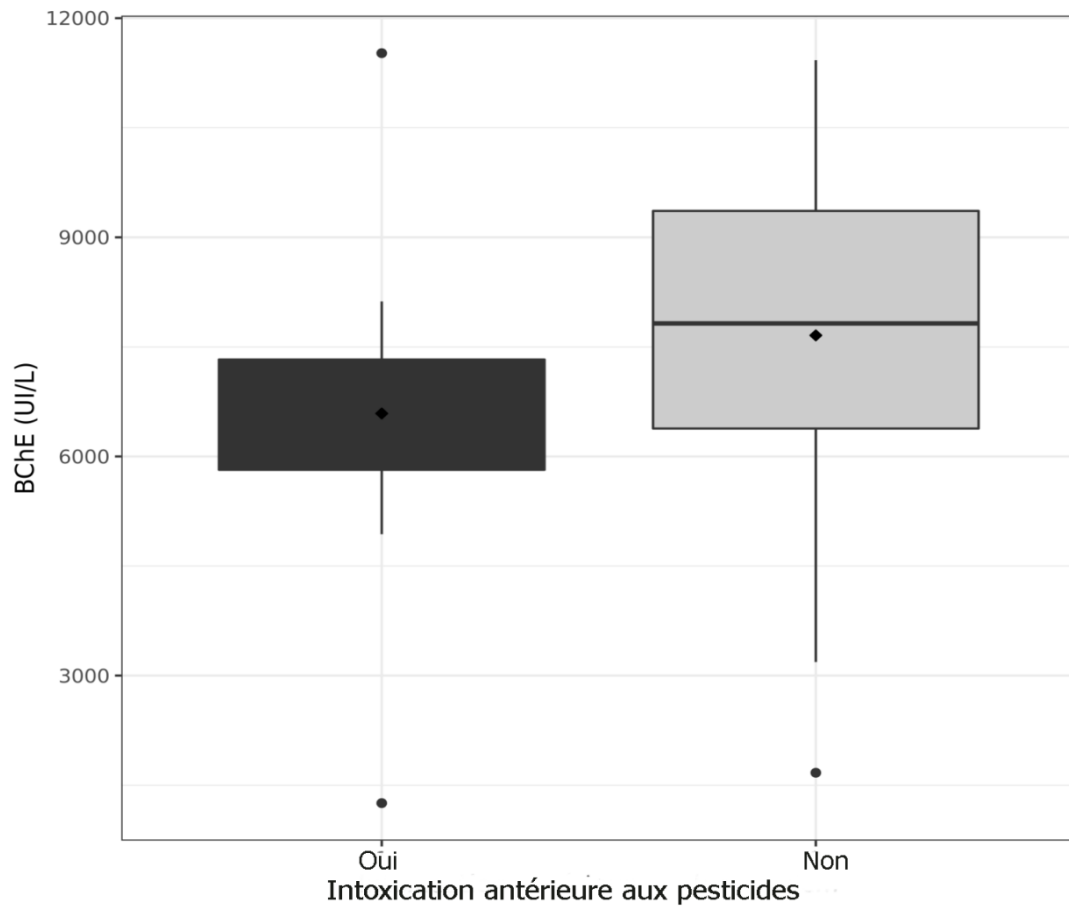
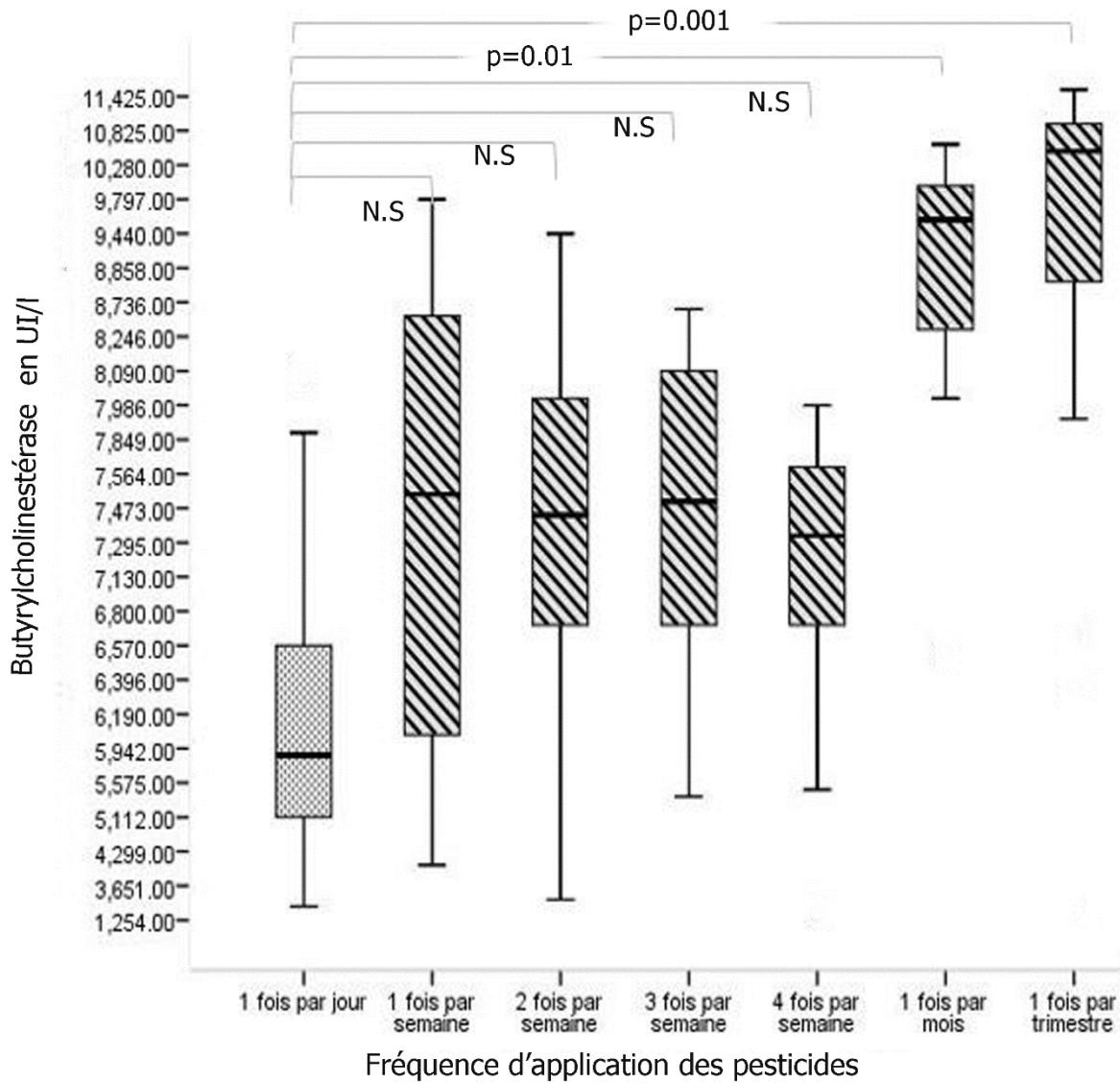


Figure 34 : Distribution de butyrylcholinestérase en fonction des intoxications antérieure aux pesticides.

2.10. Butyrylcholinestérase et la fréquence d'application des pesticides

Dans l'ensemble des données relatives à la fréquence d'application des pesticides par les cas, le taux moyen de variation de BChE entre une fréquence de traitement journalière, une fois par jour (5759 ± 1285 UI/L) et mensuelle (9186 ± 1010 UI/L) était une diminution de 37.3%. On note également une inhibition de BChE de 39.5% chez les cas ayant manipulé les pesticides « une fois par jour », par rapport à ceux qui avaient travaillé avec des pesticides une fois par trimestre (9519 ± 2406 UI/L). Cette différence est statistiquement significative suivant la fréquence d'application des pesticides ($p < 0.001$, test de Kruskal-Wallis) (Figure.35).



N.S: non significatif

Figure 35 : Distribution de butyrylcholinestérase en fonction de la fréquence d'application des pesticides.

2.11. Butyrylcholinestérase et l'utilisation des équipements de protection

La comparaison de la moyenne de BChE entre les cas qui manipulent les pesticides avec et sans équipements de protection individuels (EPI) montrait une différence statistiquement significative entre les groupes cas-avec EPI (8167 ± 1935 UI/L) et cas-sans EPI (6664 ± 2043 UI/L) ($p < 0.001$, test de Welch). D'après la figure ci-dessous, l'activité de BChE est inhibée de 18% chez les cas qui n'utilisent pas les équipements de protection, comparée au groupe Cas-avec EPI (Figure.36).

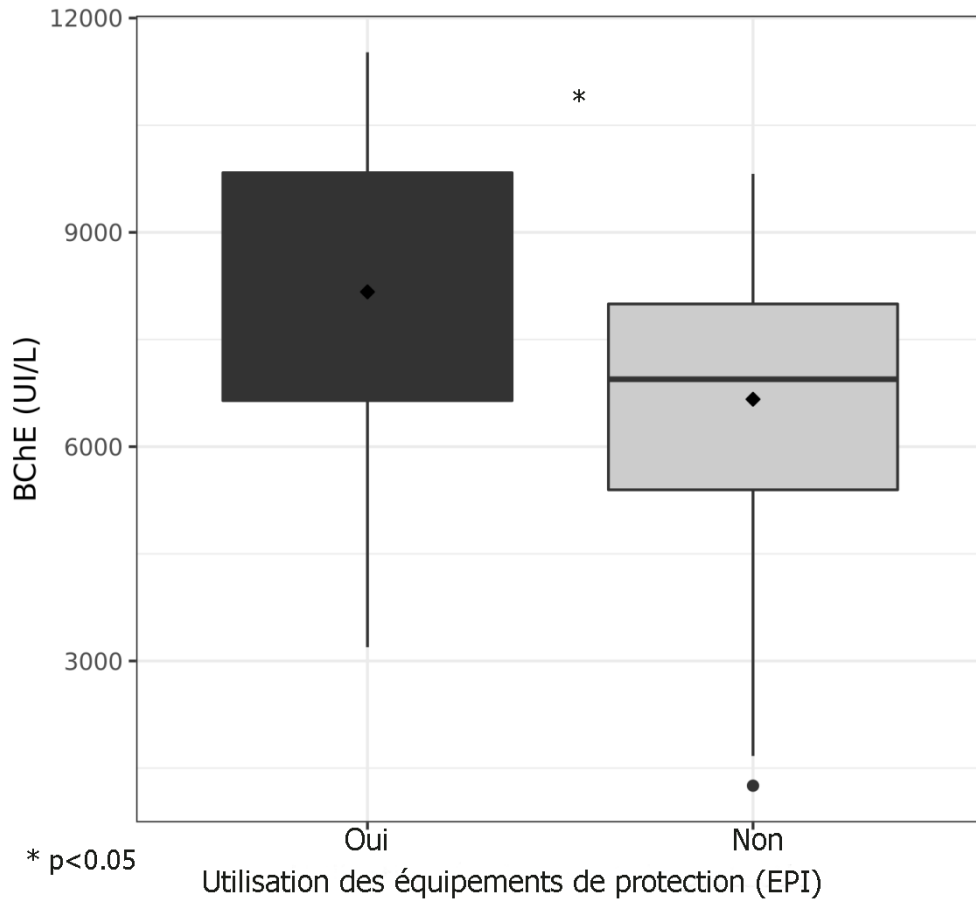
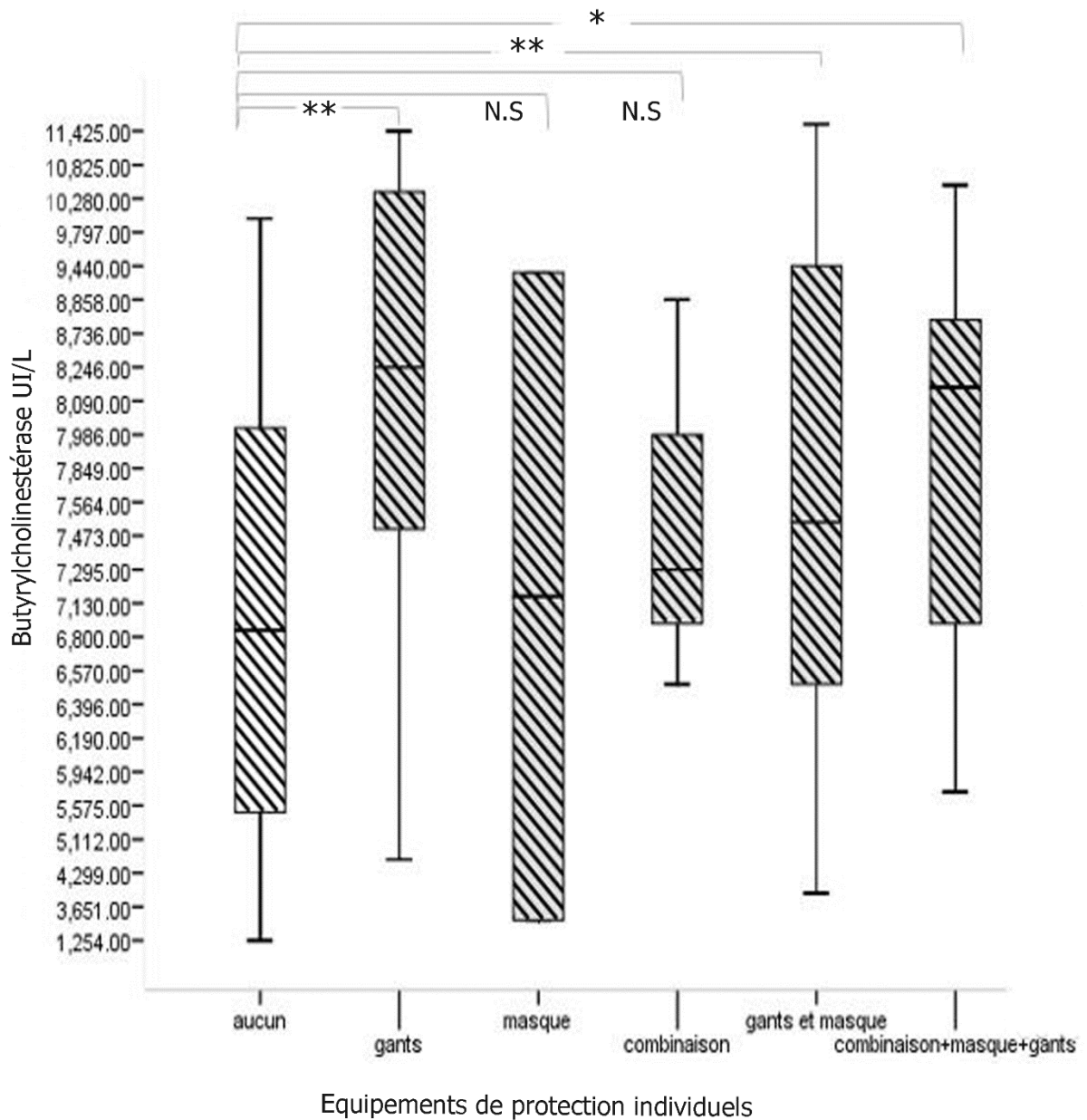


Figure 36 : Distribution de butyrylcholinestérase en fonction de l'utilisation des équipements de protection.

2.12. Butyrylcholinestérase et le type des équipements de protection utilisés

Les résultats ont montré que les cas ayant déclaré ne pas utiliser les équipements de protection individuels (6664 ± 2043 UI/L) ont enregistré, en moyenne, une baisse de l'activité de BChE de 16 %, comparée à ceux qui ont déclaré l'utilisation adéquate des EPI « Gants + masque + combinaison » (7952 ± 1452). Le test Kruskal-Wallis a montré également une inhibition significative de BChE chez les agriculteurs sans protection (6664 ± 2043 UI/L) et ceux qui se sont partiellement couverts pendant la pulvérisation (8703 ± 1858 UI/L les gants seul, 7834 ± 1974 UI/L les gants et masque) (Figure.37).



*p<0.05, **p<0.001, N.S : non significatif

Figure 37 : Distribution de butyrylcholinestérase en fonction de type des équipements de protection utilisés.

2.13. Distribution des enzymes hépatiques en fonction de butyrylcholinestérase

La BChE est une enzyme produite dans le foie. L'activité cholinestérase a été classiquement utilisée comme biomarqueur de la fonction hépatique. Nous avons examiné la corrélation entre l'activité du BChE et chacun des paramètres de la fonction hépatique. Les résultats ont montré que l'activité de BChE a été corrélée de manière significative ($p < 0.05$) avec les paramètres de la fonction hépatique (BChE versus ASAT : $r_s = -0.170$, $IC_{95\%} (-0.33$

; -0.000630) (Figure 38.a) ; BChE versus ALAT : $r_s = -0.16$, $IC_{95\%} (-0.326- 0.00271)$ (Figure 38.b).

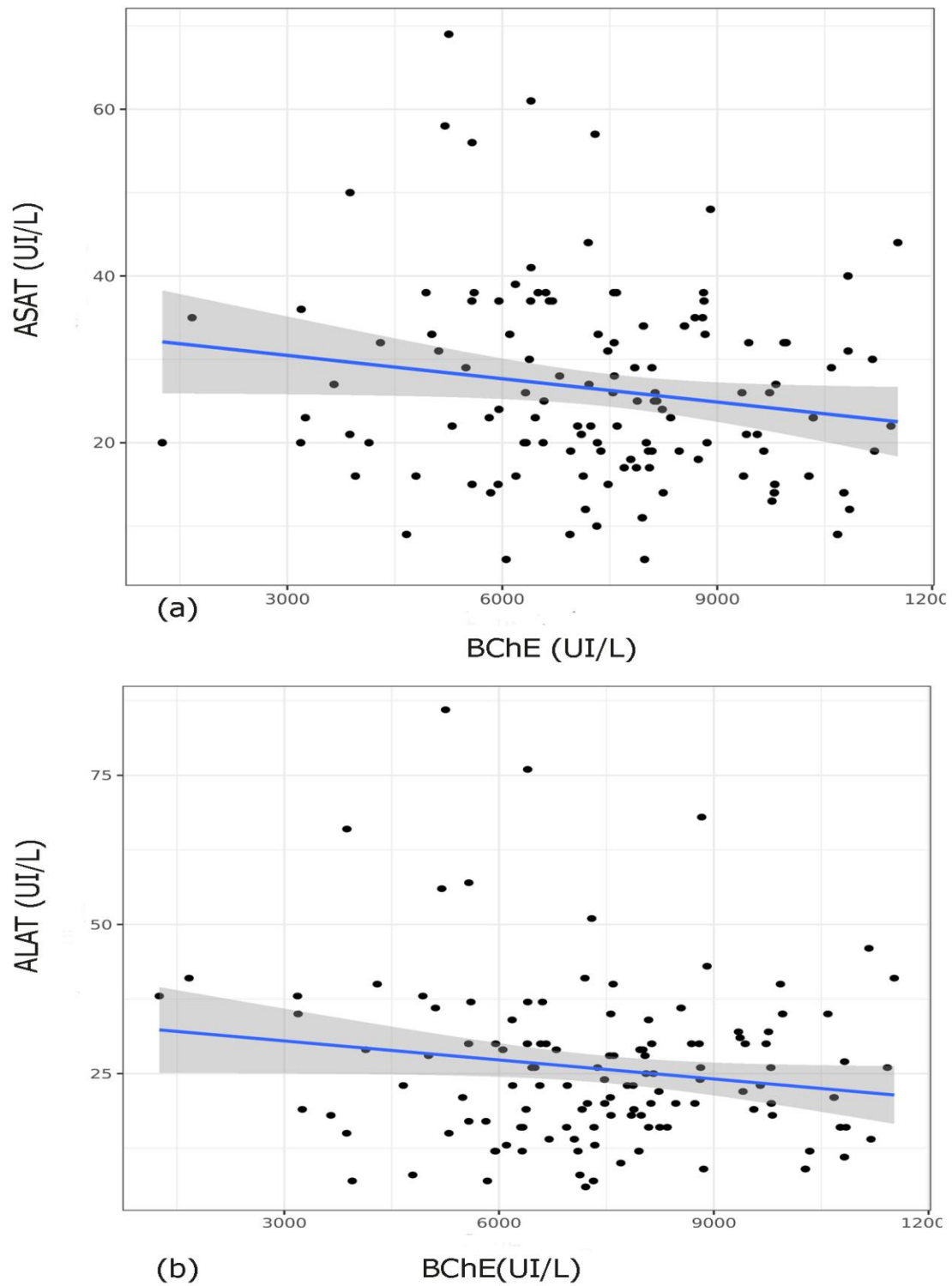


Figure 38 : Distribution des enzymes hépatiques en fonction de butyrylcholinestérase

3. Etude analytique

3.1. Comparaison entre les cas et le groupe témoin :

3.1.1. Caractéristiques démographiques

Les sujets témoins ont été appariés avec les cas sur l'âge et le sexe, avec un ratio d'un contrôle pour un cas. Un total de 270 participants éligibles (135 cas et 135 témoins) a accepté de participer à cette étude. Les caractéristiques démographiques générales des cas et des témoins ont été comparées (Tableau 14). L'âge moyen du groupe témoin était de 43.51 ±12.02 ans. La répartition selon l'âge était similaire chez les témoins et les cas en raison de l'appariement réalisé ($t= 0.42$, $p>0.05$). Il n'y avait pas des différences significatives entre le groupe des cas et le groupe témoin selon le genre. Le niveau d'instruction n'est pas similaire chez les cas et les témoins.

Tableau 14 : Comparaison des variables sociodémographiques entre les cas et les témoins.

Caractéristiques	Cas	Témoins	p value
Nombre des participants(n)	135	135	
Age (moyenne ±ET)	42.41±10.63	43.51 ±12.02	0.42 [≠]
Sexe			0.44 [¥]
Homme	95 (70.37%)	93 (69%)	
Femme	40 (29.63%)	42 (31%)	
Lieu de résidence			0.001 [¥]
Rural	121 (89.63%)	77 (57%)	
Urbain	14 (10.37%)	58 (43%)	
Statut matrimonial			0.03 [¥]
Célibataire	12 (9%)	23 (17%)	
Marié(e)	123 (91%)	112 (83%)	
Divorcé(e)	0	0	
Veuf (ve)	0	0	
Niveau d'instruction			0.01 [¥]
Aucun	60 (44%)	58 (43%)	
Primaire	58 (43%)	36 (27)	
Secondaire	16 (12%)	33 (24%)	
Universitaire	1 (1%)	8 (6%)	

[≠] test de student, [¥] test exact de Fisher

3.1.2. Résultats des analyses des paramètres hématologiques

Les paramètres hématologiques sont analysés chez les deux groupes : groupe des exposés aux pesticides (les cas) et non exposé (groupe témoin). Les données ont montré que tous les paramètres hématologiques étaient dans la gamme normale pour les deux groupes.

Les résultats de la figure 39.a ont montré un taux moyen des globules rouges (GR) similaire entre les cas ($4.994 \pm 0.566 \cdot 10^6 / \text{mm}^3$) et les témoins ($4.915 \pm 0.619 \cdot 10^6 / \text{mm}^3$) ($p=0.27$).

Nos résultats n'ont montré aucune différence statistiquement significative du nombre de globules blancs (GB) entre les cas ($7.062 \pm 1.685 \cdot 10^3 / \text{mm}^3$), comparé aux témoins ($7.078 \pm 1.622 \cdot 10^3 / \text{mm}^3$) ($p=0.79$) (Figure 39.b).

La figure 37.c révèle une diminution statistiquement non significative de la valeur moyenne de l'hématocrite chez les cas ($41.92 \pm 4.33\%$) par rapport aux témoins ($42.28 \pm 5.34\%$) ($p=0.54$). Quant au taux de l'hémoglobine, la moyenne est de 14.12 ± 1.48 g/dl dans le groupe des cas et de 14.28 ± 1.47 g/dl dans le groupe des témoins. Ces deux moyennes sont similaires ($p=0.35$) (Figure 39.d).

Concernant le taux des plaquettes, il a varié autour d'une moyenne de $271.17 \pm 69.77 \cdot 10^3 / \text{mm}^3$ chez le groupe des cas contre une moyenne de $263.32 \pm 63.24 \cdot 10^3 / \text{mm}^3$ chez le groupe des témoins. La comparaison de ces moyennes ne donne aucune différence statistiquement significative ($p=0.33$) (Figure 39.e).

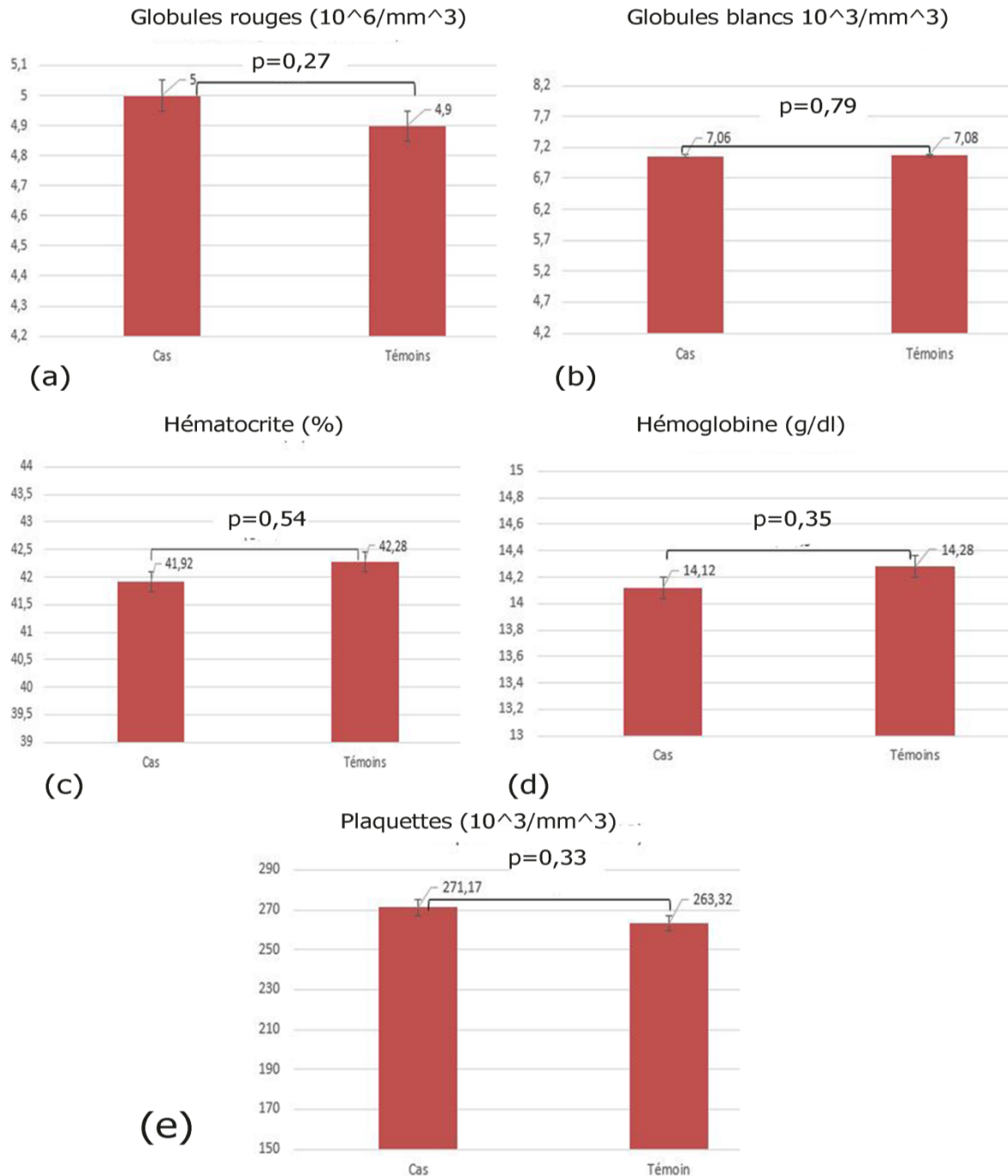


Figure 39 : Répartition des cas et des témoins selon les résultats de la numération de la formule sanguine.

(a) Nombre moyen de globules rouges, (b) Nombre moyen des globules blancs, (c) Taux moyen de l'hématocrite, (d) Taux moyen de l'hémoglobine, (e) Nombre moyen des plaquettes.

Selon les résultats de calcul des constantes érythrocytaires, on remarque une légère diminution non significative du volume globulaire moyen (VGM) chez le groupe des cas ($84.45 \pm 7.97 \mu m^3$) par rapport aux groupes témoins ($85.84 \pm 7.35 \mu m^3$) (Figure 40.a). Tandis que, la figure 38.b révèle une diminution statistiquement significative ($p=0.03$) de la teneur

corpulaire moyenne en hémoglobine (TCMH) chez les cas (28.45 ± 2.94 pg) par rapport aux témoins (29.17 ± 2.54 pg).

La figure 40.c indique une diminution non significative de la concentration corpulaire moyenne en hémoglobine chez les cas (33.72 ± 2.05 %) en comparaison avec les témoins (34.03 ± 1.85 %).

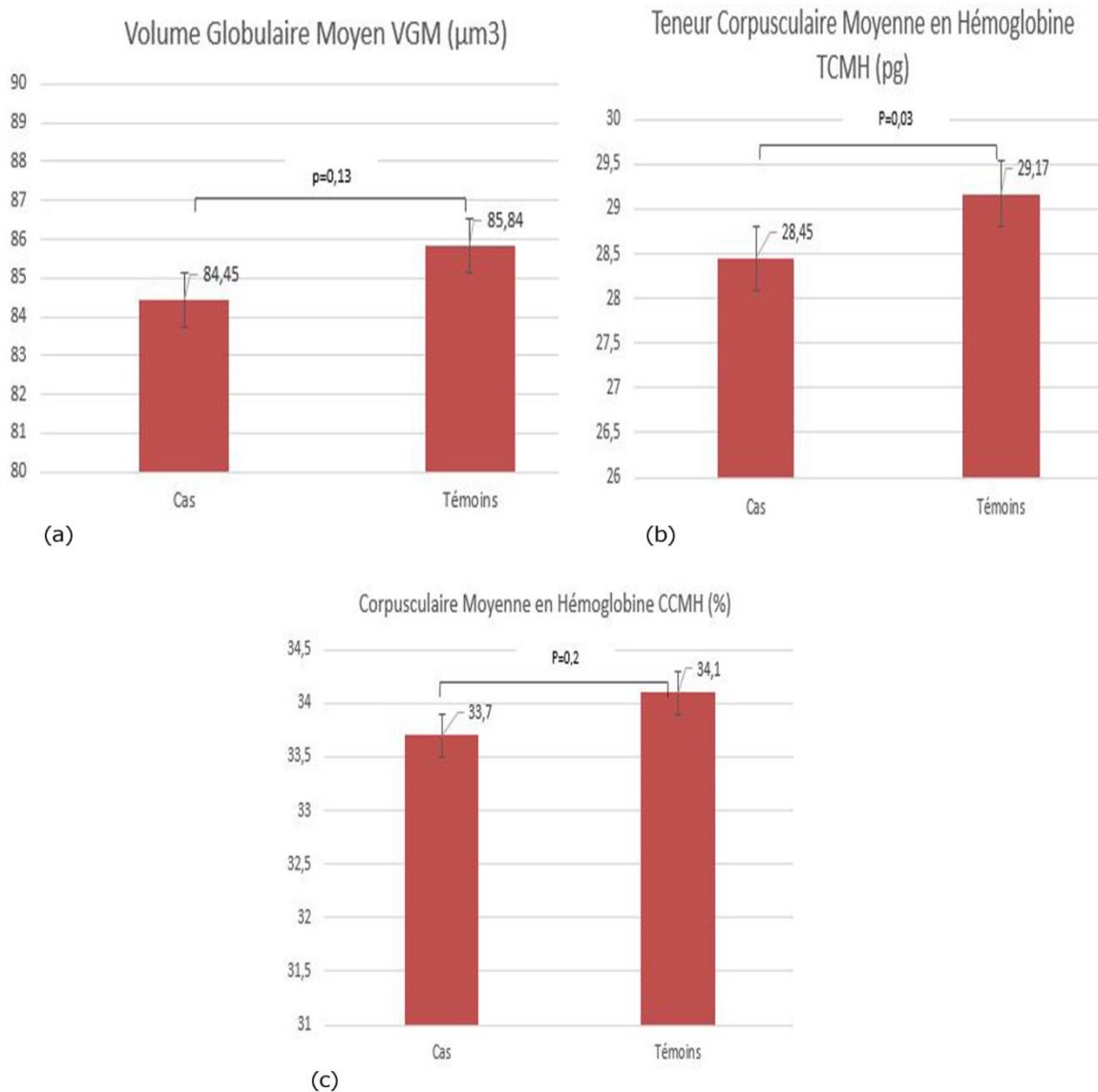


Figure 40 : Répartition des cas et des témoins selon les résultats des constantes érythrocytaires.

(a) Taux moyen du volume globulaire moyen, (b) Taux moyen de la teneur corpulaire moyenne en hémoglobine, (c) Taux moyen de la concentration corpulaire moyenne en hémoglobine.

3.1.3. Résultats des analyses des paramètres biochimiques

a) Analyses des paramètres de l'exploration rénale

L'analyse biochimique des sérums a révélé que les moyennes des principaux indicateurs de la fonction rénale, l'urée et la créatinine étaient dans les normes biologiques.

L'analyse statistique de ces paramètres entre les deux groupes a déterminé que la valeur de l'urémie était significativement plus élevée chez les cas (34 ± 12 mg/dl) par rapport au groupe contrôle (29 ± 8 mg/dl) $p < 0.001$ (Figure 41.a). Le taux sérique de la créatinine est de 10.4 ± 6.07 mg/l et 10.19 ± 2.67 mg/l chez les cas et les témoins, respectivement. Cette différence de la concentration de créatinine n'est pas statistiquement significative (test t, $p = 0.71$) (Figure 41.b).

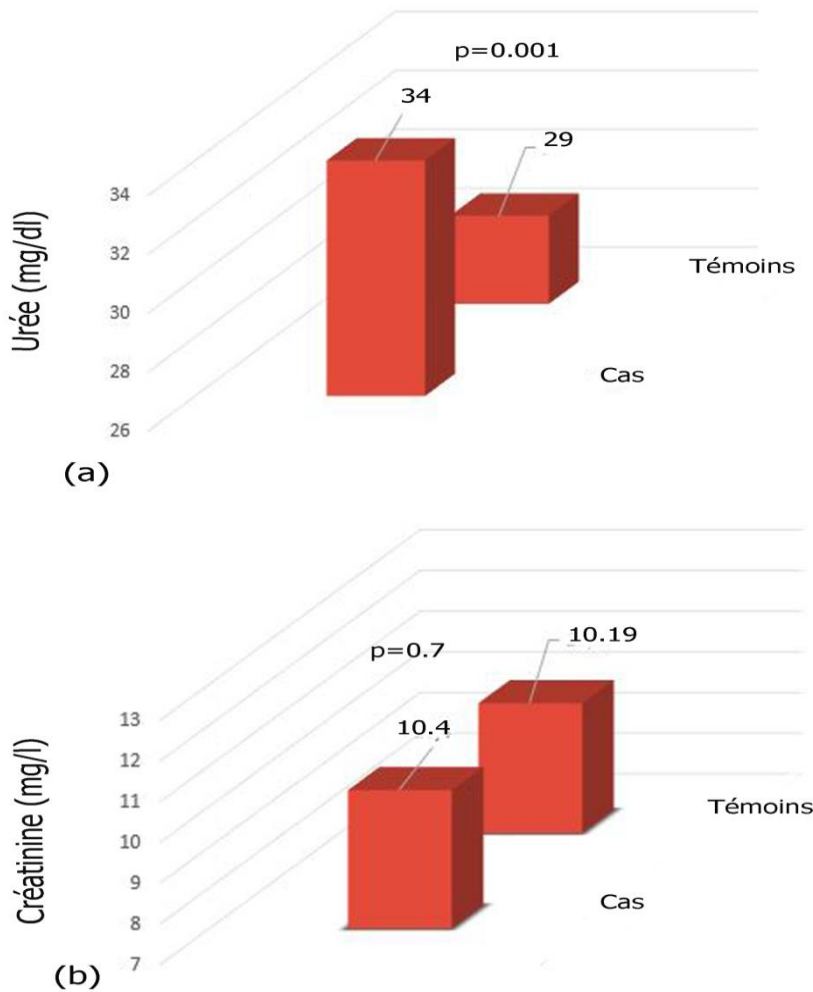


Figure 41: Analyse des paramètres rénaux chez les deux groupes.

(a) Taux sérique de l'urée (b) Taux sérique de la créatinine.

b) Analyse des enzymes hépatiques

Les résultats montrent que les cas ont enregistré une augmentation significative de l'activité enzymatique de l'aspartate aminotransférase (ASAT) (26.22 ± 11.59 UI/L) (p

<0,001), comparativement aux témoins où l'activité enzymatique avait la valeur de 21.86 ± 9.10 UI/L.

En outre, une augmentation significative de l'activité enzymatique a été notée pour l'alanine aminotransférase (ALAT) (25.63 ± 13.47 UI/L) (test t, $p < 0.01$) par rapport aux témoins où sa valeur était (22.12 ± 9.39 UI/L) (Figure.42).

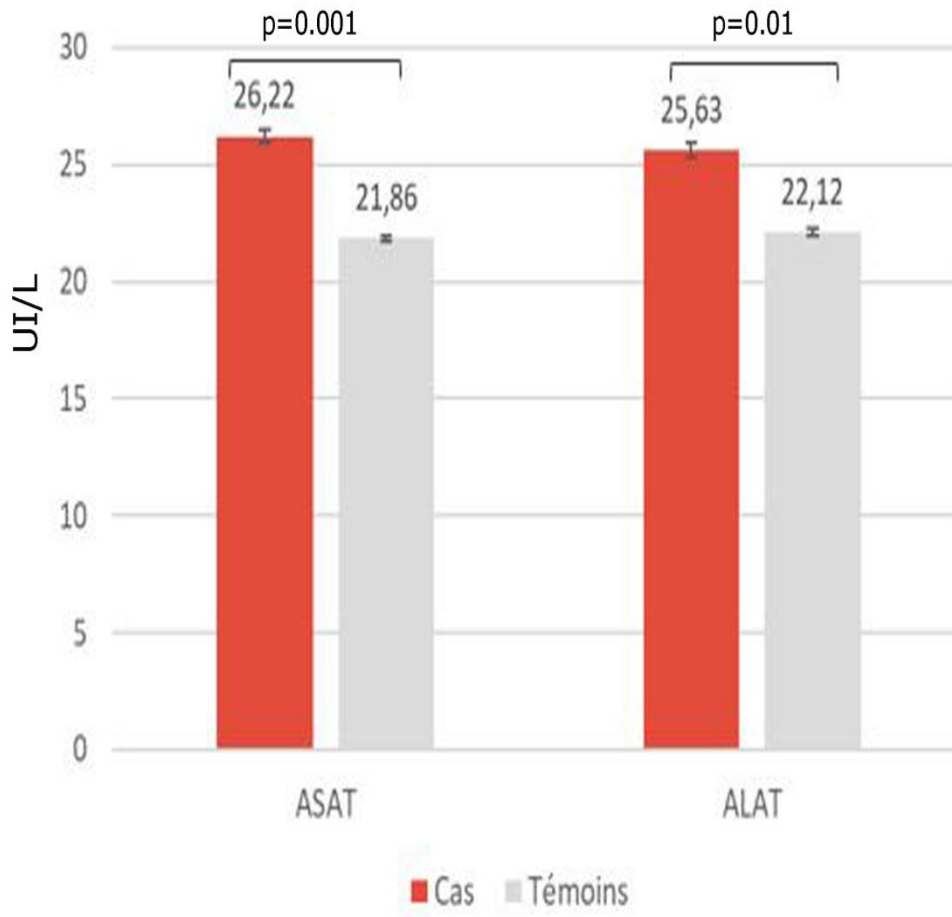


Figure 42 : Analyse des enzymes hépatiques chez les deux groupes

c) Analyse de l'activité enzymatique de butyrylcholinestérase plasmatique

Les résultats obtenus ont montré une activité de BChE significativement diminuée chez le groupe des cas exposés aux pesticides (7554.52 ± 2107 UI/l) par rapport au groupe contrôle non exposé (10135.58 ± 1909 UI/l) (test t, $p < 0.001$) (Figure.43). Une baisse significative de 26% est enregistrée chez le groupe des cas.

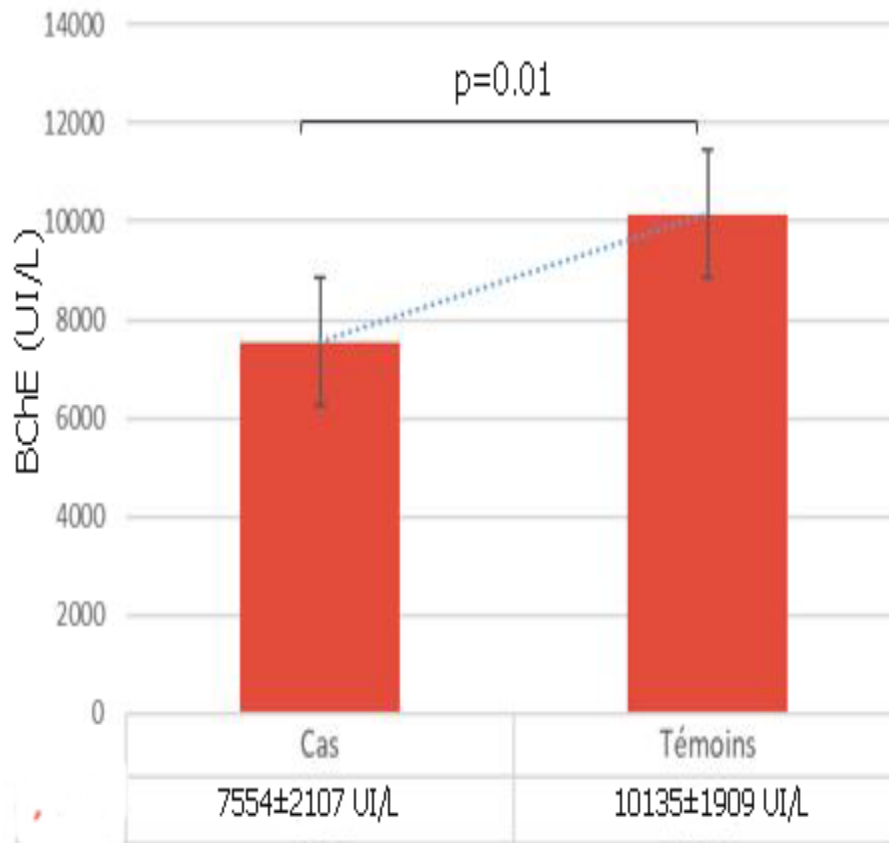


Figure 43 : Analyse de l'activité de butyrylcholinestérase chez le groupe des cas et le groupe contrôle

3.2. Identification des facteurs liés à la diminution de la butyrylcholinestérase dans les clusters

La classification par clusters est une technique exploratoire qui permet d'avoir une vision globale et résumée d'informations contenues dans de grandes bases de données. L'analyse de clusters dans notre travail a pour objectif d'identifier des groupes homogènes d'individus en fonction du taux moyen de BChE. Dans le but de répartir les individus dans un certain nombre de classes, nous avons opté pour l'algorithme des nuées dynamiques (k-means) pour réaliser la technique de clustering, qui a permis d'identifier deux cluster, le premier cluster (Cluster 1) a une faible diminution du taux moyen de BChE (8974 ± 1284 UI/L) de 11.5% par rapport aux témoins ($p=0.04$), et le deuxième cluster (Cluster 2) a une forte diminution de BChE (5612 ± 1370 UI/L) avec un taux d'inhibition de 45% par rapport aux témoins ($p=0.01$) (Figure 44). La distribution du taux moyen de BChE diffère significativement dans les clusters ($p < 0,001$). Après avoir réalisé la classification nuée dynamiques, nous avons décrit la composition de chaque cluster et analysé la distribution des caractéristiques sociodémographiques et professionnelles dans les deux clusters. Ensuite, nous

avons analysé les déterminants de la variation de l'activité de BChE en les stratifiant pour les clusters.

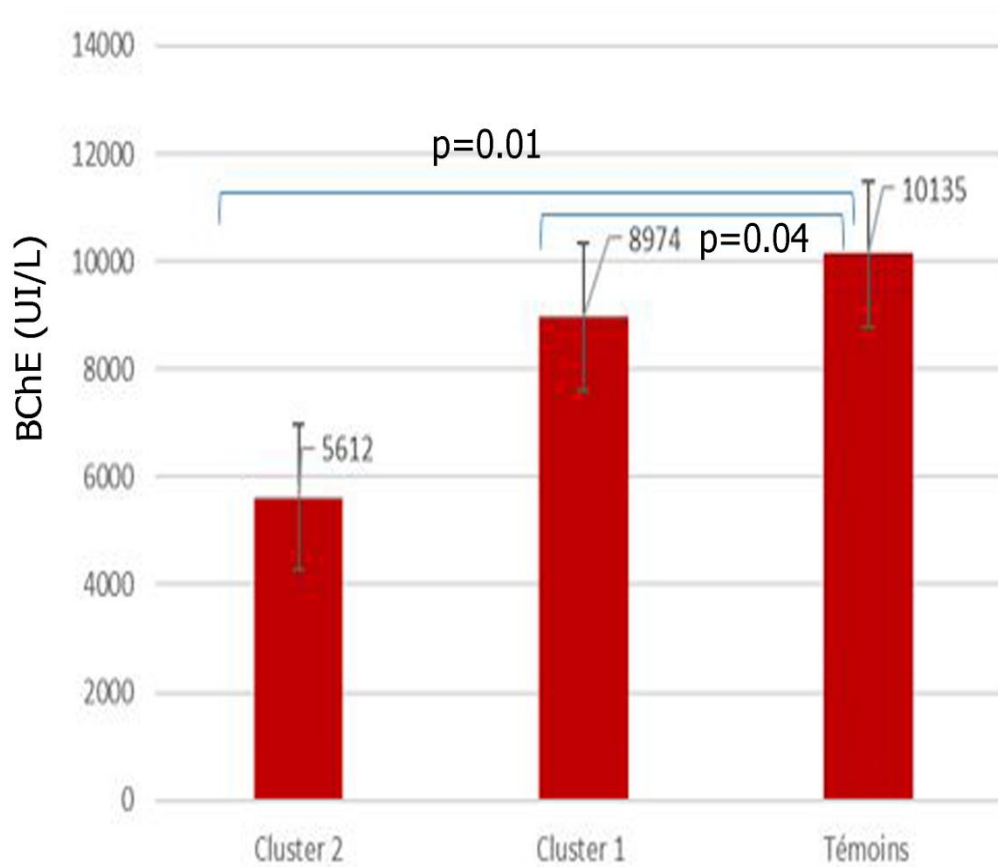


Figure 44 : Taux moyens de butyrylcholinestérase chez les groupes de clusters comparés aux témoins

a) Comparaison des variables sociodémographiques entre les deux clusters

La distribution des caractéristiques sociodémographiques au sein des deux clusters est représentée dans le *Tableau 15*. Le cluster 1 est composé de 78 cas (57.77 %), d'un âge moyen de 42.62 ± 9.64 ans. Le cluster 2 est composé de 57 cas (42.22%), d'un âge moyen de 42.14 ± 11.93 ans. Aucune différence significative $p < 0.05$ n'a été notée au niveau des données sociodémographiques entre les deux clusters. Les résultats montrent une différence légèrement significative ($p = 0.04$) par rapport à l'activité professionnelle. Les deux clusters ont marqué une différence significative ($p < 0.01$) pour la distance entre le lieu de résidence et une zone agricole, 68.5% des individus de cluster 2 résident à une distance de moins de 1km par rapport à une zone agricole.

Tableau 15 : Comparaison des variables sociodémographiques entre les deux clusters.

Variable	Effectif total des cas N=135	Cluster 1 (8974UI/L) N=78	Cluster 2 (5612UI/L) N=57	P value [¥]
Age				
18-30	19(14.1%)	9(11.5%)	10(17.5%)	0.42
31-40	42(31.1%)	26(33.3%)	16(28.1%)	
41-50	40(29.6%)	24(30.8%)	16(28.1%)	
51-60	34(25.2%)	19(24.4%)	15(26.3%)	
Sexe				
Masculin	95(70.4%)	51(65.4%)	44(77.2%)	0.09
Féminin	40(29.6%)	27(34.6%)	13(22.8%)	
Lieu de résidence				
Rural	121(89.6%)	70(89.7%)	51(89.5%)	0.58
Urbain	14(10.4%)	8(10.3%)	6(10.5%)	
Niveau d'instruction				
Aucun	60(44.4%)	33(42.3%)	27(47.4%)	0.52
Primaire	58(43.0)	37(47.4%)	21(36.8%)	
Secondaire	16(11.9%)	7(9.0%)	8(15.8%)	
Universitaire	1(0.7%)	1(1.3%)	0(0%)	
Profession				
Agriculteur	36(37.6%)	20(25.6%)	16(28.1%)	0.041
Travailleur agricole	99(73.4%)	58(74.4%)	41(71.9%)	
Distance de résidence par rapport à une zone agricole				
Moins de 50m	11(8.1%)	4(5.1%)	7(12.3%)	0.006
Entre 51m et 100m	11(8.1%)	4(5.1%)	7(12.3%)	
Entre 101m et 1km	55(40.7%)	30(38.5%)	25(43.9%)	
Plus de 1 km	58(43.0%)	40(51.3%)	18(31.6%)	

[¥]Test de Fisher

b) Comparaison des variables d'exposition professionnelle entre les clusters

La comparaison des variables d'exposition professionnelle entre les groupes de cluster a montré que le taux des individus appartenant au deuxième cluster et ayant présenté une intoxication antérieure aux pesticides (15.8%) était statistiquement différent ($p < 0.05$) du premier cluster (5.1%). Concernant la fréquence d'utilisation des équipements de protection individuelle, la comparaison des résultats a révélé que la majorité des individus de cluster 2 (52.6%) n'utilisaient aucun EPI avec une différence statistiquement significative au niveau

des types des EPI utilisés entre les deux groupes de cluster ($p < 0.01$). La fréquence d'application des pesticides était significativement différente entre les groupes de cluster ($p < 0.01$). Un grand effectif des individus de cluster 2 (93%) consommaient l'eau de puits, dont 44% le consommaient plus de 20 ans ($p < 0.01$). Les fréquences des autres variables d'exposition professionnelle aux pesticides étaient presque similaires dans les deux groupes (Tableau.16).

Tableau 16 : Comparaison des variables relatives à l'exposition professionnelle entre les clusters.

Variable	Effectifs	Cluster 1	Cluster 2	P-value [¥]
Durée de travail dans une ferme				
1-10 ans	75(55.6%)	47(60.3%)	28(49.1%)	0.09
11-20 ans	38(28.1%)	19(24.4%)	19(33.3%)	
21-30 ans	9(6.7%)	8(10.3%)	1(1.8%)	
Plus de 30 ans	13(9.6%)	4(5.1%)	9(15.8%)	
Durée de l'utilisation des pesticides				
1-10 ans	105(77.8%)	64(82.1%)	41(71.9%)	0.10
11-20 ans	13(9.6%)	5(6.4%)	8(14.0%)	
21-30 ans	7(5.2%)	6(7.7%)	1(1.8%)	
Plus de 30 ans	10(7.4%)	3(3.8%)	7(12.3%)	
Intoxication antérieure				
Oui	13(9.6%)	4(5.1%)	9(15.8%)	0.03
Non	122(90.4%)	74(94.9%)	48(84.2%)	
Formation à l'utilisation des pesticides				
Oui	38(28.1%)	20(25.6%)	18(31.6%)	0.28
Non	97(71.9%)	58(74.4%)	39(68.4%)	
Utilisation des équipements de protection				
Oui	80(59.3%)	53(67.9%)	27(47.4%)	0.013
Non	55(40.7%)	25(32.1%)	30(52.6%)	
Type des équipements de protection				
Gants	34(25.2%)	27(34.6%)	7(12.8%)	0.003
Masque	2(1.5%)	1(1.3%)	1(1.8%)	
Combinaison	3(2.2%)	2(2.6%)	1(1.8%)	
Gants+ masque	32(23.7%)	17(21.8%)	15(26.3%)	
Gants+masque+combinaison	9(6.7%)	6(7.7%)	3(5.3%)	
Aucun	55(40.7%)	25(32.1%)	30(52.6%)	
Fréquence d'application des pesticides				
1/jour	28(20.7%)	3(3.8%)	25(43.9%)	0.001
4/semaine	15(11.1%)	8(10.3%)	7(12.3%)	
3/semaine	8(5.9%)	5(6.4%)	3(5.3%)	
2/semaine	23(17.0%)	14(17.9%)	9(15.8%)	
1/semaine	18(13.3%)	10(12.8%)	8(14.0%)	
1/mois	20(14.8%)	19(24.4%)	1(1.8%)	
1/trimestre	23(17.0%)	19(24.4%)	4(7.0%)	
Technique d'application des pesticides				
Pulvérisateur à Sac à dos	74(54.8%)	45(57.7%)	29(50.9%)	0.54
Pulvérisateur à soufflante à tracteur	44(32.6%)	21(26.9%)	23(40.4%)	
Pulvérisateur à main	17(12.6%)	12(15.4%)	5(8.8%)	
Consommation de l'eau de puits				
Oui	113(83.0%)	60(75.6%)	53(93%)	0.002
Jamais	22(12.6%)	18(16.7%)	4(7%)	

Durée de consommation de l'eau de puits				
Jamais				
1-10 ans	17(12.6%)	13(16.7%)	4(7%)	0.001
11-20 ans	49(36.3%)	34(43.6%)	15(26.3%)	
21-30 ans	26(19.3%)	13(16.7%)	13(22.8%)	
Plus de 30 ans	16(11.2%)	9(11.5%)	7(12.3%)	
	27(20%)	9(11.5%)	18(31.6%)	
Les effets indésirables ressentis				
Fatigue intense				
Oui	33(24.4%)	18(23.1%)	15(26.3%)	0.40
Non	102 (75.6%)	60(76.9)	42(73.7)	
Maux de tête				
Oui	25(18.5%)	11(14.1%)	14(24.6%)	0.09
Non	110(81.5%)	67(85.9%)	43(75.4%)	
Rougeur et picotement des yeux				
Oui	23(17%)	10(12.8%)	13(22.8%)	0.09
Non	112(83%)	68(87.2%)	44(77.2%)	
Troubles de vision				
Oui	5(3.7%)	4(5.1%)	1(1.8%)	0.29
Non	130(96.3%)	74(94.9%)	56(98.2%)	

¥ Test de Fisher

c) Comparaison des paramètres biologiques entre les clusters

La comparaison des paramètres hématologiques n'a montré aucune différence significative entre les deux clusters. Les paramètres biochimiques sont presque similaires entre les clusters. Par contre, nous avons noté une augmentation peu significative ($p < 0.05$) au niveau du taux moyen de l'urée et du taux moyen de l'activité de l'aspartate aminotransférase chez les individus de cluster 2 par rapport au cluster 1 (Voir *Tableau .17*)

Tableau 17 : Comparaison des paramètres biologiques entre les clusters

Variable	Effectifs N=135	Cluster 1 8974UI/L N=78	Cluster 2 5612UI/L N=57	p- value
Les paramètres hématologiques				
Hématies (GR) ($10^6/\text{mm}^3$)	4.994±0.566	5.04±0.5	4.93±0.63	0.28
Leucocytes (GB) ($10^3/\text{mm}^3$)	7.062±1.685	7.064±1.563	6.973±1.85	0.75
Plaquettes ($10^3/\text{mm}^3$)	271.17±69.77	279.77±71.7	259.42±65.85	0.09
Hémoglobine g/dl	14.12±1.48	14.16±1.41	14.06±1.58	0.7
Hématocrite (%)	41.92±4.33	42.21±4.32	41.52±4.34	0.36
VGM (μm^3)	84.45±7.97	84.07±7.15	84.97±9	0.53
TCMH (pg)	28.45±2.94	28.24±2.87	28.73±3.04	0.35
CCMH (%)	33.72±2.05	33.6±1.84	33.89±2.29	0.42

Les paramètres biochimiques				
Urée (mg/dl)	34±12	32.77±10.7	36.63±12.48	0.05
Créatinine (mg/l)	10.4±6	9.7±2.9	11.34±8.6	0.12
ASAT (UI/L)	26.22±11.59	24.47±9.96	28.61±13.23	0.04
ALAT (UI/L)	25.63±13.47	24.42±10.6	27.28±16.52	0.25

d) Analyse univariée

Pour identifier les variables associées à l'inhibition de la butyrylcholinestérase chez le groupe des cas exposés aux pesticides, une diverse analyse univariée a été effectuée. La consommation de l'eau de puits, la durée de travail dans une ferme, la durée de l'utilisation des pesticides, l'intoxication antérieure aux pesticides, la fréquence d'application des pesticides (une fois par jour), et la résidence proche d'une zone agricole (moins de 100 mètre), ont été identifiées comme potentiellement associées à la diminution du taux de la butyrylcholinestérase ($p < 0.05$).

L'analyse de la régression logistique univariée des variables sociodémographiques (*Tableau 18*) a révélé que le risque de diminution de BChE était 1.79 fois ($IC_{95\%}$ 0.826-3.889) plus élevé chez les hommes par rapport aux femmes. Les sujets n'ayant aucun niveau d'instruction ont un odds ratio brut de 1.22 ($IC_{95\%}$ 0.617-2.439) comparativement au niveau d'instruction universitaire. Les agriculteurs étaient ($OR_{brut}=1.13$, $IC_{95\%}$ 0.524-2.443) plus susceptibles à avoir la diminution de BChE comparés aux travailleurs agricole. L'analyse de la distance entre le lieu de résidence et une zone agricole a montré que les cas habitant à une distance de moins de 100 mètre (61.39%) sont plus susceptible d'avoir une inhibition de BChE ($OR_{brut}=2.59$, $IC_{95\%}$ 0.720-9.313).

Tableau 18 : analyse univariée des variables sociodémographiques

Variable	Cluster 1 (8974UI/L)	Cluster 2 (5612UI/L)	Analyse univariée OR (IC à 95%)	P value
Age				
18-30	9(11.5%)	10(17.5%)	1.40 (0.456-4.342)	0.55
31-40	26(33.3%)	16(28.1%)	0.78 (0.311-1.956)	0.59
41-50	24(30.8%)	16(28.1%)	0.84 (0.334-2.133)	0.72
51-60	19(24.4%)	15(26.3%)	Référence
Sexe				
Masculin	51(65.4%)	44(77.2%)	1.79 (0.826-3.889)	0.14
Féminin	27(34.6%)	13(22.8%)	Référence
Lieu de résidence				
Rural	70(89.7%)	51(89.5%)	0.97 (0.317-2.972)	0.96
Urbain	8(10.3%)	6(10.5%)	Référence

Niveau d'instruction				
Aucun	33(42.3%)	27(47.4%)	1.22 (0.617-2.439)	0.55
Primaire	37(47.4%)	21(36.8%)	0.64 (0.321-1.299)	0.22
Secondaire	7(9.0%)	8(15.8%)	1.65 (0.563-4.865)	0.35
Universitaire	1(1.3%)	0(0%)	Référence
Profession				
Agriculteur	20(25.6%)	16(28.1%)	1.13 (0.524-2.443)	0.75
Travailleur agricole	58(74.4%)	41(71.9%)	Référence
Distance de résidence				
Moins de 50m	4(5.1%)	7(12.3%)	2.59 (0.720-9.313)	0.14
Entre 51m et 100m	4(5.1%)	7(12.3%)	2.59 (0.720-9.313)	0.14
Entre 101m et 1km	30(38.5%)	25(43.9%)	1.25 (0.624-2.502)	0.52
Plus de 1 km	40(51.3%)	18(31.6%)	Référence

L'analyse univariée des variables de l'exposition professionnelle (*Tableau 19*) a étayé que les cas ayant travaillé plus de trente ans à la ferme étaient 71% plus susceptibles d'avoir une diminution de BChE ($OR_{brut}=3.46$, $IC_{95\%} 1.011-11.89$). On remarque également que le risque d'inhibition de BChE est 3.5 fois plus augmenté chez les cas qui ont utilisé les pesticides plus de trente ans ($OR_{brut}=3.5$, $IC_{95\%} 0.86-14.18$) par rapport à ceux qui ont manipulé les pesticides moins de dix ans ($OR=0.56$, $IC_{95\%} 0.24 - 1.26$).

D'autres part, l'application des pesticides quotidiennement (une fois par jour) constitue un facteur de risque liée à l'inhibition de BChE avec des rapports de chance de $OR_{brut}= 19.53$, $IC_{95\%} 5.501-69.344$). Par contre l'application des pesticides moins d'une fois par mois est inversement associée au risque de diminution de BChE ($OR_{brut}=0.05$, $IC_{95\%} 0.007-0.428$, $OR_{brut}=0.23$, $IC_{95\%} (0.074-0.733)$). L'application de ces produits par pulvérisateur à soufflante à tracteur augmente le risque d'inhibition de BChE ($OR_{brut}=2.62$, $IC_{95\%} 0.792-8.721$).

De même, l'antécédent d'une intoxication aux pesticides constitue un facteur de risque de dépression de BChE avec un $OR_{brut}=3.46$, ($IC_{95\%} 1.011-11.89$). La consommation de l'eau de puits constitue également un facteur de risque liée à la diminution de BChE avec des rapports de cotes $OR=4.26$ ($IC_{95\%} 1.364-13.345$).

Les résultats montrent également une association négative entre la diminution du BChE et l'utilisation des équipements de protection individuel ($OR = 0.42$, $IC_{95\%} 0.210-0.859$).

Tableau 19 : Analyse univariée des variables d'exposition professionnelle

Variable	Cluster 1 8974UI/L	Cluster 2 5612UI/L	Analyse univariée OR (IC à 95%)	p- value
Durée de travail dans une ferme				
• 1-10 ans				
Oui	47(60.3%)	28(49.1%)	0.63 (0.32-1.26)	0.2
Non	31(39.7%)	29(50.9%)	Référence	
• 11-20 ans				
Oui	19(24.4%)	19(33.3%)	1.55 (0.72-3.30)	0.25
Non	59(75.6%)	38(66.7%)	Référence	
• 21-30 ans				
Oui	8(10.3%)	1(1.8%)	0.15 (0.019-1.28)	0.08
Non	70(89.7%)	56(98.2%)	Référence	
• Plus de 30 ans				
Oui	4(5.1%)	9(15.8%)	3.46 (1.011-11.89)	0.04
Non	74(94.9%)	48(84.2%)	Référence	
Durée de l'utilisation des pesticides				
• 1-10 ans				
Oui	64(82.1%)	41(71.9%)	0.56 (0.24-1.26)	0.16
Non	14(17.94%)	16(28.1%)	Référence	
• 11-20 ans				
Oui	5(6.4%)	8(14%)	2.38 (0.73-7.71)	0.14
Non	73(93.6%)	49(86%)	Référence	
• 21-30 ans				
Oui	6(7.7%)	1(1.8%)	0.21 (0.025-1.83)	0.15
Non	72(92.3%)	56(98.2%)	Référence	
• Plus de 30 ans				
Oui	3(3.8%)	7(12.3%)	3.5 (0.86-14.18)	0.07
Non	75(96.15%)	50(87.7%)	Référence	
Intoxication antérieure				
Oui	4(5.1%)	9(15.8%)	3.46 (1.011-11.89)	0.048
Non	74(94.9%)	48(84.2%)	Référence	
Formation sur l'utilisation				
Oui	20(25.6%)	18(31.6%)	1.33 (0.629-2.848)	0.44
Non	58(74.4%)	39(68.4%)	Référence
Utilisation des équipements de protection				
Oui	53(67.9%)	27(47.4%)	0.42 (0.210-0.859)	0.017
Non	25(32.1%)	30(52.6%)	Référence	
Type des équipements de protection				
Gants	27(34.6%)	7(12.8%)	0.21 (0.081-0.579)	0.002
Masque	1(1.3%)	1(1.8%)	0.83 (0.050-14.01)	0.89
Combinaison	2(2.6%)	1(1.8%)	0.41 (0.036-4.869)	0.48

Gants+ masque	17(21.8%)	15(26.3%)	0.73 (0.307-1.762)	0.49
Gants+ masque+combinaison	6(7.7%)	3(5.3%)	0.41 (0.094-1.838)	0.24
Aucun	25(32.1%)	30(52.6%)	Référence
Fréquence d'application des pesticides				
• 1/jour				
Oui	3(3.8%)	25(43.9%)	19.53 (5.501-69.344)	0.001
Non	75(96.1%)	32(56.14%)	Référence	
• 4/semaine				
Oui	8(10.3%)	7(12.3%)	1.22 (0.417-3.597)	0.71
Non	70(89.7%)	50(87.71%)	Référence	
• 3/semaine				
Oui	5(6.4%)	3(5.3%)	0.81 (0.185-3.541)	0.78
Non	73(93.58)	54(94.73%)	Référence	
• 2/semaine				
Oui	14(17.9%)	9(15.8%)	0.85 (0.342-2.144)	0.74
Non	64(82.05)	48(84.21%)	Référence	
• 1/semaine				
Oui	10(12.8%)	8(14.0%)	1.11 (0.408-3.016)	0.83
Non	68(87.17)	49(85.96%)	Référence	
• 1/mois				
Oui	19(24.4%)	1(1.8%)	0.05 (0.007-0.428)	0.005
Non	59(75.64%)	56(98.24%)	Référence	
• 1/trimestre				
Oui	19(24.4%)	4(7.0%)	0.23 (0.074-0.733)	0.05
Non	59(24.4%)	53(92.98%)	Référence	
Technique d'application des pesticides				
Sac à dos ou pulvérisateur à main	45(57.7%)	29(50.9%)	1.54 (0.493-4.850)	0.45
Pulvérisateur à soufflante à tracteur	21(26.9%)	23(40.4%)	2.62 (0.792-8.721)	0.11
Autre	12(15.4%)	5(8.8%)	Référence
Consommation de l'eau de puits				
Oui	60(75.6%)	53(93.0)	4.26 (1.364-13.345)	0.012
Jamais	18(16.7%)	4(7.0%)	Référence

Lors de l'analyse univariée, les principales variables qui étaient significativement associées à la diminution de BChE, au seuil de 0.2, étaient les suivantes : le genre, la distance de résidence par rapport à une zone agricole, la durée de travail dans une ferme, la durée de l'utilisation des pesticides, l'intoxication antérieure aux pesticides, la fréquence d'application

des pesticides, l'utilisation des équipements de protection, la technique d'application des pesticides, la consommation de l'eau de puits.

e) Analyse multivariée

Lors de l'analyse multivariée, nous avons utilisé une procédure de sélection descendante, avec une probabilité du test de Wald au plus égale à 20 % pour que le prédicteur soit maintenu dans le modèle. Elle consiste à inclure toutes les variables sélectionnées au préalable et à retirer progressivement celles qui n'apportent pas suffisamment d'information au modèle. La méthode utilisée est la régression logistique, pas à pas descendante. Cette analyse multivariée a été appliquée pour explorer lesquels des prédicteurs identifiés étaient pertinents pour prédire le risque d'inhibition de l'activité de BChE dans la population étudiée, après ajustement pour les facteurs de confusion possibles. Par conséquent, le modèle prédictif incluait les neuf variables qui présentaient une association significative avec le risque de l'inhibition de BChE, en ajoutant le niveau d'instruction comme facteur forcé. Le modèle de régression logistique a pris en compte toutes les variables pour lesquelles la valeur de p était inférieure à 0,05.

- Modèle final incluant les variables associées au risque de diminution de BChE
 - Modèle incluant toutes les variables

Le *Tableau.20* présente la probabilité Log de vraisemblance-2 pour le modèle sans intégration des variables dépendantes (173,355) et le modèle de régression après avoir introduit les variables indépendantes (95,158), avec une différence de 83,103 représentant une valeur Chi2 statistiquement significative ($p < 0.05$, ddl=18). Ces résultats rejettent l'hypothèse nulle qui suppose que le modèle initial que nous avons construit n'est pas meilleur (similaire) que le modèle basé sur le hasard. Ils confirment donc l'existence d'une relation entre la variable dépendante et les variables indépendantes. Le modèle de régression logistique multivariée a permis d'identifier les facteurs de risque prédictifs significatifs pour élaborer le modèle. Dans un premier temps, tous les facteurs de risque ont été inclus et leurs effets d'interaction ont été vérifiés.

Tableau 20 : Test du modèle de régression logistique multinomiale.

Informations sur l'ajustement du modèle						
Modèle	Critères d'ajustement du modèle			Tests du rapport de vraisemblance		
	AIC	BIC	Log de vraisemblance -2	Khi-deux	Ddl	Sig.
Constante uniquement	175,355	178,260	173,355	78,197	18	0,001
Final	133,158	188,358	95,158			

AIC : Akaike information criterion (Critère d'Information d'Akaike), **BIC** : Bayesian Criterion, **ddl** : degré de liberté, **Sig** : signification

Le coefficient d'ajustement (Tableau 21) a permis de mesurer le niveau de l'adéquation du modèle par rapport aux données de départ. Il mesure la précision et la qualité du modèle. Dans cette étude, le R carré de Cox & Snell est de 44 %, le R² de Nagelkerke est de 59 %, et le R² de McFadden est de 42 %. Ces valeurs signifient une bonne relation entre la variable dépendante et les variables indépendantes. Il paraît que le modèle parvient à expliquer jusqu'à 59% (R² de Nagelkerke) de la variance de la variable étudiée. En d'autres mots, si un cas présente les caractéristiques énumérées dans le modèle, il aura une probabilité à 59% de développer une diminution de BChE.

Tableau 21 : Coefficients de déterminations généralisées.

Pseudo R-deux	
Cox et Snell	0,440
Nagelkerke	0,591
McFadden	0,425

Le tableau de classement montre pour sa part que la prédiction en se basant sur la catégorie la plus fréquente permet de classer correctement 83 % des participants.

Tableau 22 : Effectifs observés par rapport aux effectifs prédits par catégorie de réponse

Classification			
Observé	Prévisions		
	Cluster1	Cluster2	Pourcentage correct
Cluster1	66	12	84,6%
Cluster2	11	46	80,7%
Pourcentage global	57 %	43%	83 %

Une recherche d'interaction entre les variables a été réalisée. A l'issue de la méthode pas à pas descendante, le modèle final comporte cinq variables sans interaction. Les facteurs associés à la variation de l'activité de BChE étaient : la fréquence d'application des pesticides ($p=0.04$), l'intoxication antérieure par les pesticides ($p=0.04$), la consommation de l'eau de puits ($p=0.01$), et l'utilisation des équipements de protection ($p=0.02$) (Tableau 23).

Tableau 23 : Analyse multivariée selon la régression logistique conditionnelle à la recherche des facteurs associés à la diminution de l'activité de BChE

Facteurs retenus	Béta	AIC	Erreur	ORa	IC 95%	Seuil P
Fréquence d'application des pesticides : une fois par jour	1.89	157.44	0.96	6.64	1.05- 43.74	0.04
Fréquence d'application des pesticides : 1/mois ou 1/trimestre	-3.12	157.44	1.28	0.044	0.004- 0.55	0.01
l'intoxication antérieure par les pesticides	1.82	135.57	0.91	6.18	1.02-37.29	0.04
consommation de l'eau de puits	2.08	137.84	0.88	8	1.42-44.98	0.01
l'utilisation des équipements de protection	-1.34	136.74	0.58	0.26	0.08-0.82	0.02
Constante	0.27					

Odds-Ratio ajusté (ORa) et Intervalle de confiance (IC) calculés par analyse de régression logistique

L'analyse multivariée par régression logistique par introduction descendante des variables indépendantes a permis de mettre en évidence des associations significatives entre plusieurs facteurs prédictifs et la variation de l'activité butyrylcholinestérase chez la population étudiée. L'application quotidienne de pesticides augmente le risque d'inhibition de BChE avec un rapport de cote ajusté de 6.64 (IC_{95%} 1.05-43.74). Les intoxications antérieures constitue un facteur de risque supérieur de l'inhibition de BChE, puisqu'elles augmentent le niveau du risque à 6 (ORa=6.18, IC_{95%} 1.02 -37.29). La consommation de l'eau de puits a été également confirmée comme facteur de risque (ORa=8 (IC_{95%}1.42-44.98)). Par contre, ce travail a montré une corrélation négative entre une fréquence d'application de moins d'une fois par mois et la diminution de BChE (ORa= 0.04, IC_{95%} 0.004- 0.55). Ainsi, l'utilisation des équipements de protection semble jouer un rôle protecteur vis à vis de la diminution de BChE (ORa=0.26, IC_{95%} 0.082-0.82).

Discussion

L'agriculture est la principale occupation au niveau de la région de Souss Massa. Une grande quantité de pesticides est utilisée pour prévenir ou réduire les pertes par les ravageurs et peut ainsi améliorer le rendement ainsi que la qualité du produit agricole. Différents types de pesticides ont été utilisés dans la culture au niveau de la région tels que les organophosphates, les néonicotinoïdes et les pyréthriinoïdes. Cependant, l'utilisation de ces phytosanitaires peut être potentiellement dangereux pour la santé humaine. Une exposition à long terme à de faibles doses de résidus de pesticides entraîne un ensemble d'effets biologiques nocifs des systèmes immunitaire, hématologique, nerveux, endocrinien et reproducteur [139, 156].

En effet, les professionnels agricoles courent un risque accru de subir les effets néfastes de l'exposition aux pesticides car ils sont exposés simultanément à un mélange complexe d'insecticides, de fongicides et d'herbicides [157]. L'objectif principal de cette étude était d'évaluer le risque de l'exposition aux pesticides chez les agriculteurs et les travailleurs agricoles par l'étude des pratiques phytosanitaires, l'exploration des paramètres hématologiques et biochimiques, et l'évaluation et l'analyse de la butyrylcholinestérase en tant que biomarqueur d'exposition.

La présente étude a recruté un échantillon de 270 participants, divisé en deux groupes : groupes des cas (n=135) et groupe des témoins (n=135), appariés sur l'âge et le sexe. Le groupe des cas professionnellement exposés aux pesticides, était constitué de 73% de travailleurs agricoles et de 27 % d'agriculteurs. L'âge moyen des cas était de 42.41 ± 10.63 ans, avec un sexe ratio H/F de 2.37. Ainsi, le niveau d'instruction des agriculteurs et des travailleurs agricoles interrogés dans cette étude était faible dans 87% : 44% étaient analphabètes et 43% n'ont pas dépassé le niveau primaire. Ces résultats sont similaires à ceux rencontrés dans d'autres régions au Maroc. Ainsi, Eddaya et al. ont trouvé également que la majorité de la population des agriculteurs étudiée, (90%) utilisant les pesticides au Centre-Sud du Maroc, était analphabète (52%) ou avait un niveau d'instruction primaire (38%) [10]. Dans la région de Meknès, le niveau d'instruction des agriculteurs interrogés, dans le cadre d'une enquête transversale conduite auprès de 402 ménages agricoles dans 15 communes rurales, était faible puisque 76.3% des participants n'ont pas terminé leurs études primaires [158]. Cette situation pourrait constituer un obstacle devant la compréhension des instructions en matière de sécurité et de santé, y compris des informations sur les risques et les dangers inhérents à l'utilisation des pesticides et les mesures à prendre pour leur protection.

Les cas recrutés la présente étude avaient une expérience professionnelle moyenne de 11.25 ± 10.1 ans et 7.4% utilisaient les pesticides pendant une durée dépassant trente ans. L'étude des pratiques de manipulation des pesticides montraient que quatre-vingt participants (59%) avaient déclaré l'utilisation des équipements de protection individuelle (EPI), mais uniquement neuf personnes parmi eux (6.6%) utilisaient les EPI d'une manière correcte (combinaison, masque et gants). Des comportements semblables à l'égard de l'utilisation des EPI ont été signalés dans un certain nombre d'études menées dans les pays en développement : En Algérie, parmi les 132 serristes maraîchers interrogés, 72% ne mettaient aucune mesure de protection vis-à-vis des pesticides, alors que seulement 13.6% portaient un masque, 12,1 % portaient à la fois des gants et un masque et 2.3% portaient uniquement des gants jetables [159]. Ces résultats supportent le constat de Mattah et al. qui montraient que seulement 26% des agriculteurs ghanéen se couvraient le corps lors de l'application des pesticides, alors qu'environ 50% des agriculteurs utilisaient des équipements de protection d'une manière inappropriée [160]. Ce faible niveau de protection pourrait être attribué à plusieurs raisons : la méconnaissance des agriculteurs du danger que représentent les pesticides pour leur santé, la charge financière liée à l'achat d'équipements de protection, le réchauffement des serres qui empêche les agriculteurs de porter la combinaison complète, notamment en saison chaude. Comme l'ont démontré Toe et al. et Richard et al., la sous-utilisation des équipements de protection individuelle conduira inévitablement à des risques d'exposition élevés chez les applicateurs de pesticides [161, 162].

Les résultats de la présente étude ont montré que le stockage des produits phytosanitaires se faisait dans un endroit abrité à accès libre et les emballages vides étaient souvent incinérés dans les champs (63%) ou abandonnés dans la nature (30%). Ces résultats sont similaires à ceux obtenus dans d'autres pays en développement, notamment en ce qui concerne les mauvaises pratiques de gestion des pesticides. L'enquête de Ngakiamia et al. réalisée en République démocratique du Congo montraient que 88,2 % des maraîchers jetaient les emballages dans l'environnement [163]. De même, Son et al., au Burkina Faso déclaraient que les conteneurs vides des pesticides ont été abandonnés dans les champs par 53% des agriculteurs [164]. L'étude réalisée au Nord-Bénin a montré que 73% des producteurs du coton laissaient les emballages de pesticides vides dans les champs, et 25% des producteurs utilisaient les emballages vides en domestiques [165]. Ce non-respect des bonnes pratiques phytosanitaire pourrait s'expliquer par le niveau d'instruction insuffisant des agriculteurs et des travailleurs agricoles. Cette gestion inappropriée des pesticides pourrait être attribuée au manque de formation qualifiante, puisque seulement 28% (n=38) des agriculteurs et

travailleurs agricoles ayant participé à notre étude, indiquaient qu'ils avaient reçu une formation à l'application des pesticides. Ce résultat est en accord avec des études antérieures réalisées au Burkina Faso, en Sierra Leone et en Algérie qui ont associé un faible niveau d'éducation à l'usage abusif des pesticides, à la difficulté à déchiffrer les pictogrammes et à la difficulté de lire les instructions et les avertissements de danger sur les étiquettes des conteneurs de pesticides [166-168].

Dans de telles conditions, de mauvaises pratiques de l'utilisation des phytosanitaires et l'ignorance des dangers chroniques accroissent non seulement des risques de santé directs (exposition des opérateurs), mais aussi indirects (contamination de l'environnement et les ressources en eau). Quarante-cinq agriculteurs et travailleurs agricoles (33.3 %) dans la région Souss Massa souffraient d'une ou plusieurs formes de symptômes de santé. Dans cette enquête, les symptômes signalés par les agriculteurs étaient une fatigue intense, des maux de tête, des rougeurs, des picotements des yeux et des troubles de vision. Egalement, treize cas ont vécu un antécédent d'intoxication aux pesticides. Ce résultat est corroboré aux conclusions de l'étude réalisée par Rahmoune et al. en Algérie, qui avaient indiqué que les participants à l'étude ressentaient quatre principaux symptômes post-application tels que les maux de tête (53.75%), des douleurs de l'estomac (12.5 %), des troubles de la vision (11.25 %) et de la fatigue (6.25 %). Selon la même étude, les agriculteurs étaient peu informés sur l'utilisation appropriée des mesures de protection individuelles et risquaient d'être contaminés [168]. Les résultats étaient en accord également avec une étude réalisée au Caméroun sur les effets aigus des pesticides sur la santé des agriculteurs camerounais, qui a révélé que les symptômes post-application ont été signalés par 54% des utilisateurs de pesticides. Ils avaient mentionné plusieurs symptômes tels que : la fatigue (12.4%), des maux de tête (12.4%) et des affections oculaires (16.8%). En outre, une proportion de 14.6% de ces agriculteurs avaient souffert d'une intoxication antérieure aux pesticides [169]. Le nombre de symptômes pourrait être lié au caractère toxique des phytosanitaires utilisées.

Tableau 24 : les symptômes post application des pesticides ressentis par les agriculteurs selon les différentes études.

Etude	Nombre des participants	Pays	Les symptômes ressentis		
			Céphalée	Asthénie	Affections oculaires
Rahmoune et al. (2018) [168]	80	Algérie	53.75%	6.25%	11.25%
Brice et al. (2017) [169]	137	Cameron	12.4%	12.4%	16.8%
Notre série (2020)	135	Maroc	19.3%	24.5%	17.1%

L'utilisation d'équipements d'application de pesticides de faible technologie par les agriculteurs, tels que les pulvérisateurs manuels ou à dos, peut accroître le risque d'exposition aux pesticides [170]. Berni et al., relevait dans leur étude au niveau de la région rural de Meknès une relation entre la déclaration des symptômes respiratoires, et neurologiques et l'application de pesticides avec les pulvérisateurs à dos, utilisés par 89,2 % des agriculteurs [158]. L'enquête de Lari et al. montrait également que la majorité des participants ont signalé plusieurs symptômes immédiatement après avoir pulvérisé les pesticides. Selon cette étude, le pulvérisateur à dos était le principal équipement utilisé par 92% des agriculteurs [171]. De même, la présente étude rapportait que plus de la moitié des agriculteurs et travailleurs agricoles utilisaient le pulvérisateur à sac à dos. Cette méthode, habituellement utilisée dans les petites exploitations agricoles pourrait accroître le risque de développer des effets néfastes de santé, car elle accélère la pénétration cutanée des pesticides [172]. La présente étude soulignait une inhibition significative de BChE chez les agriculteurs sans protection (6664 ± 2043 UI/L), par rapport à ceux qui se sont partiellement couverts pendant la pulvérisation avec des gants seuls (8703 ± 1858 UI/L) et des gants avec masque (7834 ± 1974 UI/L). Ce résultat a confirmé l'utilité de l'utilisation appropriée des équipements de protection dans la réduction et la prévention des effets néfastes de santé. Ils sont conçus pour protéger de nombreuses parties du corps.

Afin d'évaluer les éventuels effets toxiques des pesticides et en particuliers les insecticides inhibiteurs de BChE sur la santé des agriculteurs et les travailleurs agricoles, les paramètres biochimiques et hématologiques ont été évalués dans cette présente étude. Afin de comparer ces paramètres avec des témoins, un groupe de comparaison peu susceptible d'être exposé a été choisi en excluant les travailleurs dans des secteurs tels que l'agriculture et professions assimilées et en recrutant des témoins dans une zone plus urbaine. Cette

comparaison des résultats par rapport aux témoins permet de comprendre les processus normaux et pathologiques.

Les résultats de la présente étude concernant l'utilisation des pesticides et les paramètres hématologiques sont conformes aux études précédentes qui n'ont pas montré une relation constante entre l'exposition aux pesticides et les paramètres hématologiques chez les agriculteurs. D'après Aroonvilairat et al. le nombre moyen de GR, de GB, et le taux d'hématocrite et d'hémoglobine n'a pas différé de manière significative entre les agriculteurs ($5.01 \pm 0.53 \text{ } 10^6/\text{mm}^3$, $7.13 \pm 1.61 \text{ } 10^3/\text{mm}^3$, $43.59 \pm 3.08 \%$, $14.64 \pm 1.01 \text{ g/dl}$) et les contrôles ($5.18 \pm 0.44 \text{ } 10^6/\text{mm}^3$, $7.33 \pm 1.67 \text{ } 10^3/\text{mm}^3$, $43.21 \pm 2.55 \%$, $14.54 \pm 1.08 \text{ g/dl}$) ($p > 0.05$) [24]. La présente étude ne révélait qu'une faible diminution de la moyenne du TCMH chez les agriculteurs comparés aux témoins. Ceci pourrait refléter une anémie modérée. Selon une expérimentation sur des rats exposés aux pesticides, en particulier aux OP, la diminution de la TCMH était une manifestation de la diminution de l'hémoglobine [173]. En divergence, plusieurs études ont signalé des changements hématologiques chez la population exposée aux pesticides par rapport aux témoins non exposés. En effet, l'étude de García-García et al. montrait une augmentation des numérations des GR, des GB, des PQ, de l'Hb et de l'Hte chez les travailleurs des serres ($4.94 \pm 0.04 \text{ } 10^6/\text{mm}^3$, $7.23 \pm 0.15 \text{ } 10^3/\text{mm}^3$, $257.10 \pm 4.36 \text{ } 10^3/\text{mm}^3$, $14.36 \pm 0.10 \text{ g/dl}$, $43.16 \pm 0.30\%$) par rapport aux témoins ($4.62 \pm 0.05 \text{ } 10^6/\text{mm}^3$, $6.60 \pm 0.20 \text{ } 10^3/\text{mm}^3$, $243.93 \pm 5.84 \text{ } 10^3/\text{mm}^3$, $13.85 \pm 0.14 \text{ g/dl}$, $42.02 \pm 0.41 \%$) ($p < 0.05$), et également pendant la période d'exposition élevée par rapport à la période d'exposition faible aux pesticides [126]. Une observation similaire sur un profil hématologique anormal a été décrite par l'étude de Neghab et al. chez la population exposée aux pesticides, avec des différences significatives entre les valeurs moyennes de l'Hb, de l'Hct, du VGM, de la TCMH et de la CCMH entre les cas ($14.20 \pm 1.31 \text{ g/dl}$, $40.31 \pm 3.02 \%$, $80.09 \pm 7.76 \text{ } \mu\text{m}^3$, $28.19 \pm 3.21 \text{ pg}$, $35.22 \pm 1.88 \%$) et les témoins ($14.92 \pm 1.18 \text{ g/dl}$, $43.09 \pm 5.93 \%$, $87.07 \pm 6.73 \text{ } \mu\text{m}^3$, $29.74 \pm 2.72 \text{ pg}$, $34.19 \pm 2.14 \%$) [174]. Ces constats pourraient être dus à l'action perturbatrice des pesticides sur le tissu érythropoïétique ou, à défaut une réaction adaptative de la moelle osseuse face à une détérioration de la viabilité de la circulation cellulaire suite à des lésions oxydatives [126]. Cette dissimilitude de résultats par rapports aux différentes études antérieures sus mentionnées est probablement attribuée aux types des pesticides utilisés et aux conditions d'exposition.

Tableau 25 : les variations hématologiques entre les cas et les témoins selon les différentes séries.

Etude	Nombre de participants	Pays	Paramètres hématologiques
Aroonvilairat et al. (2015) [24]	64 agriculteurs, 124 témoins	Thaïlande	Variations non significatives
García-García et al. (2016) [126]	189 travailleurs agricoles, 19 témoins	Sud-est de l'Espagne	Une différence significative des variations hématologiques (GR, GB, PQ, l'Hb et l'Hte)
Neghab et al. (2018) [174]	70 détaillants de pesticides masculins (cas) et 64 sujets masculins	Iran	Une différence significative des valeurs moyennes de l'Hb, de l'Hct, du VGM, de la TCMH et de la CCMH entre les cas et les témoins.
Notre série (2020)	135 cas et 135 témoins	Maroc	Une diminution significative de TCMH chez les cas comparé aux témoins. Une variation non significative pour les autres paramètres hématologiques.

En outre, les modifications biochimiques sont estimées être des indicateurs biologiques pertinents, étant une réponse sensible de l'organisme à des expositions nuisibles pour la santé. Ces changements permettent de surveiller le degré d'exposition et de prévenir les effets irréversibles. En effet, des études récentes suggèrent une forte corrélation entre l'exposition aux pesticides et l'augmentation des valeurs de diverses enzymes hépatiques et rénales [126, 175]. Les enzymes hépatiques, aspartate aminotransférase (ASAT) et alanine aminotransférase (ALAT) sont utilisées comme marqueurs biologiques des troubles hépatiques. Dans la présente recherche, les enzymes sériques analysées, qui reflètent les dommages hépatiques (ALAT, ASAT), ont été sensiblement augmentées chez les agriculteurs et les travailleurs agricoles par rapport aux témoins. De même, des résultats des études expérimentales soutenant une élévation des enzymes ASAT et ALAT après exposition aux pesticides a été observé chez les fermiers du nord de la Tunisie (43.79 ± 9.85 UI/L et 49.28 ± 9.74 UI/L respectivement) par rapport au groupe contrôle (31.08 ± 6.12 UI/L et 33.14 ± 5.21 respectivement) [139]. Nos résultats concordent également avec les études épidémiologiques menées par Abdul-Aal et al. [30] et Kori et al. [135] qui ont fait état d'une augmentation de

ces enzymes chez les travailleurs chargés de l'application des pesticides. Ces données pourraient s'expliquer par l'effet hépatotoxique des pesticides [128, 139].

Tableau 26 : les variations des enzymes hépatiques entre les cas et les témoins selon les différentes séries.

Etude	Nombre de participants	Pays	Variations des enzymes hépatiques
Wafa et al. (2013) [139]	95 travailleurs agricoles/ 45 témoins	Tunisie	une élévation significative des enzymes ASAT et ALAT après exposition aux pesticides.
Abdul-Aal et al. (2019) [30]	30 agriculteurs et 25 témoins	Egypte	Une augmentation significative d'ASAT et d'ALAT, de 42.4% et 55.5%, respectivement).
Kori et al. (2019) [135]	51 agriculteurs et 54 témoins	Inde	Une augmentation d'ASAT de 12% (p <0,042), et d'ALAT de 16%, (p <0,035), par rapport aux témoins.
Notre série (2020)	135 cas et 135 témoins	Maroc	Une augmentation significative de l'ASAT et ALAT chez les cas (26.22±11.59UI/L, 25.63±13.47UI/L), comparé aux témoins (21.86±9.10UI/L, 22.12±9.39UI/L)

Les reins, qui sont principalement impliqués dans l'excrétion des xénobiotiques et des métabolites associés dans l'urine, sont particulièrement sensibles aux nuisances causées par les xénobiotiques tels que les pesticides [176]. Dans la présente étude, le taux d'urée était nettement plus élevé chez les agriculteurs que chez les témoins. Ce résultat est appuyé par les études de Khan et al. [177] et Hassanin et al. [127] qui ont constaté une différence statistiquement significative dans les valeurs moyennes de l'urée entre le groupe exposé et le groupe de référence. Ces résultats peuvent être dû en partie à une perturbation de la synthèse de l'urée en raison d'une altération de la fonction hépatique, ou à une diminution de la filtration rénale [178].

Tableau 27 : les variations du taux de l'urée entre les cas et les témoins selon les différentes séries.

Étude	Nombre de participants	Pays	Variations de l'urémie
khan et al. (2008) [177]	55 agriculteurs et 54 témoins	Pakistan	Une augmentation significative de l'urémie chez le groupe exposé (31 ± 7 mg/dl) comparé au groupe de référence (27 ± 6) ($p < 0.05$)
Hassanin et al. (2018) [127]	100 agriculteurs et 100 témoins	Egypte	Une augmentation significative de l'urémie chez le groupe exposé ($39,43 \pm 22$ mg/dL) comparé au groupe de référence (35 ± 26 mg/dl) ($p < 0.05$)
Notre série (2020)	135 agriculteurs et 135 témoins	Maroc	Une augmentation significative de l'urémie chez le groupe des agriculteurs (34 ± 12 mg/dl) comparé au groupe témoins (29 ± 8 mg/dl) ($p < 0.001$)

Diverses études ont indiqué que la BChE est un biomarqueur efficace pour la surveillance de l'exposition aux organophosphorés et aux carbamates [17, 179, 180]. Les résultats de cette étude montrent que de nombreux travailleurs agricoles présentaient des changements considérables dans l'inhibition de la butyrylcholinestérase en raison de l'exposition aux pesticides. Dans cette étude, nous avons constaté que l'activité de la cholinestérase sérique (BChE) a été significativement réduite chez les agriculteurs par rapport au groupe de contrôle ($p < 0,001$). Des résultats similaires avaient été signalés par études antérieures menées auprès d'ouvriers agricoles thaïlandais, brésiliens, péruviens, et sud brésilien qui ont trouvé une activité de BChE significativement plus faible ($p < 0.05$) chez les ouvriers agricoles exposés aux pesticides (3966.32 ± 1165.48 U/L, 7969.8 ± 1582.3 UI/L, 1549.5 ± 318.3 UI/L et 7446 ± 204 UI/L respectivement) par rapport au groupe de contrôle (5048.85 ± 1139.40 U/L, 9140.2 ± 2032.3 UI/L, 1786.9 ± 274.8 UI/L et 8246 ± 271 UI/L respectivement) [24, 143, 181, 182]. La présente étude a révélé que l'activité moyenne des BChE des cas (7554.52 ± 2107 UI/l) était similaire à une étude antérieure, qui a rapporté que l'activité de BChE était de (7564 ± 2200 UI/L) dans la zone agricole de la région Sahel en Tunisie [146]. Par contre, l'activité de BChE des agriculteurs de Souss Massa était plus élevée comparé au résultat réalisé auprès des travailleurs des bureaux municipaux d'hygiène, exposés aux pesticides, de la province de la région de Rabat-Salé-Kenitra au Maroc (3187.97 U/L) [145]. Cette différence relative pourrait être due à la taille importante de la population impliquée dans notre étude et aux méthodes utilisées pour mesurer la BChE.

Tableau 28 : les variations du taux sérique de BChE entre les cas et les témoins selon les différentes séries.

Étude	Nombre de participants	Pays	Variations de BChE
Aroonvilairat et al. (2015) [24]	64 agriculteurs et 60 témoins	Thailand	BChE chez les agriculteurs (3966,32 ± 1165,48 U/L), Vs chez les témoins (5048,85 ± 1139,40
Cataño et al. (2008) [181]	213 agriculteurs et 78 témoins	Pérou	BChE les agriculteurs (1549.5 ± 318.3UI/L), Vs chez les témoins (1786.9 ± 274.8 UI/L)
Bernieri et al. (2018) [143]	46 travailleurs agricoles et 27 sujets témoins.	Brésil	BChE les agriculteurs (7969.8 ± 1582.3UI/L), Vs chez les témoins (9140.2 ± 2032.3UI/L)
Cestonaro et al. (2020) [182]	62 agriculteurs et 54 témoins	Sud du Brésil	BChE chez les agriculteurs (7446 ± 204UI/L), Vs chez les témoins (8246 ± 271UI/L)
Birich et al. (2019) [145]	40 travailleurs	Maroc	BChE est de 3187.97 UI/L.
Araoud et al. (2011) [146]	110 travailleurs agricoles et 97 témoins.	Tunisie	BChE chez les agriculteurs (7564 ± 2200UI/L), Vs chez les témoins (8947 ± 2863UI/L)
Notre série (2020)	135 agriculteurs et 135 témoins	Maroc	BChE chez les cas (7554±2107 UI/L), Vs chez les témoins (10135±1909 UI/L).

Selon les lignes directrices de l'OMS pour l'interprétation de la mesure de la cholinestérase déclarent qu'une inhibition de 20 à 30 % est un indicateur d'exposition, alors que 30 à 50 % d'inhibition est un indicateur de danger. L'empoisonnement s'installe en cas d'inhibition de 50 % ou plus de cet enzyme [151]. Dans la présente étude, le taux d'inhibition de BChE était de 26% chez les agriculteurs et travailleurs agricoles. Ce taux signifie que la population étudiée est exposée aux pesticides. D'autres travaux rapportent les mêmes résultats, c'est le cas de l'étude de Hernández et al. et l'étude de Dutta et Bahadur qui ont trouvé une inhibition de 25% et 26% respectivement [183, 184]. Ce taux d'inhibition est plus augmenté en comparaison à certaines études telles que celles menées par Jintana et al. et Dhananjayan et al. qui ont reporté une inhibition de 24 % et 23.3% respectivement [185, 186]. Cependant , les agriculteurs Bangladais avait un taux d'inhibition de 60% de l'activité de BChE [187]. L'explication de cette différence n'est pas claire, bien qu'il soit possible qu'elle soit le résultat des différences dans les activités agricoles, les types de cultures, les types de

pesticides utilisés, le niveau d'exposition et les caractéristiques personnelles telles que l'âge, le sexe, le profil génétiques des cas.

Tableau 29 : les variations du taux d'inhibition de BChE entre les cas et les témoins selon les différentes séries.

Étude	Participants	Pays	Inhibition de BChE
Hernández et al. (2008) [183]	89 applicateurs des pesticides et 25 témoins	Espagne	Dépression de BChE de plus de 25% par rapport aux niveaux de référence
Dutta et Bahadur, (2019) [184]	95 agriculteurs et 60 témoins	Inde	Dépression de BChE de plus de 26% par rapport aux niveaux de référence
Jintana et al. (2009) [185]	90 agriculteurs et 30 témoins	Thailand	Dépression de BChE de 24% par rapport aux niveaux de référence
Dhananjayan et al. (2019) [186]	77 agriculteurs et 66 témoins	Inde	Dépression de BChE d'environ 23,31 % par rapport aux niveaux de référence
Notre série (2020)	135 agriculteurs et 135 témoins	Maroc	Dépression de BChE de 26 % par rapport aux niveaux de référence

En plus des sources potentielles d'exposition, les différences de l'activité de BChE ont été évaluées en fonction de certaines caractéristiques sociodémographiques et pratiques professionnelles chez les agriculteurs et les travailleurs agricoles. Dans cette étude, des associations entre l'inhibition du BChE avec l'âge et le genre des participants n'ont pas été constaté. Ces résultats concordent avec les résultats d'une étude marocaine qui a montré que la valeur moyenne des cholinestérases sériques de 168 personnes de sexe féminin est de $4\ 008,6 \pm 717,5$ U/L et celle de 157 personnes de sexe masculin est de $4\ 114,9 \pm 585,7$ U/L ($p=0.14$) [144]. Ce résultat pourrait être expliqué par l'implication des deux sexes dans les mêmes activités agricoles et exposés aux pesticides au même degré. De plus, les valeurs moyennes de cholinestérases sériques diminuent globalement avec les tranches d'âge, mais ce résultat reste non significatif ($p=0.65$) [144]. Dans une étude réalisée au Mexique, López-Carillo et al. ont également rapporté que les femmes avaient des valeurs de cholinestérase plus faibles que les hommes, mais ce résultat n'est pas statistiquement significatif. En revanche, elle a affirmé que les jeunes travailleurs présentaient une réduction marquée de

l'activité de BChE ($p = 0,007$) [188]. Cela pourrait s'expliquer en partie par le fait que les jeunes travailleurs agricoles pratiquaient le plus souvent des activités plus risquées [185]. Contrairement à nos résultats, Dutta et Bahadur ont montré une activité légèrement élevée de BChE chez les femmes (4.08 ± 1.66 $\mu\text{moles}/\text{min}/\text{ml}$) par rapport aux hommes (3.15 ± 1.95 $\mu\text{moles}/\text{min}/\text{ml}$) dans le groupe exposé aux pesticides [184]. Ce résultat est probablement due aux facteurs hormonaux et autres facteurs physiologiques qui peuvent également altérer ou agir comme facteurs de confusion sur l'effet de l'exposition aux pesticides chez les femmes [184, 185].

Ce travail démontrait également qu'il n'y avait aucune association entre la variation du taux de BChE et le niveau d'instruction chez les agriculteurs et les travailleurs agricoles. Ce résultat est cohérent avec celui de Thetkathuek et al. qui a rapporté que le niveau d'instruction des travailleurs n'était pas lié à des niveaux anormaux de BChE [189]. Il y a désaccord sur ce point, puisque Araoud et al. ont relevé les travailleurs analphabètes avaient un taux de BChE remarquablement bas (6842 ± 1766 UI/L) par rapport aux agriculteurs ayant un niveau scolaire primaire (8148 ± 2112 UI/L) ($P = 0,01$)[146].

La comparaison de la moyenne de la BChE en fonction de la profession au sein du groupe des cas a montré que les travailleurs agricoles ont connu une diminution non significative de l'activité de BChE de plus de 3 % par rapport aux agriculteurs. Ce résultat est analogue à plusieurs études [1, 181, 190], relevant que le niveau moyen de cholinestérase sérique n'étaient pas statistiquement différent entre les agriculteurs, les pulvérisateurs et les autres professionnels agricoles ($p > 0,05$). Ce qui explique que l'exposition aux pesticides est équivalente chez les différentes catégories de travailleurs.

Plusieurs études ont montré que la toxicité des pesticides dépendait de la durée d'exposition. Ishak et al. ont signalé une forte corrélation entre le niveau de BChE et la durée de travail des agriculteurs ($r = - 0,872$) [191]. Ainsi, Aroud et al. constataient une corrélation négative entre l'activité moyenne de BChE et l'ancienneté de l'exposition aux pesticides excédant dix ans ($r = - 0.251$, $p = 0.02$) [146]. Ces études approuvent nos résultats qui ont montré une diminution statistiquement significative du taux de BChE avec l'augmentation du nombre d'année de travail dans une ferme ($r = -0.309$, IC95 (-0.454 ; - 0.148), $p < 0.001$). Ce résultat pourrait être dû à la sous-utilisation des EPI par les agriculteurs chevronnés [105]. Par contre, Ramdan et al. découvraient une corrélation positive entre l'activité de BChE et les années de travail ($p = 0.001$), ce qui a été expliqué par la faible durée d'exposition des travailleurs agricoles aux pesticides [192].

Notre étude a révélé également une inhibition de 16% de BChE chez les agriculteurs et les travailleurs agricoles ayant plus de trente ans dans l'utilisation des pesticides par rapport à ceux ayant une durée d'exposition inférieure ou égal à dix ans. Nous avons montré également une diminution très significative de BChE chez les cas appliquant les pesticides quotidiennement, par rapport à ceux ayant une fréquence d'application de moins d'une fois par mois ($p < 0.001$). En accord avec d'autres rapports, Aroud et al. ont rapporté une diminution nettement plus faible de BChE chez les travailleurs dont le nombre d'années de travail a dépassé vingt ans (6840 ± 2146 UI/L) en comparaison avec ceux présentant un antécédent d'exposition inférieur ou égal à vingt ans (7919 ± 2125 IU/L) ($P < 0,05$) [146]. Ces données peuvent démontrer les effets cumulatifs d'une exposition à long terme à ces produits toxiques qui risquent de causer des troubles de santé chez les agriculteurs et les travailleurs agricoles.

L'application fréquente de pesticides engendrait une toxicité analogue à celle de doses sublétales répétées de pesticides [193], ce qui peut provoquer de graves lésions des hépatocytes et de certains organes, entraînant une modification considérable des niveaux d'enzymes hépatiques [194]. De ce fait, l'étude de la corrélation entre l'activité du BChE et chacun des paramètres de la fonction hépatique a montré une corrélation significative faible entre le BChE et l'ASAT ($r_s = -0.17$, $IC_{95\%} (-0.329; -0.000630)$), et entre le BChE et l'ALAT ($r_s = -0.166$, $IC_{95\%} (-0.326 - 0.00271)$). Cette corrélation pourrait être expliquée par le début de l'effet hépatotoxique préclinique des pesticides [195].

Les études antérieures ont démontré que le port des EPI peut réduire efficacement le risque d'exposition aux pesticides [196, 197]. Notre étude a constaté une inhibition significative de 18% de l'activité de BChE chez les cas qui n'utilisent pas les EPI, comparée au groupe cas-avec EPI. On note aussi une diminution faible de BChE chez ceux qui utilisent correctement les équipements de protection individuels. Ce résultat est cohérent avec d'autres études: Hofmann et al. montraient que les personnes qui portaient un masque complet et des chaussures résistantes aux produits chimiques présentaient des degrés d'inhibition du BChE nettement moins élevés [198]. Au Zimbabwe, Magauzi et al. ont constaté que la non utilisation des EPI a été associée de manière significative à une activité cholinestérasique anormale (Odds ratio= 2 ; $IC_{95\%} : 1,07 - 3,68$) [199]. Ce résultat est appuyé également par Khan et al., qui ont montré que les agriculteurs victimes d'une intoxication aux pesticides (BChE >20% d'inhibition) ont utilisé beaucoup moins les EPI et de mesures de sécurité que le groupe normal (BChE <20 % d'inhibition) [200].

Dans la présente étude, le rôle de l'exposition résidentielle « liée à l'habitat » à proximité des zones agricoles a été étudié. Les agriculteurs et les travailleurs agricoles vivant dans les zones agricoles peuvent être exposés aux pesticides professionnellement ou en raison de la contamination de leur environnement par la dérive de pulvérisation des pesticides dans les champs agricoles situés à proximité de leur domicile. Dans cette étude, nous avons noté une diminution significative de BChE (inhibition de 19%) chez les agriculteurs et travailleurs agricoles habitant à une distance de moins de 50 mètres d'une zone agricole, en comparaison avec ceux dont l'habitation est située à une distance de plus de 1Km. Selon une revue systématique réalisée par Dereumeaux et al. la distance observée dans notre étude se situe dans la fourchette des distances dans lesquelles des études antérieures ont observé une diminution du cholinestérase [201]. En Argentine, Martínez-Perafán et al. ont montré que l'activité de la BChE était significativement plus faible chez les participants de Montecarlo (8511.69 ± 353.59 UI/L), qui vivaient près de cultures horticoles et fruitières (distance moins de 100 m), par rapport à ceux d'Exaltación de la Cruz ($10,292.60 \pm 411.03$ UI/L) (distance plus de 100 m) [202]. La distance parcourue par la dérive des pesticides est influencée par la méthode d'application des pesticides, les conditions météorologiques, la topographie, et les caractéristiques de la culture [201]. Étant donné qu'en agriculture, des mélanges de plusieurs classes de pesticides sont fréquemment utilisés, il est probable que la diminution seulement de 19% de l'activité de BChE pourrait être due à l'exposition à d'autres classes de pesticides en plus des inhibiteurs de la butyrylcholinestérase. Les résultats de notre étude confirment les preuves croissantes que la dérive hors cible est une source importante d'exposition aux pesticides pour les personnes vivantes dans les communautés agricoles [203, 204]. Il est probable que les résidents permanents des zones agricoles sont chroniquement exposés aux résidus chimiques à travers le vent, l'eau de puits et même les vêtements des travailleurs sur le terrain. Ces résultats fournissent des informations pratiques sur les distances auxquelles les populations peuvent courir un risque accru d'exposition aux pesticides. Selon les résultats de cette étude, on ne peut toutefois pas écarter complètement l'hypothèse que la consommation de l'eau de puits pourrait contribuer à la diminution de l'activité de BChE. L'évaluation de l'activité de BChE chez les cas qui consommaient l'eau de puits a pu expliquer en partie nos résultats concernant la dépression significative de cet enzyme (un taux d'inhibition de 11%).

L'exploitation analytique des résultats de l'enquête par la technique de clustering a permis de mettre en évidence deux classes homogènes selon leurs taux de BChE. Une classe des cas avec une diminution de 11.5% du taux moyen de BChE par rapport aux témoins (Cluster 1 : faible inhibition), et la deuxième classe des cas avec une diminution de 45%

BChE (Cluster 2 : forte inhibition). Dans la présente étude, la distribution du taux moyen de BChE diffère significativement dans les clusters ($p < 0,001$). Conformément aux lignes directrices de l'OMS [151], le taux d'inhibition de la BChE chez le deuxième cluster constitue un indicateur de danger. La comparaison entre les deux sous-groupes construits (les deux clusters) selon les variables sociodémographique, exposition professionnelle et paramètre biologique a permis d'identifier les facteurs qui sont spécifiquement associés à la diminution de BChE. En effet, nous avons remarqué que l'utilisation des équipements de protection est significativement plus faible chez le deuxième cluster avec une plus grande fréquence d'application des pesticides. De plus, il y avait une différence de répartition significative des deux sous-groupes par rapport à la présence d'intoxication antérieure. Ce résultat approuve le constat de l'étude de Muñoz-Quezada et al. qui ont montré que l'utilisation d'un EPI était un facteur de protection (OR=0.338, IC95% 0.143-0.797) contre les symptômes d'intoxication aiguë par les pesticides[205]. On note également une augmentation peu significative ($p<0.05$) des taux moyen de l'urée et de l'ASAT chez les individus de deuxième cluster par rapport au premier cluster. Ces résultats pourraient confirmer l'existence d'une légère altération de la fonction hépatique, non significative sur le plan clinique, comme l'ont expliqué Karami-Mohajeri et al. Et Hernández et al. [132, 195].

Divers études ont associé l'exposition humaine aux pesticides à la présence de la plupart des symptômes de santé indésirables liés à l'inhibition du cholinestérase [142, 206]. L'étude de Guytingco et al. réalisée en Thaïlande a observé que le principal symptôme signalé par les participants présentant des taux sériques anormaux d'acétylcholinestérase était des vertiges [180]. De même une autre étude dans la bande de Gaza réalisée par Mourad Abu T a signalé que l'activité de la BChE était significativement inhibé chez les travailleurs agricoles ayant ressenti des sensations de brûlure dans les yeux et le visage ou des éruptions cutanées ($p < 0,05$) [156]. Pour notre étude la comparaison de la prévalence des symptômes ressentis entre les deux clusters n'a pas montré une différence significative. Ainsi, cette observation peut suggérer que d'autres facteurs pourraient entrer en jeu et qui accélèrent l'apparition des symptômes. L'apparition des symptômes liée à l'exposition aux pesticides dépendent de la fréquence et de la concentration des pesticides utilisées, ainsi que l'utilisation des mesures de protection individuelles [170, 207]. Des constatations similaires avaient été signalées par notre étude et qui suggère que l'exposition aux pesticides a été réduite chez les agriculteurs ayant adopté un comportement protecteur approprié. Cependant, ce résultat doit être confirmé par une étude indépendante avec des variables sanitaires plus objectives en raison de la présence des symptômes chez les deux clusters.

De plus, comme il est démontré au-dessus, l'exposition environnementale peut aussi augmenter le risque d'exposition aux pesticides chez la population agricole. En effet, la comparaison entre les deux clusters a montré que 68.5% des individus appartenant au cluster 2 (inhibition de 45% de BChE) résident à une distance de moins d'un kilomètre d'une zone agricole, et 93% consommaient l'eau de puits. Ce résultat pourrait être expliqué par la possibilité de présence de pesticides dans l'air et qui peuvent également s'infiltrer dans les eaux souterraines ou de surface. L'étude a également mis en évidence un certain nombre de facteurs contribuant à la réduction de la BChE chez les agriculteurs et les travailleurs agricoles. Les analyses stratifiées pour tenir compte des différences entre les deux groupes et la modélisation logistique pour contrôler les facteurs de confusion ont fourni une image plus crédible des facteurs de risque. Les résultats de cette étude indiquent que l'application quotidienne de pesticides multiplie par six le risque d'inhibition de BChE, conforme aux études antérieures. Il a été établi que le fait de manipuler les produits agrochimiques plus de 8 heures par jour était significativement associés à une activité cholinestérasique anormale (Odds ratio= 2,14 ; IC_{95%} : 1,17 - 3,90) [199]. Dans la présente, il est intéressant de noter que lorsque le facteur d'intoxication antérieure aux pesticides a été analysé séparément ou ajustée, un risque considérablement accru d'inhibition de la BChE a été constaté (ORa=6.18, IC_{95%} [1.02 -37.29]). Il serait pertinent d'éviter ces intoxications en adoptant des interventions préventives visant à améliorer l'utilisation sécuritaire des pesticides. Le modèle final a permis également de révéler que la consommation de l'eau de puits était le prédicteur le plus puissant du risque d'inhibition de la BChE (ORa=8, [IC_{95%} 1.42-44.98]). Il est postulé que l'eau de puits pourrait être un véhicule pour divers résidus de pesticides [208]. Certains facteurs qui n'étaient pas associés au développement de l'inhibition de la BChE devraient néanmoins être renforcés chez les agriculteurs et travailleurs agricoles. Nos résultats montraient une réduction du risque chez les professionnels qui utilisent les EPI au cours de l'application des pesticides, et qui sont cohérents avec l'étude de Magauzi et al. qui a montré également que la non utilisation des EPI a été associée de manière significative à une activité cholinestérasique anormale (Odds ratio= 2,00 ; IC_{95%} : 1,07 - 3,68) [199]. Dans notre série, une fréquence d'application des pesticides moins fréquente (moins d'une fois par mois) réduisait le risque de développer l'inhibition de la BChE de 40%.

Les points forts de l'étude comprennent un échantillon de grande taille et une richesse d'informations provenant des études antérieures. Malgré l'ampleur future de l'utilisation des pesticides au Maroc, aucune étude n'a évalué simultanément le rôle des différents facteurs expliquant l'inhibition de la BChE en faisant appel à des analyses

multivariée. Notre recherche est l'une des rares études, si ce n'est pas la première à notre connaissance. En outre, cette étude a permis de recueillir des données biologiques objectives sur les risques d'exposition aux pesticides et d'analyser ces données conformément aux recommandations de l'OMS. Un autre avantage est que la population étudiée était composée d'individus appartenant au même groupe ethnique. Il s'agit d'un groupe très homogène qui permet de réduire les influences génétiques. Plusieurs limites ont été prises en compte dans cette étude. La prévalence des symptômes de santé a été évaluée de manière subjective. Les symptômes de santé examinés ont des causes multiples et peuvent ne pas être causés uniquement par l'exposition aux pesticides. Les agriculteurs ont été exposés à d'autres pesticides en plus des OP et des carbamates, tels que les fongicides et les herbicides. Par conséquent, il est difficile de déterminer quels types de pesticides ont causé les changements biologiques et biochimiques décrits dans cette présente étude. L'activité de BChE chez presque tous les agriculteurs et travailleurs agricoles était dans l'intervalle normal, ce qui indique qu'ils ont été exposés à de faibles niveaux d'OP et de carbamates. Ce faible niveau d'exposition pourrait ne pas être suffisamment élevé pour produire des symptômes définitifs, limitant ainsi l'interprétation de nos données. Nous n'avons pas pu réaliser une étude incluant les niveaux de base du cholinestérase sérique des travailleurs parce qu'ils travaillaient déjà depuis un certain temps au moment de l'étude. Le suivi des travailleurs nouvellement employés aurait été intéressant, mais très difficile à réaliser du fait de la migration des travailleurs d'une région à l'autre. Une autre limite de l'étude est le refus de quelques agriculteurs de participer à notre étude et nous n'avons aucune connaissance de leur exposition aux pesticides.

Conclusion

Conclusion

Bien que les effets aigus de l'exposition aux pesticides sur la santé soient nombreux, peu de recherches ont été menées sur leurs effets potentiels sur la santé. Les données insuffisantes sur ces effets dans notre pays nous a encouragé à entreprendre cette étude, qui nous a permis de mieux reconnaître les spécificités d'utilisation des phytosanitaires par les agriculteurs et travailleurs agricoles de la région Souss Massa et leurs effets délétères.

Dans cette optique, nous avons articulé ce travail autour de trois principaux axes de recherches. Le premier axe a consisté à mener une enquête sur les pratiques liées à l'utilisation des pesticides par les agriculteurs et travailleurs agricoles. Dans le deuxième axe, nous avons centré notre étude sur l'analyse et l'évaluation des paramètres hématologiques et biochimiques des participants et leur comparaison à un groupe de contrôle afin de déterminer et de quantifier les conséquences biologiques liés à l'exposition aux pesticides. Nous avons complété cet axe par le dosage d'un biomarqueur (BChE). Nous avons achevé notre étude par le troisième axe, qui s'est focalisé sur l'étude des facteurs associés à l'inhibition de BChE des agriculteurs et travailleurs agricoles.

Les résultats de nos investigations ont mis en évidence l'application de divers pesticides appartenant à différentes classes. Ils appartiennent principalement aux familles des organophosphorés, des néonicotinoïdes et des pyréthri-noïdes. Cette étude nous a permis de révéler que les méthodes d'application des pesticides et les mesures de protection individuelles ne sont pas conformes aux normes de l'OMS. Les moyens utilisés pour l'application, le stockage et la gestion des vides accroissent également le risque d'exposition aux pesticides. Le niveau d'instruction bas de la plupart des agriculteurs et travailleurs agricoles constitue un obstacle devant la lecture et à la compréhension des instructions d'emploi de pesticides qui sont le plus souvent mentionnés en d'autres langues. Enfin, certains participants consommaient l'eau de puits et s'exposaient indirectement aux pesticides.

Le dosage et l'analyse des paramètres biochimiques ont montré une possible altération hépatique chez le groupe des cas. L'activité du BChE est un indicateur utile pour surveiller les travailleurs chroniquement exposés aux pesticides. Cette étude a mis en évidence des perturbations de l'activité de la butyrylcholinestérase. Par contre, la comparaison des paramètres hématologiques entre les cas et les témoins n'a pas permis de mettre en évidence la leucocytose et la diminution du taux d'hémoglobine.

Les différents symptômes déclarés par les agriculteurs et travailleurs agricoles sont les céphalées, les rougeurs et les picotements des yeux et la fatigue intense qui pourrait probablement être la conséquence d'une exposition aux pesticides en post application.

Ces résultats pourraient servir de base pour instaurer de futures recommandations visant à réduire l'exposition aux pesticides. Malgré l'ampleur future de l'utilisation abusive des pesticides aucune étude n'a évalué simultanément le rôle des différents facteurs expliquant l'inhibition de BChE en faisant appel à des analyses multivariées; La présente recherche en est l'une des rares études, si ce n'est pas la seule. Déterminer ces facteurs de risque permettra de mettre l'accent sur les stratégies de prévention et d'éducation en santé communautaire. La diminution significative de la BChE observée dans le groupe exposé, associée à une augmentation significative des enzymes hépatiques, incite à surveiller la BChE et la formule sanguine complète afin de prévoir et de prévenir les risques sanitaires des pesticides. Les résultats de cette étude suggèrent que des efforts continus sont nécessaires pour promouvoir le respect des pratiques de manipulation des pesticides par les manipulateurs de pesticides. Un programme d'éducation pour la santé axé sur les effets des pesticides doit être effectué pour minimiser le risque de leur utilisation incorrecte. Il doit comprendre des recommandations sur les mesures de santé et de sécurité les plus appropriées et sur l'importance de l'utilisation d'une protection personnelle lors de la préparation et l'application des pesticides. De plus, l'instauration des centres anti-poisons dans les structures sanitaires régionales paraît indispensable, afin d'assurer un suivi régulier des cas d'intoxication aux pesticides.

De nombreuses perspectives peuvent être envisagées afin d'approfondir et de compléter les données sur les effets des pesticides sur la santé des agriculteurs. Cette étude mérite d'être suivie par des études à long terme sur les manipulateurs de pesticides en raison de l'absence d'un protocole d'utilisation standard et homogène.

Dans le futur, il serait intéressant aussi d'étudier les performances mnésiques et cognitives des manipulateurs de pesticides.

Références bibliographiques

1. Mathew P, Jose A, Alex RG, Mohan VR: **Chronic pesticide exposure: Health effects among pesticide sprayers in Southern India.** *Indian journal of occupational environmental medicine* 2015, **19**(2):95.DOI: 10.4103/0019-5278.165334.
2. Gatignol M, Etienne J: **Rapport de l'Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques.** In: *Rapport sur pesticides et santé.* Edited by Sénat, vol. 2463. Available from:<https://bit.ly/2Ayk34N> (Consulted on 12/01/2020); 2010: 262.
3. Pretty J, Bharucha ZP: **Integrated pest management for sustainable intensification of agriculture in Asia and Africa.** *Insects* 2015, **6**(1):152-182.DOI: 10.3390/insects6010152.
4. Caldas ED: **Toxicological Aspects of Pesticides.** In: *Sustainable Agrochemistry.* Springer; 2019: 275-305.
5. Maggi F, Tang FH, la Cecilia D, McBratney A: **PEST-CHEMGRIDS, global gridded maps of the top 20 crop-specific pesticide application rates from 2015 to 2025.** *Scientific data* 2019, **6**(1):1-20.DOI: org/10.1038/s41597-019-0169-4.
6. Zhang W: **Global pesticide use: Profile, trend, cost/benefit and more.** *Proceedings of the International Academy of Ecology Environmental Sciences* 2018, **8**(1):1.
7. **Haut-Commissariat au Plan. Recensement Général de la Population et de l'Habitat de 2014** [<https://bit.ly/3bmWA2V> (consulted on 5/12/2019)]
8. Saadane O: **L'impact des pesticides sur l'environnement et la sante humaine et methodes alternatives.** *Thèse de Doctorat.* Université Mohamed V, Rabat, Maroc; 2018.
9. Fan L, Niu H, Yang X, Qin W, Bento CP, Ritsema CJ, Geissen V: **Factors affecting farmers' behaviour in pesticide use: Insights from a field study in northern China.** *Science of the Total Environment* 2015, **537**:360-368.DOI: org/10.1016/j.scitotenv.2015.07.150.
10. Eddaya T, Boughdad A, Becker L, Chaimbault P, Zaïd A: **Use and risk of pesticides to protect the health of spearmint in south-central Morocco** *Journal of Materials and Environmental Science* 2015, **6**(3):656-665.
11. El Cadi MA, Mezzane A, Meddah B, Khabbal Y, Idrissi L: **Intoxications mortelles aux pesticides au Maroc (2000–2005).** *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique* 2009, **57**:S6.DOI: 10.1016/j.respe.2009.02.019.
12. Wesseling C, McConnell R, Partanen T, Hogstedt C: **Agricultural pesticide use in developing countries: health effects and research needs.** *International journal of health services* 1997, **27**(2):273-308.DOI: org/10.2190/E259-N3AH-TA1Y-H591.
13. Androutopoulos VP, Hernandez AF, Liesivuori J, Tsatsakis AM: **A mechanistic overview of health associated effects of low levels of organochlorine and organophosphorous pesticides.** *Toxicology* 2013, **307**:89-94.DOI: 10.1016/j.tox.2012.09.011.
14. Manyilizu W, Mdegela R, Kazwala R, Nonga H, Muller M, Lie E, Skjerve E, Lyche J: **Association of long-term pesticide exposure and biologic parameters in female farm workers in Tanzania: A cross sectional study.** *Toxics* 2016, **4**(4):25.DOI: 10.3390/toxics4040025.
15. Dhananjayan V, Ravichandran B, Health: **Occupational health risk of farmers exposed to pesticides in agricultural activities.** *Current Opinion in Environmental Science Health* 2018, **4**:31-37.DOI: 10.1016/j.coesh.2018.07.005.
16. Phung D, Miller G, Connell D, Chu C: **Is the World Health Organization predicted exposure assessment model for space spraying of insecticides applicable to agricultural farmers?** *Environmental Science Pollution Research* 2019, **26**(1):896-904.DOI: 10.1007/s11356-018-3701-8.
17. Kapka-Skrzypczak L, Cyranka M, Skrzypczak M, Kruszewski M: **Biomonitoring and biomarkers of organophosphate pesticides exposure-state of the art.** *Annals of Agricultural and Environmental Medicine* 2011, **18**(2).
18. Hongsisong S, Kerdnoi T, Polyiem W, Srinual N, Patarasiriwong V, Prapamontol T: **Blood cholinesterase activity levels of farmers in winter and hot season of Mae Taeng District, Chiang Mai Province, Thailand.** *Environmental Science and Pollution Research* 2018, **25**(8):7129-7134.DOI: 10.1007/s11356-015-4916-6.

19. Oliveira Pasiani J, Torres P, Roniery Silva J, Diniz BZ, Caldas E: **Knowledge, attitudes, practices and biomonitoring of farmers and residents exposed to pesticides in Brazil.** *International journal of environmental research and public health* 2012, **9**(9):3051-3068.DOI: 10.3390/ijerph9093051
20. Mercey G, Verdelet T, Renou J, Kliachyna M, Baati R, Nachon F, Jean L, Renard P-Y: **Reactivators of acetylcholinesterase inhibited by organophosphorus nerve agents.** *Accounts of chemical research* 2012, **45**(5):756-766.DOI: 10.1021/ar2002864.
21. Lionetto MG, Caricato R, Calisi A, Giordano ME, Schettino T: **Acetylcholinesterase as a biomarker in environmental and occupational medicine: new insights and future perspectives.** *BioMed research international* 2013, **2013**.DOI: 10.1155/2013/321213.
22. Vale A, Lotti M: **Organophosphorus and carbamate insecticide poisoning.** In: *Handbook of clinical neurology.* vol. 131: Elsevier; 2015: 149-168.
23. Nerilo SB, Martins FA, Nerilo LB, Salvadego VEC, Endo RY, Rocha GHO, Mossini SAG, Janeiro V, Nishiyama P, Machinski Junior M: **Pesticide use and cholinesterase inhibition in small-scale agricultural workers in southern Brazil.** *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences* 2014, **50**(4):783-791.DOI: 10.1590/S1984-82502014000400014.
24. Aroonvilairat S, Kespichayawattana W, Sornprachum T, Chaisuriya P, Siwadune T, Ratanabanangkoon K: **Effect of pesticide exposure on immunological, hematological and biochemical parameters in Thai orchid farmers—a cross-sectional study.** *International journal of environmental research and public health* 2015, **12**(6):5846-5861.DOI: 10.3390/ijerph120605846.
25. Taghavian F, Vaezi G, Abdollahi M, Malekirad AA: **Comparative toxicological study between exposed and non-exposed farmers to organophosphorus pesticides.** *Cell Journal* 2016, **18**(1):89.DOI: 10.22074/cellj.2016.3991.
26. Araoud M, Neffeti F, Douki W, Hfaiedh HB, Akrouf M, Hassine M, Najjar MF, Kenani A: **Adverse effects of pesticides on biochemical and haematological parameters in Tunisian agricultural workers.** *Journal of exposure science and environmental epidemiology* 2012, **22**(3):243-247.DOI: 10.1038/jes.2012.11.
27. Hu R, Huang X, Huang J, Li Y, Zhang C, Yin Y, Chen Z, Jin Y, Cai J, Cui F: **Long-and short-term health effects of pesticide exposure: a cohort study from China.** *PloS One* 2015, **10**(6).DOI: 10.1371/journal.pone.0128766.
28. Benford DJ, Hanley AB, Bottrill K, Oehlschlager S, Balls M, Branca F, Castegnaro JJ, Descotes J, Hemminiki K, Lindsay D: **Biomarkers as predictive tools in toxicity testing: the report and recommendations of ECVAM workshop 40.** *Alternatives to laboratory animals* 2000, **28**(1):119-131.DOI: 10.1177/026119290002800104.
29. Payán-Rentería R, Garibay-Chavez G, Rangel-Ascencio R, Preciado-Martinez V, Munoz-Islas L, Beltrán-Miranda C, Mena-Munguía S, Jave-Suárez L, Feria-Velasco A, De Celis R: **Effect of chronic pesticide exposure in farm workers of a Mexico community.** *Archives of environmental and occupational health* 2012, **67**(1):22-30.DOI: 10.1080/19338244.2011.564230.
30. Abdul_Aal M, Afify A, Mahmoud KW: **Assessment of hematological, biochemical and Oxidative Stress parameters on Agricultural Pesticides Application Workers in Egypt.** *Arab Universities Journal of Agricultural Sciences* 2019, **27**(2):1619-1625.DOI: 10.21608/ajs.2019.14002.1050.
31. Jallow M, Awadh D, Albaho M, Devi V, Thomas B: **Pesticide knowledge and safety practices among farm workers in Kuwait: Results of a survey.** *International journal of environmental research and public health* 2017, **14**(4):340.DOI: 10.3390/ijerph14040340.
32. Al Zadjali S, Morse S, Chenoweth J, Deadman M: **Factors determining pesticide use practices by farmers in the Sultanate of Oman.** *Science of the Total Environment* 2014, **476**:505-512.DOI: 10.1016/j.scitotenv.2013.12.040.
33. Khan M, Mahmood HZ, Damalas CA: **Pesticide use and risk perceptions among farmers in the cotton belt of Punjab, Pakistan.** *Crop Protection* 2015, **67**:184-190.DOI: 10.1016/j.scitotenv.2015.05.110.

34. Blanco-Munoz J, Lacasana M: **Practices in pesticide handling and the use of personal protective equipment in Mexican agricultural workers.** *Journal of agromedicine* 2011, **16**(2):117-126.DOI: 10.1080/1059924X.2011.555282.
35. Lebov JF, Engel LS, Richardson D, Hogan SL, Hoppin JA, Sandler DP: **Pesticide use and risk of end-stage renal disease among licensed pesticide applicators in the Agricultural Health Study.** *Occup Environ Med* 2016, **73**(1):3-12.DOI: 10.1136/oemed-2014-102615.
36. Mwabulambo SG, Mrema EJ, Ngowi AV, Mamuya S: **Health symptoms associated with pesticides exposure among flower and onion pesticide applicators in Arusha region.** *Annals of global health* 2018, **84**(3):369.DOI: 10.29024/aogh.2303.
37. Gangemi S, Miozzi E, Teodoro M, Briguglio G, De Luca A, Alibrando C, Polito I, Libra M: **Occupational exposure to pesticides as a possible risk factor for the development of chronic diseases in humans.** *Molecular medicine reports* 2016, **14**(5):4475-4488.DOI: 10.3892/mmr.2016.5817.
38. Maroni M, Fanetti AC, Metruccio F: **Risk assessment and management of occupational exposure to pesticides in agriculture.** *La Medicina del lavoro* 2006, **97**(2):430-437.DOI: article/med/17017381.
39. **Ministère de l'Intérieur, Direction Générale des Collectivités Locales, Monographie Generale, la région de Souss-Massa, Maroc.** In.; 2015.
40. Agnaou M, Nadir M, Alla AA, Bazzi L, El Alami Z, Moukrim A: **Organochlorine pesticides level evaluation in a Morocco Southernwetland: Massa estuary.** *Journal of Materials and Environmental Sciences* 2017, **8**:3496-3501.
41. **Association CropLife. Point de vue sur la contrefaçon et la contrebande des pesticides au Maroc.** [<https://bit.ly/2WOSZp7> (Consulted on 20/12/2019)]
42. Toribio Jiménez J, Ruvalcaba Ledezma JC, Cortés Ascencio SY, Prieto García F, Pelallo Martínez NA, Vázquez Alvarado P: **Intoxication and risks derived from exposure to pesticides in farmers Metztitlan Hidalgo, Mexico.** *Kasmera* 2015, **43** (1).
43. Garcia FP, Ascencio SYC, Oyarzun JG, Hernandez AC, Alavarado PV: **Pesticides: classification, uses and toxicity. Measures of exposure and genotoxic risks.** *Research Journal of Environmental Science and Toxicology* 2012, **1**(11):279-293.
44. **Parlement européen et du Conseil. Les exportations et importations de produits chimiques dangereux (JOCE n° L 204 du 31 juillet 2008)- dernière modification par le règlement (UE) n° 73/2013 de la commission du 25 janvier 2013.** In., vol. n° 689/2008 Available from: <https://bit.ly/35Ti2eU> (Consulted on 12/01/2020); 17/07/2014.
45. Piel C: **Tumeurs du système nerveux central et expositions agricoles aux pesticides.** *Thèse de Doctorat.* Université de Bordeaux; 2018.
46. Baldi I, Cordier S, Coumoul X, Elbaz A, Gamet-Payraastre L, Lebailly P, Multigner L, Rahmani R, Spinosi J, van Maele-Fabry G: **Pesticides: effets sur la santé.** In., Inserm edn. Paris: Institut national de la santé et de la recherche médicale 2013.
47. OMS: **Classification OMS recommandée des pesticides en fonction des dangers qu'ils présentent et lignes directrices pour la classification,** . In., 2019 edn; 2020.
48. Chevrier C: **Rôle de l'exposition aux pesticides sur les capacités intellectuelles de l'enfant.** In: *YearBook Santé et environnement* Available from: <https://bit.ly/2LEw1vl>; 2019.
49. Toral GM, Baouab RE, Martinez-Haro M, Sánchez-Barbudo IS, Broggi J, Martínez-de la Puente J, Viana D, Mateo R, Figuerola J: **Effects of Agricultural Management Policies on the Exposure of Black-Winged Stilts (*Himantopus himantopus*) Chicks to Cholinesterase-Inhibiting Pesticides in Rice Fields.** *PLoS one* 2015, **10**(5).DOI: 10.1371/journal.pone.0126738.
50. Gupta RC, Mukherjee IRM, Malik JK, Doss RB, Dettbarn W-D, Milatovic D: **Insecticides.** In: *Biomarkers in toxicology.* Elsevier; 2019: 455-475.
51. Testud F, Grillet J: **Insecticides organophosphorés, carbamates, pyréthrinoïdes de synthèse et divers.** *Encyclopédie médico-chirurgicale* 2007, **16**:059-C-010.
52. Mamadou A, Doumma A, Mazih A, Coulibaly B: **Exposition aux organophosphorés en milieu rural nigérien: étude de l'activité enzymatique érythrocytaire des cholinestérases comme**

- indicateur biologique. In: *La revue électronique en sciences de l'environnement*. vol. 8; 2008: 0-0.
53. OMS: **The WHO recommended classification of pesticides by hazard and guidelines to classification 2009**: World Health Organization; 2010.
54. Dhoub I, Jallouli M, Annabi A, Marzouki S, Gharbi N, Elfazaa S, Lasram MM: **From immunotoxicity to carcinogenicity: the effects of carbamate pesticides on the immune system**. *Environmental Science and Pollution Research* 2016, **23**(10):9448-9458.DOI: 10.1007/s11356-016-6418-6.
55. Alvarez A, Saez JM, Costa JSD, Colin VL, Fuentes MS, Cuozzo SA, Benimeli CS, Polti MA, Amoroso MJ: **Actinobacteria: current research and perspectives for bioremediation of pesticides and heavy metals**. *Chemosphere* 2017, **166**:41-62.DOI: 10.1016/j.chemosphere.2016.09.070.
56. Chin-Pampillo JS, Ruiz-Hidalgo K, Masís-Mora M, Carazo-Rojas E, Rodríguez-Rodríguez C: **Adaptation of biomixtures for carbofuran degradation in on-farm biopurification systems in tropical regions**. *Environmental Science and Pollution Research* 2015, **22**(13):9839-9848.DOI: 10.1007/s11356-015-4130-6.
57. Kryger G, Silman I, Sussman JL: **Structure of acetylcholinesterase complexed with E2020 (Aricept®): implications for the design of new anti-Alzheimer drugs**. *Structure* 1999, **7**(3):297-307.DOI: 10.1016/S0969-2126(99)80040-9.
58. Zilbeyaz K, Stellenboom N, Guney M, Oztekin A, Senturk MJJob, toxicology m: **Effects of aryl methanesulfonate derivatives on acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase**. *Journal of biochemical and molecular toxicology* 2018, **32**(11):e22210.DOI: 10.1002/jbt.22210.
59. Chamoun M: **Effet de la stimulation cholinergique sur la perception visuelle chez le rat et l'humain: études comportementales et électrophysiologiques**. *Thèse de Doctorat*. Université de Montréal; 2016.
60. Türkan F, Huyut Z, Taslimi P, Gülçin İ: **The effects of some antibiotics from cephalosporin groups on the acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase enzymes activities in different tissues of rats**. *Archives of physiology and biochemistry* 2019, **125**(1):12-18.DOI: 10.1080/13813455.2018.1427766.
61. Kapka-Skrzypczak L, Sawicki K, Czajka M, Turski WA: **Cholinesterase activity in blood and pesticide presence in sweat as biomarkers of children's environmental exposure to crop protection chemicals**. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine* 2015, **22**(3).DOI: 10.5604/12321966.1167718.
62. Lockridge O: **Review of human butyrylcholinesterase structure, function, genetic variants, history of use in the clinic, and potential therapeutic uses**. *Pharmacology & therapeutics* 2015, **148**:34-46.DOI: 10.1016/j.pharmthera.2014.11.011.
63. Anjum A, Biswas S, Rahman M, Rahman A, Siddique AE, Karim Y, Aktar S, Nikkon F, Haque A, Himeno S: **Butyrylcholinesterase—a potential plasma biomarker in manganese-induced neurobehavioral changes**. *Environmental Science and Pollution Research* 2019, **26**(7):6378-6387.DOI: 10.1007/s11356-018-04066-1.
64. Reid G, Chilukuri N, Darvesh S: **Butyrylcholinesterase and the cholinergic system**. *Neuroscience* 2013, **234**:53-68.DOI: 10.1016/j.neuroscience.2012.12.054.
65. Maurice T, Strehaiano M, Siméon N, Bertrand C, Chatonnet A: **Learning performances and vulnerability to amyloid toxicity in the butyrylcholinesterase knockout mouse**. *Behavioural brain research* 2016, **296**:351-360.DOI: 10.1016/j.bbr.2015.08.026.
66. Çokuğraş AN: **Butyrylcholinesterase: structure and physiological importance**. *Turkish Journal of Biochemistry* 2003, **28**(2):54-61.
67. Kangur L, Timpmann K, Zeller D, Masson P, Peters J, Freiberg A: **Structural stability of human butyrylcholinesterase under high hydrostatic pressure**. *Biochimica et Biophysica Acta - Proteins Proteomics* 2019, **1867**(2):107-113.DOI: 10.1016/j.bbapap.2018.11.001.
68. Shenhar-Tsarfaty S, Berliner S, Bornstein NM, Soreq H: **Cholinesterases as biomarkers for parasympathetic dysfunction and inflammation-related disease**. *Journal of Molecular Neuroscience* 2014, **53**(3):298-305.DOI: 10.1007/s12031-013-0176-4.

69. Horn G, Wille T, Musilek K, Kuca K, Thiermann H, Worek F: **Reactivation kinetics of 31 structurally different bispyridinium oximes with organophosphate-inhibited human butyrylcholinesterase.** *Archives of toxicology* 2015, **89**(3):405-414.DOI: 10.1007/s00204-014-1288-5.
70. Rubert A, Guillon-Grammatico L, Chandénier J, Dimier-Poisson I, Desoubieux G: **Résistance aux insecticides chez le moustique anophèle: des obstacles en plus dans la lutte antipaludique.** *Médecine et Santé Tropicales* 2016, **26**(4):423-431.DOI: 10.1684/mst.2016.0634.
71. Wei Z, Liu Y-q, Zhou X-b, Luo Y, Huang C-q, Wang Y-a, Zheng Z-b, Li S: **New efficient imidazolium aldoxime reactivators for nerve agent-inhibited acetylcholinesterase.** *Bioorganic & medicinal chemistry letters* 2014, **24**(24):5743-5748.DOI: 10.1016/j.bmcl.2014.10.055.
72. Gorecki L, Korabecny J, Musilek K, Malinak D, Nepovimova E, Dolezal R, Jun D, Soukup O, Kuca K: **SAR study to find optimal cholinesterase reactivator against organophosphorous nerve agents and pesticides.** *Archives of toxicology* 2016, **90**(12):2831-2859.DOI: 10.1007/s00204-016-1827-3.
73. Lee S, Barron MG: **A mechanism-based 3D-QSAR approach for classification and prediction of acetylcholinesterase inhibitory potency of organophosphate and carbamate analogs.** *Journal of computer-aided molecular design* 2016, **30**(4):347-363.DOI: 10.1007/s10822-016-9910-7.
74. Darriet F: **Moustiquaires imprégnées et résistance des moustiques aux insecticides.** In., IRD edn; 2007.
75. FAO: **Food and Agriculture Organization , Statistical Pocketbook** In. Food and Agriculture Organization of the United Nations; Rome. Available from: <https://bit.ly/3dYC1vq> 2018.
76. Carvalho FPJF: **Pesticides, environment, and food safety.** *Food and Energy Security* 2017, **6**(2):48-60.DOI: 10.1002/fes3.108.
77. FAO: **Food and Agricultural Organization. FAOSTAT pesticide use.** In. Available from: <https://bit.ly/2AoKGc5> (consulted on 20/01/2020); 2019.
78. FAO.: **Pesticides use, pesticides trade and pesticides indicators 1990–2019.** In: *Food and Agriculture Organization of the United Nations. FAOSTAT Analytical Brief* 29; 2021.
79. Aubertot J-N, Barbier J-M, Carpentier A, Gril J-J, Guichard L, Lucas P, Savary S, Savini I, Voltz M, Bonicelli B: **Pesticides, agriculture et environnement: réduire l'utilisation des pesticides et en limiter les impacts environnementaux. Synthèse du rapport de l'expertise.** In: . Expertise scientifique collective INRA - Cemagref; 2005.
80. Houzir M: **Plan sectoriel « Agriculture et alimentation durables ».** In.: Ministère délégué chargé de l'Environnement, Maroc [<https://bit.ly/3cyz5ot>],consulted on 16/01/2020]; 2016.
81. **Observatoire National de l'Environnement et du développement Durable du Maroc, 3^{ème} Rapport sur l'état de l'environnement du Maroc** In.: Ministère délégué auprès du Ministre de l'Energie, des Mines, de l'Eau et de l'Environnement. Maroc [<https://bit.ly/2Mpyri9> (consulted on 16/01/2020)]; 2015.
82. **Association Croplife Maroc. Estimation du marché phytosanitaire 2017/2018, bureau du 12 février 2019** [<https://bit.ly/2TjwkAf> (consulted on 25/01/2020)]
83. Walters SA, Bouharroud R, Mimouni A, Wifaya A: **The deterioration of Morocco's vegetable crop genetic diversity: an analysis of the Souss-Massa region.** *Agriculture* 2018, **8**(4):49.DOI: 10.3390/agriculture8040049.
84. Id El Mouden O, Salghi R, Zougagh M, Ríos A, Chakir A, El Rachidi M, Bazzi L, Hormatallah A: **Pesticide residue levels in peppers cultivated in Souss Masa valley (Morocco) after multiple applications of azoxystrobin and chlorothalonil.** *International journal of environmental analytical chemistry* 2013, **93**(5):499-510.DOI: 10.1080/03067319.2012.656097.
85. Salghi R, El Mouden OI, Errami M, Bazzi L, Zarrouk A, Hammouti B, Al-Deyab S: **Dissipation of carbendazim and iprodion during cultivation of peaches in the Region of Souss Massa Valley (Morocco).** *Moroccan Journal of Chemistry* 2013, **1**(1):1-1 (2013) 2018-2023.

86. Grung M, Lin Y, Zhang H, Steen AO, Huang J, Zhang G, Larssen T: **Pesticide levels and environmental risk in aquatic environments in China—A review.** *Environment International* 2015, **81**:87-97.DOI: 10.1016/j.envint.2015.04.013.
87. Mahmood I, Imadi SR, Shazadi K, Gul A, Hakeem KR: **Effects of pesticides on environment.** In: *Plant, soil and microbes*. Edited by Khalid Rehman Hakeem MSA, Siti Nor Akmar Abdullah, vol. 1: Springer; 2016: 253-269.
88. Hernández AF, Parrón T, Tsatsakis AM, Requena M, Alarcón R, López-Guarnido O: **Toxic effects of pesticide mixtures at a molecular level: their relevance to human health.** *Toxicology* 2013, **307**:136-145.DOI: 10.1016/j.tox.2012.06.009.
89. Kim K-H, Kabir E, Jahan SA: **Exposure to pesticides and the associated human health effects.** *Science of the Total Environment* 2017, **575**:525-535.DOI: 10.1016/j.scitotenv.2016.09.009.
90. Samih M, Ahami AOT: **Effects of Nettle on Locomotor Activity and Anxiety Behavior in Male Wistar Rats After Pesticide Intoxication.** *Pakistan Journal of Biological Sciences* 2019, **22**(4):196-200.DOI: 10.3923/pjbs.2019.196.200.
91. Sutton P, Perron J, Giudice LC, Woodruff TJ: **Pesticides matter: a primer for reproductive health physicians.** In: University of California, San Francisco: Program on Reproductive Health and the Environment. Available from: <https://bit.ly/2zxqLrp>; 2011.
92. Brouwer M, Huss A, van der Mark M, Nijssen PC, Mulleners WM, Sas AM, Van Laar T, de Snoo GR, Kromhout H, Vermeulen RC: **Environmental exposure to pesticides and the risk of Parkinson's disease in the Netherlands.** *Environment international* 2017, **107**:100-110.DOI: 10.1016/j.envint.2017.07.001.
93. Kumar B, Kumar S, Gaur R, Goel G, Mishra M, Singh SK, Prakash D, Sharma CS: **Persistent organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls in intensive agricultural soils from North India.** *Soil and Water Research* 2011, **6**(4):190-197.DOI: 10.17221/21/2011-SWR.
94. Taiwo AM: **A review of environmental and health effects of organochlorine pesticide residues in Africa.** *Chemosphere* 2019.DOI: 10.1016/j.chemosphere.2019.01.001.
95. Mahmood I, Imadi SR, Shazadi K, Gul A, Hakeem KR: **Effects of pesticides on environment.** In: *Plant, soil and microbes*. Springer; 2016: 253-269.
96. Blair A, Ritz B, Wesseling C, Freeman LB: **Pesticides and human health.** *Occupational & Environmental Medicine* 2015, **0**(0).DOI: 10.1136/oemed-2014-102454.
97. Damalas CA, Eleftherohorinos IG: **Pesticide exposure, safety issues, and risk assessment indicators.** *International journal of environmental research and public health* 2011, **8**(5):1402-1419.DOI: 10.3390/ijerph8051402.
98. Amaral AF: **Pesticides and asthma: challenges for epidemiology.** *Frontiers in public health* 2014, **2**:6.DOI: 10.3389/fpubh.2014.00006.
99. MacFarlane E, Carey R, Keegel T, El-Zaemay S, Fritschi L: **Dermal exposure associated with occupational end use of pesticides and the role of protective measures.** *Safety and health at work* 2013, **4**(3):136-141.DOI: 10.1016/j.shaw.2013.07.004.
100. Yarpuz-Bozdogan N: **The importance of personal protective equipment in pesticide applications in agriculture.** *Current Opinion in Environmental Science and Health* 2018, **4**:1-4.DOI: 10.1016/j.coesh.2018.02.001.
101. Hashmi I, Khan A: **Adverse health effects of pesticide exposure in agricultural and industrial workers of developing country.** In: *Pesticides: The Impacts of Pesticides Exposure*. Edited by Stoytcheva M: InTech; 2011.
102. Kasiotis KM, Tsakirakis AN, Glass CR, Charistou AN, Anastassiadou P, Gerritsen-Ebben R, Machera K: **Assessment of field re-entry exposure to pesticides: A dislodgeable foliar residue study.** *Science of the Total Environment* 2017, **596**:178-186.DOI: 10.1016/j.scitotenv.2017.04.016.
103. Damalas CA, Abdollahzadeh G: **Farmers' use of personal protective equipment during handling of plant protection products: determinants of implementation.** *Science of the Total Environment* 2016, **571**:730-736.DOI: 10.1016/j.scitotenv.2016.07.042.
104. Houbraken M, Bauweraerts I, Fevery D, Van Labeke M-C, Spanoghe P: **Pesticide knowledge and practice among horticultural workers in the Lâm Đồng region, Vietnam: A case study of**

- chrysanthemum and strawberries. *Science of the Total Environment* 2016, **550**:1001-1009.DOI: 10.1016/j.scitotenv.2016.01.183.**
105. Okoffo ED, Mensah M, Fosu-Mensah BY: **Pesticides exposure and the use of personal protective equipment by cocoa farmers in Ghana.** *Environmental Systems Research* 2016, **5**(1):17.DOI: 10.1186/s40068-016-0068-z.
106. Yuantari MG, Van Gestel CA, Van Straalen NM, Widianarko B, Sunoko HR, Shobib MN: **Knowledge, attitude, and practice of Indonesian farmers regarding the use of personal protective equipment against pesticide exposure.** *Environmental monitoring assessment* 2015, **187**(3):142.DOI: 10.1007/s10661-015-4371-3.
107. Kearney GD, Xu X, Balanay JAG, Allen DL, Rafferty AP: **Assessment of personal protective equipment use among farmers in eastern North Carolina: a cross-sectional study.** *Journal of agromedicine* 2015, **20**(1):43-54.DOI: 10.1080/1059924X.2014.976730.
108. Sharifzadeh MS, Damalas CA, Abdollahzadeh G: **Perceived usefulness of personal protective equipment in pesticide use predicts farmers' willingness to use it.** *Science of the Total Environment* 2017, **609**:517-523.DOI: 10.1016/j.scitotenv.2017.07.125.
109. Memon QUA, Wagan SA, Chunyu D, Shuangxi X, Jingdong L, Damalas CA: **Health problems from pesticide exposure and personal protective measures among women cotton workers in southern Pakistan.** *Science of The Total Environment* 2019, **685**:659-666.DOI: 10.1016/j.scitotenv.2019.05.173.
110. Rezaei R, Damalas CA, Abdollahzadeh G: **Understanding farmers' safety behaviour towards pesticide exposure and other occupational risks: The case of Zanjan, Iran.** *Science of the Total Environment* 2018, **616**:1190-1198.DOI: 10.1016/j.scitotenv.2017.10.201.
111. Bondori A, Bagheri A, Damalas CA, Allahyari MS: **Use of personal protective equipment towards pesticide exposure: Farmers' attitudes and determinants of behavior.** *Science of the Total Environment* 2018, **639**:1156-1163.DOI: 10.1016/j.scitotenv.2018.05.203.
112. Bagheri A, Emami N, Allahyari MS, Damalas CA: **Pesticide handling practices, health risks, and determinants of safety behavior among Iranian apple farmers.** *Human Ecological Risk Assessment: An International Journal* 2018, **24**(8):2209-2223.DOI: 10.1080/10807039.2018.1443265.
113. Gill HK, Garg H: **Pesticide: environmental impacts and management strategies.** In: *Pesticides-toxic aspects.* Edited by Soloneski MLLaS, vol. 8: InTech; 2014: 187.
114. Bonner MR, Freeman LEB, Hoppin JA, Koutros S, Sandler DP, Lynch CF, Hines CJ, Thomas K, Blair A, Alavanja MC: **Occupational exposure to pesticides and the incidence of lung cancer in the agricultural health study.** *Environmental health perspectives* 2016, **125**(4):544-551.DOI: 10.1289/EHP456.
115. Koutros S, Silverman DT, Alavanja MC, Andreotti G, Lerro CC, Heltshe S, Lynch CF, Sandler DP, Blair A, Beane Freeman LE: **Occupational exposure to pesticides and bladder cancer risk.** *International journal of epidemiology* 2015, **45**(3):792-805.DOI: 10.1093/ije/dyv195.
116. Martin FL, Martinez EZ, Stopper H, Garcia SB, Uyemura SA, Kannen V: **Increased exposure to pesticides and colon cancer: Early evidence in Brazil.** *Chemosphere* 2018, **209**:623-631.DOI: 10.1016/j.chemosphere.2018.06.118.
117. García J, Ventura MI, Requena M, Hernández AF, Parrón T, Alarcón R: **Association of reproductive disorders and male congenital anomalies with environmental exposure to endocrine active pesticides.** *Reproductive Toxicology* 2017, **71**:95-100.DOI: 10.1016/j.reprotox.2017.04.011.
118. Yang F-W, Fang B, Pang G-F, Ren F-Z: **Organophosphorus pesticide triazophos: A new endocrine disruptor chemical of hypothalamus-pituitary-adrenal axis.** *Pesticide Biochemistry and Physiology* 2019.DOI: 10.1016/j.pestbp.2019.05.021.
119. Miranda-Contreras L, Cruz I, Osuna JA, Gomez-Perez R, Berrueta L, Salmen S, Colmenares M, Barreto S, Balza A, Morales Y: **Effects of occupational exposure to pesticides on semen quality of workers in an agricultural community of Merida state, Venezuela.** *Investigacion clinica* 2015, **56**(2):123-136.

120. Abdollahi M, Mostafalou S: **Pesticides: an update of human exposure and toxicity**. *Archives of Toxicology* 2017, **91**(2).DOI: 10.1007/s00204-016-1849-x.
121. OMS: **World Health Organization, Biomarkers and Risk Assessment: Concepts and Principles-Environmental Health Criteria 155**: International Programme on Chemical Safety 1993.
122. Cattelan MDP, Maurer P, Garcia F, Berro LF, Machado MM, Manfredini V, Piccoli JdCE: **Occupational exposure to pesticides in family agriculture and the oxidative, biochemical and hematological profile in this agricultural model**. *Life sciences* 2018, **203**:177-183.DOI: doi.org/10.1016/j.lfs.2018.04.038.
123. Aktar W, Sengupta D, Chowdhury A: **Impact of pesticides use in agriculture: their benefits and hazards**. *Interdisciplinary toxicology* 2009, **2**(1):1-12.DOI: 10.2478/v10102-009-0001-7.
124. Igbedioh S: **Effects of agricultural pesticides on humans, animals, and higher plants in developing countries**. *Archives of Environmental Health: An International Journal* 1991, **46**(4):218-224.DOI: 10.1080/00039896.1991.9937452.
125. Ecobichon DJ: **Pesticide use in developing countries**. *Toxicology* 2001, **160**(1-3):27-33.DOI: 10.1016/S0300-483X(00)00452-2.
126. García-García CR, Parrón T, Requena M, Alarcón R, Tsatsakis AM, Hernández AF: **Occupational pesticide exposure and adverse health effects at the clinical, hematological and biochemical level**. *Life sciences* 2016, **145**:274-283.DOI: 10.1016/j.lfs.2015.10.013.
127. Hassanin NM, Awad OM, El-Fiki S, Abou-Shanab RA, Abou-Shanab AR, Amer RA: **Association between exposure to pesticides and disorder on hematological parameters and kidney function in male agricultural workers**. *Environmental Science and Pollution Research* 2018, **25**(31):30802-30807.DOI: 10.1007/s11356-017-8958-9.
128. Fareed M, Pathak MK, Bihari V, Kamal R, Srivastava AK, Kesavachandran CN: **Adverse respiratory health and hematological alterations among agricultural workers occupationally exposed to organophosphate pesticides: a cross-sectional study in North India**. *PLoS One* 2013, **8**(7).DOI: 10.1371/journal.pone.0069755.
129. Jin X-T, Song L, Zhao J-Y, Li Z-Y, Zhao M-R, Liu W-P: **Dichlorodiphenyltrichloroethane exposure induces the growth of hepatocellular carcinoma via Wnt/ β -catenin pathway**. *Toxicology letters* 2014, **225**(1):158-166.DOI: 10.1016/j.toxlet.2013.12.006.
130. VoPham T, Bertrand KA, Hart JE, Laden F, Brooks MM, Yuan J-M, Talbott EO, Ruddell D, Chang C-CH, Weissfeld JL: **Pesticide exposure and liver cancer: a review**. *Cancer Causes Control* 2017, **28**(3):177-190.DOI: 10.1007/s10552-017-0854-6.
131. Singh S, Kumar V, Thakur S, Banerjee BD, Chandna S, Rautela RS, Grover SS, Rawat DS, Pasha ST, Jain SK: **DNA damage and cholinesterase activity in occupational workers exposed to pesticides**. *Environmental toxicology and pharmacology* 2011, **31**(2):278-285.DOI: 10.1016/j.etap.2010.11.005.
132. Karami-Mohajeri S, Ahmadipour A, Rahimi H-R, Abdollahi M: **Adverse effects of organophosphorus pesticides on the liver: a brief summary of four decades of research**. *Arhiv za higijenu rada i toksikologiju* 2017, **68**(4):261-275.DOI: 10.1515/aiht-2017-68-2989.
133. Starks SE, Hoppin JA, Kamel F, Lynch CF, Jones MP, Alavanja MC, Sandler DP, Gerr F: **Peripheral nervous system function and organophosphate pesticide use among licensed pesticide applicators in the Agricultural Health Study**. *Environmental health perspectives* 2012, **120**(4):515-520.DOI: 10.1289/ehp.1103944.
134. Saad-Hussein A, Beshir S, Taha MM, Shahy EM, Shaheen W, Abdel-Shafy EA, Thabet E: **Early prediction of liver carcinogenicity due to occupational exposure to pesticides**. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis* 2019, **838**:46-53.DOI: 10.1016/j.mrgentox.2018.12.004.
135. Kori RK, Hasan W, Jain AK, Yadav RS: **Cholinesterase inhibition and its association with hematological, biochemical and oxidative stress markers in chronic pesticide exposed agriculture workers**. *Journal of biochemical and molecular toxicology* 2019.DOI: 10.1002/jbt.22367.

136. Piccoli C, Cremonese C, Koifman R, Koifman S, Freire C: **Occupational exposure to pesticides and hematological alterations: A survey of farm residents in the South of Brazil.** *Ciência & Saúde Coletiva* 2019, **24**(6):2325-2340.DOI: 10.1590/1413-81232018246.13142017.
137. Bernieri T, Rodrigues D, Randon Barbosa I, Perassolo MS, Grolli Ardenghi P, Basso da Silva L: **Effect of pesticide exposure on total antioxidant capacity and biochemical parameters in Brazilian soybean farmers.** *Drug and Chemical Toxicology* 2019:1-7.DOI: 10.1080/01480545.2019.1566353.
138. Ahmadi N, Mandegary A, Jamshidzadeh A, Mohammadi-Sardoo M, Mohammadi-Sardo M, Salari E, Pourgholi L: **Hematological abnormality, oxidative stress, and genotoxicity induction in the greenhouse pesticide sprayers; investigating the role of NQO1 gene polymorphism.** *Toxics* 2018, **6**(1):13.DOI: 10.3390/toxics6010013.
139. Wafa T, Nadia K, Amel N, Ikkal C, Insaf T, Asma K, Hedi MA, Mohamed H: **Oxidative stress, hematological and biochemical alterations in farmers exposed to pesticides.** *Journal of Environmental Science Health, Part B* 2013, **48**(12):1058-1069.
140. Serrano-Medina A, Ugalde-Lizárraga A, Bojorquez-Cuevas MS, Garnica-Ruiz J, González-Corral MA, García-Ledezma A, Pineda-García G, Cornejo-Bravo JM: **Neuropsychiatric Disorders in Farmers Associated with Organophosphorus Pesticide Exposure in a Rural Village of Northwest México.** *International journal of environmental research and public health* 2019, **16**(5):689.DOI: 10.3390/ijerph16050689.
141. Kapeleka JA, Sauli E, Sadik O, Ndakidemi PA: **Biomonitoring of Acetylcholinesterase (AChE) Activity among Smallholder Horticultural Farmers Occupationally Exposed to Mixtures of Pesticides in Tanzania.** *Journal of environmental and public health* 2019, **2019**.DOI: 10.1155/2019/3084501.
142. Neupane D, Jørs E, Brandt LPA: **Plasma Cholinesterase Levels of Nepalese Farmers Following Exposure to Organophosphate Pesticides.** *Environmental health insights* 2017, **11**:1178630217719269.DOI: 10.1177/1178630217719269.
143. Bernieri T, Rodrigues D, Barbosa IR, Ardenghi PG, da Silva LB: **Occupational exposure to pesticides and thyroid function in Brazilian soybean farmers.** *Chemosphere* 2019, **218**:425-429.DOI: 10.1016/j.chemosphere.2018.11.124.
144. El Kettani S, Azzouzi E, Fennich O, El Haimouti A: **Exposition aux insecticides en milieu rural marocain: étude de l'activité enzymatique sérique des cholinestérases comme biomarqueur.** *J Cahiers Santé* 2006, **16**(3).
145. Birich B, Ghandi M, Daoud NA, Badrane N, Soulaymani-Bencheikh R: **Bio-monitoring de l'exposition aux pesticides chez des travailleurs des bureaux d'hygiène au Maroc.** *J Toxicologie Analytique et Clinique* 2019, **31**(2):S66.DOI: 10.1016/j.toxac.2019.03.101.
146. Araoud M, Neffeti F, Douki W, Hfaiedh HB, Akrouf M, Najjar MF, Kenani A: **Factors influencing plasma butyrylcholinesterase activity in agricultural workers.** *Annales de biologie clinique* 2011, **69**(2):159-166.DOI: 10.1684/abc.2011.0531.
147. Hernández AF, Gómez MA, Pena G, Gil F, Rodrigo L, Villanueva E, Pla A: **Effect of long-term exposure to pesticides on plasma esterases from plastic greenhouse workers.** *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A* 2004, **67**(14):1095-1108.DOI: 10.1080/15287390490452371.
148. **Haut Commissariat au Plan. Annuaire statistique régional, Souss Massa** [<https://bit.ly/2Xj7QcZ> (consulted on 25/05/2020)]
149. Agnaou M, Nadir M, Alla AA, Bazzi L, El Alami Z, Moukrim A: **The occurrence and spatial distribution of pesticides in sea water of the Agadir bay (South of Morocco).** *Ecosystems* 2018, **13**:14.
150. Dean AG SK, Soe MM. : **OpenEpi: Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health**, . In.: www.OpenEpi.com, mis à jour 2013/04/06, accédé 2020/05/02.
151. Organization WH: **Organophosphorus insecticides: a general introduction:** World Health Organization; 1986.

152. Gemmill A, Gunier RB, Bradman A, Eskenazi B, Harley KG: **Residential proximity to methyl bromide use and birth outcomes in an agricultural population in California.** *J Environmental health perspectives* 2013, **121**(6):737-743.DOI: 10.1289/ehp.1205682.
153. Brouwer M, Huss A, van der Mark M, Nijssen PC, Mulleners WM, Sas AM, Van Laar T, de Snoo GR, Kromhout H, Vermeulen RC: **Environmental exposure to pesticides and the risk of Parkinson's disease in the Netherlands.** *J Environment international* 2017, **107**:100-110.DOI: 10.1016/j.envint.2017.07.001.
154. Ellman GL, Courtney KD, Andres Jr V, Featherstone RM: **A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity.** *Biochemical pharmacology* 1961, **7**(2):88-95.DOI: 10.1016/0006-2952(61)90145-9.
155. Vikkey HA, Fidel D, Pazou Elisabeth Y, Hilaire H, Hervé L, Badirou A, Alain K, Parfait H, Fabien G, Benjamin F: **Risk factors of pesticide poisoning and pesticide users' cholinesterase levels in cotton production areas: Glazoué and savè townships, in central republic of benin.** *J Environmental health insights* 2017, **11**:1178630217704659.DOI: 10.1177/1178630217704659.
156. Mourad Abu T: **Adverse impact of insecticides on the health of Palestinian farm workers in the Gaza Strip: a hematologic biomarker study.** *J International journal of occupational & environmental health* 2005, **11**(2):144-149.DOI: org/10.1179/oeh.2005.11.2.144.
157. Butinof M, Fernandez RA, Stimolo MI, Lantieri MJ, Blanco M, Machado AL, Franchini G, Díaz MdP: **Pesticide exposure and health conditions of terrestrial pesticide applicators in Córdoba Province, Argentina.** *J Cadernos de saúde pública* 2015, **31**:633-646.DOI: 10.1590/0102-311X00218313
158. Berni Imane AM, Nejari Chakib, Zidouh Ahmed, El Jaafari Samir, El Rhazi Karima: **Pesticide Use Pattern among Farmers in a Rural District of Meknes: Morocco.** *J Open Access Library Journal* 2016, **3**(12):1.DOI: 10.4236/oalib.1103125.
159. Belhadi A, Mehenni M, Reguieg L, Yakhlef H: **Risques potentiels pour la santé humaine et l'environnement des pratiques phytosanitaires des serristes maraîchers d'une région du Bas-Sahara algérien.** *J Environnement, Risques & Santé* 2016, **15**(3):219-227.DOI: 10.1684/ers.2016.0863.
160. Mattah MM, Mattah PA, Futagbi G: **Pesticide application among farmers in the catchment of Ashaiman irrigation scheme of Ghana: health implications.** *Journal of Environmental and Public Health* 2015, **2015**.DOI: 10.1155/2015/547272.
161. Toe AM, Ouedraogo M, Ouedraogo R, Ilboudo S, Guissou PI: **Pilot study on agricultural pesticide poisoning in Burkina Faso.** *J Interdisciplinary toxicology* 2013, **6**(4):185-191.DOI: 10.2478/intox-2013-0027.
162. Richard O, Toé A, Ilboudo S, Guissou P: **Risk of workers exposure to pesticides during mixing/loading and supervision of the application in sugarcane cultivation in Burkina Faso.** *J International Journal of Environmental Science and Toxicology Research* 2014, **2**(7):143-151.
163. Ngakiamama GN, Mbela GK, Pole CS, Kyela CM, Komanda JA: **Analyse des connaissances, attitudes et pratiques des maraîchers de la Ville de Kinshasa en rapport avec l'utilisation des pesticides et l'impact sur la santé humaine et sur l'environnement.** *J Afrique SCIENCE* 2019, **15**(4):122-133.
164. Son D, Somda I, Legreve A, Schiffers B: **Pratiques phytosanitaires des producteurs de tomates du Burkina Faso et risques pour la santé et l'environnement.** *J Cahiers Agricultures* 2017, **26**(2):6.DOI: 10.1051/cagri/2017010.
165. Gouda A-I, Toko Imorou I, Salami S-D, Richert M, Scippo M-L, Kestemont P, Schiffers B: **Pratiques phytosanitaires et niveau d'exposition aux pesticides des producteurs de coton du nord du Bénin.** *J Cahiers Agricultures* 2018, **27**.DOI: 10.1051/cagri/2018038.
166. Naré RWA, Savadogo PW, Gnankambary Z, Nacro HB, Sedogo MP, Fisheries: **Analyzing risks related to the use of pesticides in vegetable gardens in Burkina Faso.** *J Agriculture, Forestry* 2015, **4**(4):165-172.DOI: 10.11648/j.aff.20150404.13.

167. Sankoh AI, Whittle R, Semple KT, Jones KC, Sweetman A: **An assessment of the impacts of pesticide use on the environment and health of rice farmers in Sierra Leone.** *J Environment international* 2016, **94**:458-466.DOI: 10.1016/j.envint.2016.05.034.
168. Rahmoune H, Mimeche F, Guimeur K, Cherif K: **Utilisation des pesticides et perception des risques chez les agriculteurs de la région de Biskra (Sud Est d'Algérie).** *J International Journal of Environmental Studies* 2018.DOI: 10.1080/00207233.2018.1534400.
169. Brice K, Patricia A, Norbert NT, Mpoame M: **Environmental and human health assessment in relation to pesticide use by local farmers and the Cameroon Development Corporation (CDC), Fako Division, South-West Cameroon.** *European Scientific Journal* 2017, **13**:454-473.DOI: 10.19044/esj.2017.v13n21p454.
170. Recena MCP, Caldas ED, Pires DX, Pontes ERJ: **Pesticides exposure in Culturama, Brazil—knowledge, attitudes, and practices.** *J Environmental Research* 2006, **102**(2):230-236.DOI: 10.1016/j.envres.2006.01.007.
171. Lari S, Medithi S, Kasa YD, Pandiyan A, Jonnalagadda P: **Pesticide handling practices and self-reported morbidity symptoms among farmers.** *J Archives of Environmental & Occupational Health* 2020:1-11.DOI: 10.1080/19338244.2020.1828245.
172. Blanco LE, Aragón A, Lundberg I, Lidén C, Wesseling C, Nise G: **Determinants of dermal exposure among Nicaraguan subsistence farmers during pesticide applications with backpack sprayers.** *Annals of Occupational Hygiene* 2005, **49**(1):17-24.DOI: org/10.1093/annhyg/meh084.
173. Elsharkawy EE, Yahia D, El-Nisr NA: **Sub-chronic exposure to chlorpyrifos induces hematological, metabolic disorders and oxidative stress in rat: attenuation by glutathione.** *J Environmental toxicology pharmacology & therapeutics* 2013, **35**(2):218-227.DOI: 10.1016/j.etap.2012.12.009.
174. Neghab M, Jalilian H, Taheri S, Tatar M, Zadeh ZH: **Evaluation of hematological and biochemical parameters of pesticide retailers following occupational exposure to a mixture of pesticides.** *J Life sciences* 2018, **202**:182-187.DOI: org/10.1016/j.lfs.2018.04.020.
175. Shahzad M, Yaqub A, Shaukat M, Fida MK, Ali NM, Hussain T, Sheeraz M, Fatima N: **Effects of Exposure to Pesticides on Blood Serum Components and Butyrylcholinesterase (BChE) in Pesticide Vendors of Punjab Province, Pakistan.** *J Annals of King Edward Medical University* 2016, **22**(4).
176. Brzoska M, Moniuszko-Jakoniuk J, Piłat-Marcinkiewicz B, Sawicki B: **Liver and kidney function and histology in rats exposed to cadmium and ethanol.** *J Alcohol and Alcoholism* 2003, **38**(1):2-10.DOI: 10.1093/alcalc/agg006.
177. Khan DA, Bhatti MM, Khan FA, Naqvi ST, Karam A: **Adverse effects of pesticides residues on biochemical markers in Pakistani tobacco farmers.** *J International journal of clinical and experimental medicine* 2008, **1**(3):274.
178. Yassin MM: **Effect of pesticides on kidney function and serum protein profile of farm workers in Gaza Strip.** *Annals of Medical and Biomedical Sciences* 2015, **2**(1):21-27
179. Krenz JE, Hofmann JN, Smith TR, Cunningham RN, Fenske RA, Simpson CD, Keifer M: **Determinants of butyrylcholinesterase inhibition among agricultural pesticide handlers in Washington State: an update.** *J Annals of Occupational Hygiene* 2015, **59**(1):25-40.DOI: 10.1093/annhyg/meu072.
180. Guytingco A, Thepaksorn P, Neitzel RL: **Prevalence of abnormal serum cholinesterase and associated symptoms from pesticide exposure among agricultural workers in the South of Thailand.** *Journal of agromedicine* 2018, **23**(3):270-278.DOI: 10.1080/1059924X.2018.1470049.
181. Cataño HC, Carranza E, Huamaní C, Hernández AF: **Plasma cholinesterase levels and health symptoms in Peruvian farm workers exposed to organophosphate pesticides.** *J Archives of environmental contamination and toxicology* 2008, **55**(1):153-159.DOI: 10.1007/s00244-007-9095-0.
182. Cestonaro LV, Garcia SC, Nascimento S, Gauer B, Sauer E, Göethel G, Peruzzi C, Nardi J, Fão N, Piton Y: **Biochemical, hematological and immunological parameters and relationship with**

- occupational exposure to pesticides and metals. *J Environmental Science and Pollution Research* 2020;1-12.DOI: 10.1007/s11356-020-09203-3.**
183. Hernández AF, Casado I, Pena G, Gil F, Villanueva E, Pla A: **Low level of exposure to pesticides leads to lung dysfunction in occupationally exposed subjects.** *J Inhalation toxicology* 2008, **20**(9):839-849.DOI: 10.1080/08958370801905524.
184. Dutta S, Bahadur M: **Effect of pesticide exposure on the cholinesterase activity of the occupationally exposed tea garden workers of northern part of West Bengal, India.** *J Biomarkers* 2019, **24**(4):317-324.DOI: 10.1080/1354750X.2018.1556342.
185. Jintana S, Sming K, Krongtong Y, Thanyachai S: **Cholinesterase activity, pesticide exposure and health impact in a population exposed to organophosphates.** *J International archives of occupational and environmental health* 2009, **82**(7):833-842.DOI: 10.1007/s00420-009-0422-9.
186. Dhananjayan V, Ravichandran B, Panjakumar K, Kalaiselvi K, Rajasekar K, Mala A, Avinash G, Shridhar K, Manju A, Wilson R: **Assessment of genotoxicity and cholinesterase activity among women workers occupationally exposed to pesticides in tea garden.** *J Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis* 2019, **841**:1-7.DOI: 10.1016/j.mrgentox.2019.03.002.
187. Jamil HM, Haque M, Rahman MS, Emran TB, Chowdhury RH, Nasrin F, Hasan CMM: **Monitoring of Pesticide Poisoning in Different Occupational Groups by the Estimation of Serum Cholinesterase (PChE), ALT, AST & Bilirubin.** *J Journal of Pharmaceutical Research International* 2017:1-12.DOI: 10.9734/BJPR/2017/33468.
188. López-Carillo L, López-Cervantes M: **Effect of exposure to organophosphate pesticides on serum cholinesterase levels.** *J Archives of environmental health: an international journal* 1993, **48**(5):359-363.DOI: 10.1080/00039896.1993.9936726.
189. Thetkathuek A, Yenjai P, Jaidee W, Jaidee P, Sriprapat P: **Pesticide exposure and cholinesterase levels in migrant farm workers in Thailand.** *Journal of agromedicine* 2017, **22**(2):118-130.DOI: 10.1080/1059924X.2017.1283276.
190. Shentema MG, Kumie A, Bråtveit M, Deressa W, Ngowi AV, Moen BE: **Pesticide Use and Serum Acetylcholinesterase Levels among Flower Farm Workers in Ethiopia—A Cross-Sectional Study.** *J International Journal of Environmental Research and Public Health* 2020, **17**(3):964.DOI: 10.3390/ijerph17030964.
191. Ishak I, Lubis SH, Hamid ZA, Mohammad N, Othman H, Ghazali AR, Ismail MFM, Sasitharan S: **Acetylcholinesterase Levels in Farmers Exposed to Pesticides in Malaysia.** *International Journal of Applied Biology and Pharmaceutical Technology* 2015, **6**(4):106-111.DOI: 123456789/169106.
192. Ramdan IM, Candra KP, Purwanto Ha: **Factors Associated With Cholinesterase Level of Spraying Workers Using Paraquat Herbicide At Oil Palm Plantation In East Kalimantan, Indonesia.** *J Jurnal Kesehatan Lingkungan Indonesia* 2020, **19**(1):16-20.DOI: 10.14710/jkli.19.1.16-20.
193. El-Nahhal Y: **Biochemical changes associated with long term exposure to pesticide among farmers in the gaza strip.** *J Occupational Diseases Environmental Medicine* 2016, **4**(3):72-82.DOI: 10.4236/odem.2016.43009
194. Dewan A, Bhatnagar VK, Mathur ML, Chakma T, Kashyap R, Sadhu HG, Sinha SN, Saiyed HN: **Repeated episodes of endosulfan poisoning.** *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology* 2004, **42**(4):363-369.DOI: 10.1081/CLT-120039542.
195. Hernández AF, Gomez MA, Perez V, García-Lario JV, Pena G, Gil F, Lopez O, Rodrigo L, Pino G, Pla A: **Influence of exposure to pesticides on serum components and enzyme activities of cytotoxicity among intensive agriculture farmers.** *J Environmental research* 2006, **102**(1):70-76.DOI: 10.1016/j.envres.2006.03.002.
196. Quandt SA, Hernández-Valero MA, Grzywacz JG, Hovey JD, Gonzales M, Arcury TA: **Workplace, household, and personal predictors of pesticide exposure for farmworkers.** *J Environmental health perspectives* 2006, **114**(6):943-952.DOI: 10.1289/ehp.8529.

197. Jagt Kvd, Tielemans E, Links I, Brouwer D, Hemmen Jv: **Effectiveness of personal protective equipment: relevance of dermal and inhalation exposure to chlorpyrifos among pest control operators.** *Journal of occupational and environmental hygiene* 2004, **1(6)**:355-362.DOI: 10.1080/15459620490449710.
198. Hofmann JN, Keifer MC, De Roos AJ, Fenske RA, Furlong CE, van Belle G, Checkoway H: **Occupational determinants of serum cholinesterase inhibition among organophosphate-exposed agricultural pesticide handlers in Washington State.** *J Occupational and environmental medicine* 2010, **67(6)**:375-386.DOI: 10.1136/oem.2009.046391.
199. Magauzi R, Mabaera B, Rusakaniko S, Chimusoro A, Ndlovu N, Tshimanga M, Shambira G, Chadambuka A, Gombe N: **Health effects of agrochemicals among farm workers in commercial farms of Kwekwe district, Zimbabwe.** *J Pan African Medical Journal* 2011, **9(1)**.DOI: 10.4314/pamj.v9i1.71201.
200. Khan DA, Shabbir S, Majid M, Naqvi TA, Khan FA: **Risk assessment of pesticide exposure on health of Pakistani tobacco farmers.** *Journal of exposure science and environmental epidemiology* 2010, **20(2)**:196-204.DOI: 10.1038/jes.2009.13.
201. Dereumeaux C, Fillol C, Quénel P, Denys S: **Pesticide exposures for residents living close to agricultural lands: A review.** *J Environment international* 2020, **134**:105210.
202. Martínez-Perafán F, Santoli MF, López-Nigro M, Carballo MA: **Assessment of the health status and risk of genotoxic and cytotoxic damage in Argentinian adolescents living near horticultural crops.** *J Environmental Science & Pollution Research* 2018, **25(6)**:5950-5959.DOI: 10.1007/s11356-017-0969-z.
203. Shirangi A, Nieuwenhuijsen M, Vienneau D, Holman CA: **Living near agricultural pesticide applications and the risk of adverse reproductive outcomes: a review of the literature.** *J Paediatric perinatal epidemiology* 2011, **25(2)**:172-191.
204. Coronado GD, Holte S, Vigoren E, Griffith WC, Faustman E, Thompson B: **Organophosphate pesticide exposure and residential proximity to nearby fields: evidence for the drift pathway.** *Journal of occupational environmental medicine/American College of Occupational Environmental Medicine* 2011, **53(8)**:884.
205. Muñoz-Quezada MT, Lucero B, Iglesias V, Levy K, Muñoz MP, Achú E, Cornejo C, Concha C, Brito AM, Villalobos M: **Exposure to organophosphate (OP) pesticides and health conditions in agricultural and non-agricultural workers from Maule, Chile.** *J International journal of environmental health research* 2017, **27(1)**:82-93.DOI: 10.1080/09603123.2016.1268679.
206. Hutter H-P, Kundi M, Lemmerer K, Poteser M, Weitensfelder L, Wallner P, Moshhammer H: **Subjective symptoms of male workers linked to occupational pesticide exposure on coffee plantations in the Jarabacoa region, Dominican Republic.** *J International journal of environmental research and public health* 2018, **15(10)**:2099.DOI: 10.3390/ijerph15102099.
207. Yassin MM, Mourad TA, Safi JM: **Knowledge, attitude, practice, and toxicity symptoms associated with pesticide use among farm workers in the Gaza Strip.** *J Occupational and environmental medicine* 2002, **59(6)**:387-393.DOI: 10.1136/oem.59.6.387.
208. Sankhla MS, Kumari M, Sharma K, Kushwah RS, Kumar R: **Water contamination through pesticide & their toxic effect on human health.** *J International Journal for Research in Applied Science Engineering Technology* 2018, **6(1)**:967-970.

Annexes

Annexe 1

Loi n°42-95 relative au contrôle et à l'organisation du commerce des produits pesticides à usage agricole, promulguée par le dahir n°1-97-01 du 12 Ramadan 1417 (21 janvier 1997)

(B.O. n°4482 du 15 mai 1997, page 533)

Vu la Constitution, notamment son article 26,

A DECIDE CE QUI SUIIT

Est promulguée et sera publiée au Bulletin officiel, à la suite du présent dahir, la loi n°42-95 relative au contrôle et à l'organisation du commerce des produits pesticides à usage agricole, adoptée par la Chambre des représentants le 08 Chaabane 1417 (19 décembre 1996).

*
* *

**LOI N°42-95 RELATIVE AU CONTROLE ET A L'ORGANISATION DU COMMERCE
DES PRODUITS PESTICIDES A USAGE AGRICOLE**

**TITRE PREMIER
DU CONTROLE DES PESTICIDES A USAGE AGRICOLE**

Article premier. - Au sens de la présente loi, on entend par pesticides à usage agricole et sont désignés sous cette dénomination dans la suite du texte:

1. Les antiseptiques et les anticryptogamiques destinés à la protection des cultures et des matières végétales;
2. Les herbicides;
3. Les produits de défense contre les vertébrés et les invertébrés nuisibles aux cultures et aux produits agricoles;
4. Les produits de défense des végétaux contre les attaques bactériennes et virales ainsi que tout produit, autre que les matières fertilisantes et les supports de culture, destinés à exercer une action sur les végétaux et sur le sol;
5. Les produits utilisés en agriculture et destinés à la lutte contre des organismes animaux ou végétaux vecteurs de maladies humaines ou animales, en phase extra parasitaire, à l'exception des médicaments;
6. Les produits destinés à l'assainissement et au traitement antiparasitaire des locaux, matériels, véhicules, emplacements et dépendances utilisés:
 - a. Pour le transport, la réception, l'entretien et le logement des animaux domestiques ou pour la préparation et le transport de leur nourriture, à l'exception des désinfectants utilisés soit contre les maladies contagieuses du bétail, soit contre celles qui font l'objet d'une prophylaxie organisée par l'Etat;
 - b. Pour la récolte, le transport, le stockage, la transformation industrielle et la commercialisation des produits d'origine animale ou végétale;

7. Les produits à base de substances qui agissent sur la physiologie des plantes (hormones de bouturage, d'éclaircissage des fruits, produits de conservation, inhibiteurs de germination);
8. Les adjuvants vendus seuls ou en mélange et destinés à améliorer les conditions d'utilisation des produits définis ci-dessus.

ART.2. - Il est interdit d'importer, de fabriquer, de détenir en vue de la vente, de mettre en vente ou de distribuer même à titre gratuit des produits pesticides à usage agricole qui n'ont pas fait l'objet d'homologation ou, à défaut, d'autorisation de vente ou qui n'ont pas été dispensés d'homologation, et ce dans les conditions prévues par la présente loi.

ART.3. - Les homologations ne peuvent être accordées par l'administration qu'aux pesticides à usage agricole ayant fait l'objet d'un examen destiné à vérifier leur efficacité et leur innocuité à l'égard de l'homme, les animaux et de leur environnement compte tenu d'une destination donnée. Cette vérification peut, notamment, être effectuée par un contrôle de leur comportement physique, chimique, biologique ou toxicologique, éventuellement complété par des essais biologiques effectués par les laboratoires et services compétents.

Les homologations sont accordées pour une durée de dix ans. A l'expiration de ce délai, elles peuvent être renouvelées, après réexamen, pour une même durée et ce à la demande des requérants.

ART.4. - Des autorisations de vente peuvent être délivrées par l'administration pour les produits en instance d'homologation. Elles cessent d'avoir effet à l'expiration d'un délai de quatre ans. Toutefois, ce délai peut, avant son expiration, être prorogé pour une durée maximale de deux ans.

Elles ne peuvent être accordées qu'aux produits importés de pays dans lesquels lesdits produits ont été autorisés à être mis en vente après avoir subi des examens de même nature que ceux exigés par la législation et la réglementation marocaine pour leur homologation.

Lorsqu'un produit bénéficiant d'une autorisation de vente fait l'objet d'une décision de refus d'homologation en raison de son inefficacité, de sa phytotoxicité ou de sa toxicité vis-à-vis de l'homme, des animaux et de leur environnement, doivent cesser à compter de la date de notification de ladite décision. L'importation, la fabrication, la détention en vue de la vente, la mise en vente ou la distribution même à titre gratuit de ce produit.

Sont dispensés d'homologation les produits industriels simples tels que le sulfate de cuivre, l'acide sulfurique, la chaux vive, le formol, le chlorate de sodium.

ART.5. - Lorsqu'à la suite d'un fait nouveau ou en raison de son utilisation ou, éventuellement, après un nouvel examen, un produit ne satisfait plus aux conditions d'efficacité et d'innocuité à l'égard de l'homme, des animaux ou de leur environnement, l'homologation ou l'autorisation de vente est retirée.

Les décisions de retrait ou de suppression prévues au premier alinéa du présent article doivent être motivées.

ART.6. - Les emballages, fûts ou récipients ayant servi à contenir des produits pesticides à usage agricole ne doivent en aucun cas être employés à recevoir des produits destinés à

alimentation de l'homme ou des animaux. L'élimination de ces emballages, fûts ou récipients doit être faite dans les conditions requises pour éviter tout risque pour l'homme, les animaux et l'environnement et indiquées dans la décision administrative d'homologation ou d'autorisation de vente.

ART.7. - Les emballages ou étiquettes des produits définis à l'article premier, dont la vente est autorisée, doivent porter de façon apparente les prescriptions prévues par le dahir du 12 Rebia II 1341 (02 décembre 1922) portant règlement sur l'importation, le commerce, la détention et l'usage des substances vénéneuses, notamment ses articles 4 et 36 ainsi que celles prescrites par les textes pris en application de la présente loi notamment celles concernant les doses et les modes d'emploi et le numéro d'homologation ou d'autorisation de vente. Les précautions d'emploi, les contre-indications et éventuellement les antidotes doivent également y être indiqués.

ART.8. - Toute modification dans la composition ou les caractéristiques physiques, chimiques ou biologiques d'un produit homologué ou autorisé en application des dispositions de la présente loi doit faire l'objet d'une nouvelle demande d'homologation préalablement à toute importation, mise en vente ou distribution même à titre gratuit.

ART.9. - L'homologation ou l'autorisation de vente peut limiter les usages des pesticides visés à l'article premier ci-dessus pour prévenir les inconvénients éventuels, directs ou indirects, de ces usages vis-à-vis de l'homme, des animaux et de leur environnement.

ART.10. - La vente, le stockage ou l'entreposage des pesticides à usage agricole, qu'ils soient formulés ou fabriqués localement ou qu'ils soient importés, sont interdits dans tout local servant au stockage, au commerce ou à la manipulation de produits destinés à l'alimentation de l'homme ou des animaux.

Les locaux où s'exerce le commerce des produits pesticides à usage agricole ou qui servent d'entrepôt à ces produits doivent répondre aux conditions de salubrité déterminées par voie réglementaire.

ART.11. - Il est interdit de détenir en vue de la vente, de mettre en vente, de vendre, de livrer, d'expédier ou de distribuer même à titre gratuit les pesticides à usage agricole, soit formulés ou fabriqués localement, soit importés autrement que renfermés dans leurs emballages d'origine qui doivent être hermétiques, étanches et résistants.

ART.12. - Toute publicité commerciale pour les pesticides à usage agricole n'ayant pas fait l'objet d'une homologation ou d'une autorisation de vente ou d'une dispense d'homologation est interdite. Est également interdite toute publicité relative à des pesticides à usage agricole dans laquelle il sera fait état de possibilités ou de conditions d'emploi non prévues soit dans les décisions d'homologation ou les autorisations de vente ou de dispenses d'homologation soit dans les textes pris pour l'application de la présente loi.

TITRE II

DE L'EXERCICE DES ACTIVITES D'IMPORTATION, DE FABRICATION ET DE COMMERCE DES PESTICIDES A USAGE AGRICOLE

ART.13. - L'exercice des activités de fabrication, d'importation, de vente, de mise en vente ou de distribution même à titre gratuit des produits pesticides à usage agricole, mentionnés dans l'article premier, est subordonnée à un agrément délivré par l'administration.

ART.14. (modifié par la loi n°32-00 promulguée par le dahir n°1-01-350 du 15 kaâda 1422 (29 janvier 2002) (B.O n°4980 du 21 février 2002) - Les personnes physiques ou morales désirant exercer les activités citées à l'article 13 doivent remplir les conditions suivantes

- les personnes physiques doivent être titulaires de l'un des diplômes visés ci-dessous ou justifier de l'emploi effectif de personne titulaire de l'un des diplômes cités aux points b) et c) ci-dessous;
- les personnes morales doivent justifier de l'emploi effectif de personnes titulaires de l'un desdits diplômes et exerçant des responsabilités au sein de l'entreprise en fonction de la nature de son activité.

Les diplômes visés ci-dessus sont les suivants :

- a. diplôme d'ingénieur chimiste, ou un diplôme reconnu équivalent, en ce qui concerne la fabrication des pesticides à usage agricole;
- b. diplôme d'ingénieur agronome délivré par l'Institut Agronomique et Vétérinaire Hassan II ou par l'Ecole Nationale d'Agriculture de Meknès, ou un diplôme reconnu équivalent, en ce qui concerne l'importation et la distribution en gros et semi gros des pesticides à usage agricole;
- c. en ce qui concerne le commerce en détail d'un ou plusieurs produits pesticides à usage agricole :
 - diplôme d'ingénieur agronome délivré par l'Institut Agronomique et Vétérinaire Hassan II ou par l'Ecole Nationale d'Agriculture de Meknès ou d'un diplôme équivalent;
 - diplôme de maîtrise ès sciences spécialisées, spécialité biologique (toutes options) ou le diplôme de maîtrise ès sciences et techniques, spécialité génie chimique (toutes options) délivrés par les facultés des sciences et techniques assortis d'une formation et d'un examen de qualification dont les conditions d'organisation sont fixées par l'administration ;
 - diplôme d'ingénieur d'application en phytiatrie, horticulture ou en agriculture;
 - diplôme de licence ès sciences, spécialité naturelles (mention biologie, toutes options) ou le diplôme de licence ès sciences, spécialité sciences physiques (mention chimie) délivrés par les facultés des sciences assortis d'une formation et d'un examen de qualification dont les conditions d'organisation sont fixées par l'administration;
 - diplôme de technicien en phytiatrie ou en horticulture, diplôme de technicien spécialisé en technico-commercial, en phytiatrie, diplôme d'adjoint technique en horticulture ou en agriculture, diplôme d'agent technique agricole assortis d'une formation et d'un examen de qualification dont les conditions d'organisation sont fixées par l'administration;
- les locaux servant à la fabrication, au stockage, à la vente ou à la mise en vente ou à la distribution même à titre gratuit des pesticides cités à l'article premier, doivent satisfaire aux conditions de sécurité et de salubrité prévues par la législation et la réglementation en vigueur.

ART.15. - L'administration peut procéder à la suspension ou au retrait de l'agrément lorsque les conditions nécessaires à la délivrance de celui-ci ne sont plus réunies.

TITRE III
DISPOSITIONS PENALES

ART.16. - Toute importation fabrication, détention en vue de la vente, mise en vente ou distribution même à titre gratuit des produits pesticides à usage agricole, non homologués, non autorisés ou non dispensés d'homologation est punie d'une amende de 10.000 à 30.000 dirhams.

ART.17. - Sont punis d'une amende de 5.000 à 30.000 dirhams ceux qui auront commis une infraction aux dispositions du 3e alinéa de l'article 4 ou des articles 5, 8 et 11 de la présente loi.

ART.18. - Sont punis d'une amende de 5.000 à 20.000 dirhams ceux qui contreviennent aux dispositions des articles 7 et 12 ci-dessus.

ART.19. - Sans préjudice de sanctions plus graves édictées par le code pénal ou par les législations spéciales notamment en matière de répression des fraudes et des substances vénéneuses, est punie d'un emprisonnement d'un mois à un an et d'une amende de 1.200 à 30.000 dirhams ou de l'un de ces deux peines seulement :

- 1- Toute personne qui emploie les emballages, fûts ou récipients ayant servi à des produits pesticides pour recevoir des produits destinés à l'alimentation de l'homme ou des animaux;
- 2- Toute personne qui, contrairement aux dispositions du 1er alinéa de l'article 10, vend, stocke ou entrepose des pesticides à usage agricole dans des locaux servant au commerce, au stockage ou à la manipulation de produits destinés à l'alimentation de l'homme ou des animaux.

ART.20. - Quiconque procède à la fabrication, à l'importation, à la vente, à la mise en vente, à la distribution même à titre gratuit des produits pesticides à usage agricole mentionnés à l'article premier, sans disposer de l'agrément prévu à l'article 13 de la présente loi, est puni de l'emprisonnement de 3 mois à 2 ans et d'une amende de 10.000 à 40.000 dirhams ou de l'une de ces deux peines seulement.

ART.21. - En cas de récidive pour infraction de qualification identique dans un délai de douze mois qui suit la date à laquelle la première décision de condamnation est devenue irrévocable, l'emprisonnement ou les amendes prévus aux articles 16 à 20 ci-dessus sont portés au double.

ART.22. - Sont qualifiés, pour procéder à la recherche et à la constatation des infractions à la présente loi et aux textes pris pour son application, les agents habilités de la répression des fraudes et de la protection des végétaux. Selon la procédure prévue par la Loi n°13-83 relative à la répression des fraudes sur les marchandises, promulguée par le Dahir n°1-83-108 du 09 moharrem 1405 (05 octobre 1984).

TITRE IV
DISPOSITIONS TRANSITOIRES

ART.23. - Les personnes physiques ou morales exerçant les activités de fabrication, d'importation, de vente, de mise en vente ou de distribution, même à titre gratuit, de

pesticides à usage agricole sont tenues de se conformer aux prescriptions de la présente loi, dans les délais ci-après :

- en ce qui concerne l'étiquetage (article 7), ce délai est d'un an à partir de la date de publication de la présente loi ;
- en ce qui concerne les emballages (article 7), ce délai est de deux ans à partir de la date de publication de la présente loi ;
- en ce qui concerne l'homologation des produits pesticides bénéficiant d'une homologation datant de plus de dix ans à la date d'entrée en vigueur de la présente loi, ce délai est de trois ans à partir de ladite date de publication de la présente loi.

Les personnes physiques ou morales exerçant à la date de publication de la présente loi les activités visées à l'alinéa précédent disposent d'un délai de trois ans, courant à partir de ladite date de publication, pour se conformer aux dispositions du titre II de la présente loi.

Fait à Rabat, le 12 Ramadan 1417 (21 janvier 1997)
Pour contreseing
Le Premier ministre, ABDELLATIF FILALI.

Annexe 2

Liste des pesticides utilisés dans la Région Souss Massa

Nom commercial du produit	Matière active	Famille chimique	Fonction	Classification OMS
Systhane 20 Ew	Myclobutanil	Triazoles	Fongicide	II
Stellar Star	Dicamba et Topramezone	Acides benzoïques	Herbicide	II
Hexagon	Boscalid	Inhibiteurs de la succinate déshydrogénase	Fongicide	U
Nemapropr	Metam-Sodium	Dithiocarbamate et composé apparenté	Fongicide	II
Voliam Targo	Abamectine+Chlorantranilprole	Néonicotinoïdes	Insecticide	II
Solvinova	Abamectine	Avermectines.	Insecticide	Ib
Equation Pro	Cymoxanil	Acétamides	Fongicide	II
Velum Prime	Fluopyram	Pyridinyl-ethyl-benzamide	Fongicide, nématocide	III
Mavrik 2F	Tau-fluvalinate	Pyréthriinoïdes	Insecticide	II
Captane 50 Wp	Captane	Phthalimides	Fongicide	U
Emerald 125	Tétraconazole	Triazole	Fongicide	II
Ortiva 25 Sc	Azoxystrobine	Strobilurines	Fongicide	U
Gladiator 50/5	Chlorpyrifos-éth	Organophosphorés	Insecticide	II
Talendo	Proquinazide	Quinazoline	Fongicide	O
Glyphosate	Sel de triméthylsulfonium	Phosphonoglycine	Herbicide	O
Décis 5 EC	Déltaméthrine	Pyréthriinoïdes	Insecticide	II
Thiodan	Endosulfan	Organochlorés	Insecticide	II
Ripcord	Cyperméthrine	Pyréthriinoïdes	Insecticide	II
Lagon	Diméthoate	Organophosphorés	Insecticide	II
Malathion	Malathion	Organophosphorés	Insecticide	III
Azo Super	Azoxystrobine	β-méthoxyacrylates	Fongicide	U

Ia = Extrêmement dangereux ; **Ib** = Très dangereux ; **II** = Modérément dangereux ; **III** = légèrement dangereux ; **U** = peu susceptible de présenter un danger aigu dans le cadre d'une utilisation normale ; **O** : obsolète tant que pesticides non classé

الإستاذ أحمد هوين
توجدان محلف مقبول لدى المحاكم
45 مكرور زنقة مكناس (ح . ص)
ص. ب 745 الهاتف: 028 84 69 60 - أكادير
المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس- الرباط
كلية الطب والصيدلة

أطروحة الدكتوراه في علوم الحياة والصحة

تكوين سلك الدكتوراه : البيولوجيا الطبية، علم الأمراض البشرية والتجريبية والبيئية.---

استمارة لأجل الإخبار والموافقة

أنا الموقع(ة) أسفله، السيد(ة).....، أصرح بقبولي المشاركة في "دراسة المؤشر البيولوجي أنزيم الكولينستيراز المصلي عند الأشخاص المعرضين للمبيدات بجهة سوس ماسة" (*Etude du Biomarqueur Cholinesterase Sérique chez les personnes exposées aux pesticides à la Région de Souss-Massa*) المنجزة في إطار مشروع البحث لأجل نيل الدكتوراه الوطنية بكلية الطب- الرباط.

أنا الموقع(ة) أسفله،، أخص للطالبة الباحثة..... بأن تقوم انطلاقا من عينة من دمي مأخوذة يومه بإنجاز تحاليل كيميائية (بوتلة، كرياتينين، ناقلة أنزيمي الأمين والكولينستيراز) والتشخيص بفحص الدم (كريات بيضاء، كريات حمراء، هيموغلوبين "حضاب الدم" و الصفيحات) الضرورية لإنجاز هذا البحث، وأن الدم المأخوذ لن يُستخدم سوى لهذا الغرض، وليس لأبحاث بيولوجية أخرى من أي نوع كانت.

وقد أخبرتني الطالبة الباحثة..... بنوعية هذه التحاليل، كما حصلتُ على جميع الشروح حول المشروع وكيفية المشاركة، وتمّ إخباري بحقي في الانسحاب منه في أي وقت من مراحل الدراسة. وكان لديّ ما يلزم من الوقت لاتخاذ قرار الإسهام في هذا البحث.

إنني أعطيتُ موافقتي لأخذ هذه العينة مع إخفاء هويتي، قصد وضعها رهن إشارة الدوائر العلمية، لغايات البحث، وحصلتُ على الضمانات بأن المعطيات التي جرى تجميعها ستتم معالجتها بشكل سري ولن يُكشف عن هوية الأشخاص.

كما وافقتُ على المشاركة في مشروع هذا البحث حسب الشروط المحددة أعلاه.---

حرر بـ، في نظيرين، بتاريخ

إمضاء المعنى بالأمر

إمضاء واسم الطالبة الباحثة



Annexe 4

Thèse de Doctorat en Sciences de la vie et la santé

Formation doctorale : Biologie médicale, pathologie humaine et expérimentale et environnement

Fiche d'exploitation clinique

Fiche N°....

Le .../.../20...

Identification :

Lieu de naissance:	<input type="checkbox"/> Rural <input type="checkbox"/> Urbain
Lieu de résidence:	<input type="checkbox"/> Rural <input type="checkbox"/> Urbain Durée :
Age actuel
Niveau d'instruction	<input type="checkbox"/> aucun <input type="checkbox"/> primaire <input type="checkbox"/> secondaire <input type="checkbox"/> universitaire
Sexe :	<input type="checkbox"/> Masculin <input type="checkbox"/> Féminin
Situation familiale actuelle :	<input type="checkbox"/> Marié(e) <input type="checkbox"/> célibataire <input type="checkbox"/> divorcé(e) <input type="checkbox"/> veuf (ve)
Nombre d'enfants :.....
Situation professionnelle (le travail que vous avez occupé le plus longtemps)	Principale occupation : <input type="checkbox"/> Travailleur agricole <input type="checkbox"/> Agriculteur Durée de Travail:.....



Facteurs professionnels, toxiques et environnementaux	
Avez-vous déjà vécu ou travaillé dans une ferme ?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
<input type="checkbox"/> Si oui, la durée de travail <input type="checkbox"/> Si oui, Type de culture	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Horticulture <input type="checkbox"/> Culture céréalières <input type="checkbox"/> Cultures des légumes et fruits <input type="checkbox"/> Elevage <input type="checkbox"/> Autres (.....)
Lieu de résidence est-elle proche d'une zone agricole ?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Si oui, distance?.....
Exposition Directe /utilisation des pesticides	<input type="checkbox"/> jamais <input type="checkbox"/> 1-10ans <input type="checkbox"/> 11-20 ans <input type="checkbox"/> 21-30 ans <input type="checkbox"/> > 30 ans Si oui, Nombre d'application:..... ●Quel type de produit (pesticide) avez-vous utilisé?..... ●Comment les pesticides ont-ils été appliqués? <input type="checkbox"/> Sac à dos <input type="checkbox"/> pulvérisateur à main <input type="checkbox"/> Pulvérisateur à soufflante à tracteur <input type="checkbox"/> Autres ●Quel est le devenir des emballages des pesticides ? <input type="checkbox"/> Incinération <input type="checkbox"/> Enfouissement <input type="checkbox"/> Laisser sur place ●Conditions de stockage des pesticides <input type="checkbox"/> Abri à accès libre <input type="checkbox"/> Magasin sans ventilation <input type="checkbox"/> Magasin ventilé ●Avez-vous déjà été accidentellement intoxiqué par les pesticides ? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> non ●Avez-vous reçus une formation spécifique à l'emploi des pesticides ? <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non



	<p>●A l'occasion de manipulation de produits phytosanitaires, vous est-il arrivé de ressentir les troubles suivants :</p> <p><input type="checkbox"/> Fatigue <input type="checkbox"/> Sueur <input type="checkbox"/> Rougeur et picotement des yeux <input type="checkbox"/> Envie de vomir <input type="checkbox"/> Vision trouble <input type="checkbox"/> Autre : à préciser...</p> <p>●Si jamais, parents ou membre de la famille agriculteur?</p> <p><input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non</p> <p>●Comment avez-vous lavé les vêtements de travail ? Était-ce toujours ?</p> <p><input type="checkbox"/> Par la main <input type="checkbox"/> Par machine à laver automatique <input type="checkbox"/> Par toute autre méthode (à préciser)</p>												
Avez-vous utilisé l'un des équipements de protection suivants lorsque Mélanger ou appliquer les herbicides / pesticides?	<p><input type="checkbox"/> Gants <input type="checkbox"/> Masques <input type="checkbox"/> Combinaison</p>												
Consommation d'eau de puits	<p><input type="checkbox"/> jamais <input type="checkbox"/> 1-10ans <input type="checkbox"/> 11-20 ans <input type="checkbox"/> 21-30 ans <input type="checkbox"/> > 30 ans</p>												
Antécédents médicaux et chirurgicaux	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Oui</th> <th>Non</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Oui	Non										
Oui	Non												
Accident vasculaire cérébral													
Diabète													
Insuffisance rénale													
Autres (à préciser)													
Dosages biochimiques et hématologiques													
Urée													
Créatinine													
Transaminases	ASATALAT												
Butyrylcholinestérase												
NFS	GR GB..... Hémoglobine Hématocrite Plaquettes..... CMH CCMH VGM												



COMITÉ D'ETHIQUE POUR LA RECHERCHE BIOMÉDICALE
UNIVERSITÉ MOHAMMED V – RABAT
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE RABAT
FACULTÉ DE MÉDECINE DENTAIRE DE RABAT

Annexe 5

Rabat, le 22/03/2018

KTIOUET Jamal Eddine
Président
Psychologie Médicale
ABDALLAOUI Faïza
Recherche Médecine Dentaire
ABOUQAL Redouane
Recherche Médecine
BIHI El Habib
Droit
CHERKAOUI Mustapha
Paramédical
CHERRAH Yahia
Sciences Pharmaceutiques
DADSI BOUTALEB Fatima
Société Civile
BELKBIR Mohamed
Religion
HAIMEUR Charki
Recherche Médecine
HAJJAJ – HASSOUNI Najia
Recherche Médecine
HARMOUCHE Hicham
Recherche Médecine
M'RABET Mustapha
Santé Publique
RIDA Sana
Recherche Médecine Dentaire
SLIMANI Seif El Islam
Société Civile
TAMOURO Abdessamad
Philosophie
ZEGGWAGH Amine Ali
Recherche Médecine

Secrétariat Administratif
GUEDIRA Khaoula
Faculté de Médecine et
de Pharmacie de Rabat
☎ + 212 537 77 35 60
quedirak@yahoo.fr

Faculté de Médecine et de
Pharmacie - Rabat
Départ N°: 340
Date: 03 AVR. 2018

Professeur Karim FILALI
Faculté de Médecine et de pharmacie Rabat

Madame Hasnaa SINE
Doctorante CEDOC Faculté de Médecine et de
pharmacie Rabat

N/R : Dossier n° 60/18

Reçu le 13/03/2018

Dans sa séance du 22/03/2018 le Comité d'Éthique pour la Recherche Biomédicale de Rabat a examiné le projet de recherche de l'étude intitulé ci après :

TITRE ET REFERENCES

- **Titre : « Etude du bio marqueur cholinestérase sérique chez les personnes exposées aux pesticides »**
- **Investigateur Professeur Karim FILALI**
Faculté de Médecine et de pharmacie Rabat
- **Investigateur Madame Hasnaa SINE**
Doctorante CEDOC Faculté de Médecine et de pharmacie Rabat

DOCUMENTS EXAMINES

- Protocole de l'étude
- Fiche d'exploitation
- La note d'information au patient français
- Le formulaire de consentement français
- Accord du chef du centre de recherche

DELIBERATIONS ET AVIS

Ont participé à la délibération :

- | | |
|-------------------------|----------------------------------|
| ▪ KTIOUET Jamal Eddine | Président & Psychologie Médicale |
| ▪ CHERKAOUI Mustapha | Paramédical |
| ▪ HARMOUCHE Hicham | Recherche Médecine |
| ▪ HAIMEUR Charki | Recherche Médecine |
| ▪ M'RABET Mustapha | Santé Publique |
| ▪ RIDA Sana | Recherche Médecine Dentaire |
| ▪ SLIMANI Seif El Islam | Société Civile |
| ▪ TAMOURO Abdessamad | Philosophie |
| ▪ ZEGGWAGH Amine Ali | Recherche Médecine |

Scanned with CamScanner

Au terme de la délibération le Comité d'Ethique pour la Recherche Biomédicale de Rabat a émis un **AVIS FAVORABLE** à la mise en œuvre du projet de recherche intitulé « **Etude du bio marqueur cholinestérase sérique chez les personnes exposées aux pesticides**», aux motifs suivants : Conditions satisfaisantes de validité / Pertinence scientifique / Intérêt de la recherche / Pertinence éthique / Conditions satisfaisantes de Protection des Personnes / Intelligibilité de la note d'information et conformité des modalités de recueil du consentement.

Le promoteur et l'investigateur sont priés d'informer dans les plus brefs délais le Comité d'Ethique pour la Recherche Biomédicale de Rabat de :

- Tous les incidents ou accidents éventuels survenus au cours de cette recherche
- Tous les amendements apportés au protocole
- La clôture de l'étude avec un bref résumé sur son déroulement

Références du Comité d'Ethique pour la Recherche Biomédicale de Rabat

- ❑ Le Comité d'Ethique pour la Recherche Biomédicale de Rabat suit une procédure de qualité de son fonctionnement et se base pour ses délibérations sur :
 - La loi N° 28-13 relative à la protection des personnes participants aux recherches biomédicales (B.O N° 9396 du 17 septembre 2015)
 - La déclaration d'Helsinki (version 2008)
 - Les lignes directrices internationales d'éthique pour la recherche biomédicale impliquant des sujets humains du Conseil des Organisations internationales des Sciences médicales (CIOMS - version 2002)
 - Directive 2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain
 - La loi française fixant le règlement intérieur type devant être adopté par les comités de protection des personnes (Arrêté du 13 janvier 2010)
 - Le règlement intérieur du CERB
 - La réglementation marocaine concernant l'exercice de la médecine
 - Les spécificités socioculturelles et religieuses du Maroc
- ❑ Le Comité d'Ethique pour la Recherche Biomédicale de Rabat est enregistré auprès de l'Office for Human Research Protections de l'U.S. Department of Health and Human Services sous le n° IORG0006594 (<http://ohrp.cit.nih.gov/search/search.aspx>)

Pour le Comité d'Ethique pour la Recherche Biomédicale

Comité d'Ethique pour la
Recherche Biomédicale

Le Président
Pr. Jamal Edine Ktiouet

Scanned with CamScanner

Résumés de thèse

ملخص

دراسة المرقم الحيوي المصلي إنزيم الكولينستراز لدى الأشخاص المعرضين مهنيًا لمبيدات الآفات في منطقة سوس ماسة

حسنا سين

لعبت المبيدات الحشرية دورًا رئيسيًا في النمو الهائل لإنتاج الغذاء. يعد اللجوء إلى استخدام المبيدات حاليًا الاستراتيجية الرئيسية لمكافحة الحشرات لضمان وحماية المحاصيل الزراعية ومع ذلك ، فإن الاستخدام غير المتوافق والواسع النطاق لمبيدات الحشرات يمثل إحدى المشكلات البيئية الرئيسية ومشكلات الصحة العمومية في العالم.

في هذا السياق ، اقترحت دراستنا تحليل الارتباطات بين التعرض المتكرر والطويل الأمد لمبيدات الآفات والتأثيرات الضارة المحتملة على صحة العمال الزراعيين ، باستخدام المعايير البيوكيميائية و الدموية ونشاط المصل لأنزيم الكولينستراز كمؤشر حيوي للتأثير.

أجريت الدراسة مع المزارعين والعمال في الزراعة تم تحديدهم خلال فترة الـ 24 شهرًا بين غشت 2017 ونهاية غشت تمت مقارنتهم مع اشخاص اصحاء ، مع عدم التعرض السابق للمبيدات الحشرية وعدم وجود سجل طبي. تمت 2019 مطابقتهم حسب الجنس و السن (± 2 سنة). كما تم أخذ عينات دم من المشاركين لتحديد نشاط بوتيريل كولينستراز بواسطة طريقة "المان وأخرين". أظهرت النتائج التي تم الحصول عليها انخفاضًا ملحوظًا في نشاط بوتيريل كولينستراز 2017 ± 7554.52 في مجموعة الحالات المعرضة مقارنة بمجموعة التحكم غير المعرضة للمبيدات 1909 ± 10135.58 (وحدة لكل لتر).

في سلسلتنا ، أظهرت تحليلات الانحدار اللوجستي المعدلة أن استهلاك مياه الآبار (نسبة الترجيح 8 ، 95% مجال الثقة 1.42-44.98) ، التكرار اليومي لاستخدام المبيدات (نسبة الترجيح 6.64 ، 95% مجال الثقة 1.05-43.74) ، التسمم السابق بالمبيدات (نسبة الترجيح 6.18 ، 95% مجال الثقة 1.02-37.29) ، كان مرتبطًا بشكل كبير بتنشيط نشاط الإنزيم بوتيريل كولينستراز. من ناحية أخرى ، استخدام المبيدات (أقل من مرة في الشهر) (نسبة الترجيح 0.04 ، 95% مجال الثقة 1.05-43.74) ، واستخدام معدات الحماية (نسبة الترجيح 0.26 ، 95% مجال الثقة 0.08-0.82) لها تأثير وقائي ضد انخفاض نشاط الإنزيم. لذلك من الضروري توعية المزارعين حول الممارسات الجيدة المتعلقة باستخدام مبيدات الآفات والارتداء الصحيح لمعدات الحماية الشخصية من أجل تقليل التعرض للتأثيرات السلبية للمبيدات.

الكلمات المفتاحية: بوتيريل كولينستراز ، بارامترات الكيمياء الحيوية ، بارامترات الدم ، المؤشرات الحيوية ، التعرض لمبيدات الآفات ، المزارعون ، سوس ماسة ، المغرب.

Résumé

Etude du Biomarqueur cholinestérase sérique, chez les personnes exposées professionnellement aux pesticides au niveau de la Région Souss Massa.

Hasnaa Sine

Les pesticides ont joué un rôle clé dans la croissance spectaculaire de la production alimentaire. Cependant, l'utilisation non conforme et massive des pesticides représente un des principaux problèmes environnementaux et de santé publique dans le monde. Dans ce contexte, notre étude s'est proposé d'analyser les associations entre l'exposition fréquente et à long terme aux pesticides et les effets nocifs potentiels sur la santé des travailleurs agricoles. Les cas étaient les agriculteurs et les travailleurs agricoles recrutés au cours de la période de 24 mois entre le mois d'Août 2017 et la fin du mois d'Août 2019. Les sujets témoins, sans exposition antérieure aux pesticides et sans antécédents médicaux, étaient recrutés dans l'étude après leurs consentements. Chaque témoin de même sexe a été apparié à un cas par tranche d'âge de deux ans (± 2 ans). La détermination de l'activité du butyrylcholinestérasique (BChE) a été effectuée par la méthode d'Ellman et al. Les résultats obtenus ont montré une activité de BChE significativement réduite dans le groupe de cas exposés aux pesticides ($7554,52 \pm 2107$ U/l) par rapport au groupe de contrôle non exposé ($10135,58 \pm 1909$ U/l) ($p < 0.001$). Dans notre série, les analyses de la régression logistique ajustée ont montré que la consommation de l'eau de puits (ORa=8, IC95% =1.42-44.98), la fréquence quotidienne d'application des pesticides (ORa=6.64, IC95% =1.05-43.74), l'intoxication antérieure aux pesticides (ORa=6.18, IC95%=1.02-37.29), étaient significativement associés à l'inhibition de la butyrylcholinestérase. En revanche la fréquence d'application des pesticides (moins de une fois par mois) (ORa=0.04, IC95% =1.05-43.74), et l'utilisation des équipements de protection (ORa=0.26, IC95% =0.08-0.82) étaient inversement associés à l'inhibition du cet enzyme. Il est donc impératif de sensibiliser les agriculteurs aux bonnes pratiques liées à l'utilisation des pesticides et au port correct des équipements de protection individuelle afin de réduire l'exposition aux pesticides.

Mots clés : Butyrylcholinestérase, paramètres biochimiques, paramètres hématologiques, Biomarqueurs, exposition aux pesticides, agriculteurs, Souss Massa, Maroc.

Abstract

Study of the serum cholinesterase biomarker in people occupationally exposed to pesticides in the Souss Massa Region.

Hasnaa Sine

The use of pesticides played a tremendous role in the spectacular development of food production. However, the intensive and non-compliant use of pesticides represents one of the most serious environmental and public health problems across the globe. Against this background, this study seeks to analyze the associations between long-term and frequent exposure to pesticides along with their harmful effects on farmers. The cases are farmers and agricultural workers identified during the period between August 2017 and the end of August 2019, and the control subjects, with no prior exposure to pesticides and no medical history, were recruited into the study after their consent. We matched a case for each two-year age group (± 2 years) and gender. The determination of Butyrylcholinesterase (BChE) activity was analyzed by Ellman et al method. The results obtained showed a significantly decreased butyrylcholinesterase (BChE) activity in the group of cases exposed to pesticides (7554.52 ± 2107 U/l) in comparison with the unexposed control group (10135.58 ± 1909 U/l) ($p < 0.001$). The adjusted logistic regression analyses have shown that well water consumption ($OR_a = 8$, $IC_{95\%} = 1.42-44.98$), daily frequency of pesticide application ($OR_a = 6.64$, $IC_{95\%} = 1.05-43.74$), previous pesticide poisoning ($OR_a = 6.18$, $IC_{95\%} = 1.02-37.29$), were significantly associated with butyrylcholinesterase inhibition in our series. The frequency of pesticide application (less than once a month) ($OR_a = 0.04$, $IC_{95\%} = 1.05-43.74$), and the use of protective equipment ($OR_a = 0.26$, $IC_{95\%} = 0.08-0.82$) were inversely associated with inhibition of this enzyme. It is therefore imperative to raise farmers' awareness about the good practices related to the use of pesticides and the correct wearing of personal protective equipment's so as to reduce pesticide exposure.

Key words : Butyrylcholinesterase, biochemical parameters, haematological parameters, Biomarkers, pesticide exposure, farmers, Morocco.

Articles scientifiques publiés dans le cadre de la thèse



Biomarkers



ISSN: 1354-750X (Print) 1366-5804 (Online) Journal homepage: <https://www.tandfonline.com/loi/ibmk20>

Serum cholinesterase biomarker study in farmers – Souss Massa region-, Morocco: case-control study

H. Sine, K. El Grafel, S. Alkhammal, A. Achbani & K. Filali

To cite this article: H. Sine, K. El Grafel, S. Alkhammal, A. Achbani & K. Filali (2019) Serum cholinesterase biomarker study in farmers – Souss Massa region-, Morocco: case-control study, *Biomarkers*, 24:8, 771-775, DOI: [10.1080/1354750X.2019.1684564](https://doi.org/10.1080/1354750X.2019.1684564)

To link to this article: <https://doi.org/10.1080/1354750X.2019.1684564>



Accepted author version posted online: 23 Oct 2019.
Published online: 08 Nov 2019.



Submit your article to this journal [↗](#)



Article views: 99



View related articles [↗](#)



View Crossmark data [↗](#)

Full Terms & Conditions of access and use can be found at
<https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=ibmk20>

Serum cholinesterase biomarker study in farmers – Souss Massa region-, Morocco: case-control study

H. Sine^a , K. El Grafel^b, S. Alkhammal^b, A. Achbani^{c#}  and K. Filali^a

^aDepartment of Life and Health Science, Faculty of Medicine and Pharmacy, University Mohamed V, Rabat, Morocco; ^bDepartment of Health Techniques, Higher Institute of Nursing and Health Care Professions, Agadir, Morocco; ^cDepartment of Biology, Faculty of Sciences, Ibn Zohr, Agadir, Morocco

ABSTRACT

Background: Farmers and their workers are exposed to a wide variety of pesticides. The use of pesticides has been documented to lead to several adverse health effects. Inhibition of cholinesterase, primarily butyrylcholinesterase is a good indicator of occupational exposure to organophosphates and carbamates.

Objective: This case-control study aims to study the risks associated with pesticide exposure among farmers and agricultural workers in the Souss Massa region by analyzing variations in the response of a pesticides exposure biomarker: Serum Cholinesterase Activity (butyrylcholinesterase (BChE)).

Materials and methods: This was a prospective study conducted on 133 participants (71 farmers and 62 non-farmers). A structured questionnaire was applied collecting socio-demographic information and determining knowledge and work practices in relation to pesticide use. The activity of Serum cholinesterase was measured by the butyrylthiocholine method a spectrophotometric assay.

Results: The mean age of the participants was 42.5 ± 10.66 years. The study demonstrated significantly lower BChE activity, respectively, in the plasma of farmers exposed to pesticides, compared to the control group ($p < 0.05$). The measured mean level of BChE activity was $(7304.80 \pm 1939.99 \text{ U/L})$ and $(9746.42 \pm 1699.85 \text{ U/L})$ in the farmers and the control group (non-farmers), respectively. In addition, a high proportion of farmers reported that empty containers are burned in the open (74.6%) for waste disposal. A proportion (11.3%) of farmers also reported that empty container waste is spilled on the farm.

Conclusions: The decrease in BChE indicates a serious public health problem among farmers who use organophosphate pesticides. This study suggests that regular monitoring for blood cholinesterase and effective interventions to reduce pesticide exposure to prevent health effects should be provided to farmers.

ARTICLE HISTORY

Received 22 June 2019
Accepted 19 October 2019

KEYWORDS

Serum cholinesterase; biomarker; farmers; pesticide; morocco


Introduction

Worldwide, farmers use pesticides for protection against crop loss from pests and diseases. The worldwide consumption of pesticides is about two million tons per year, out of which 45% is used by Europe alone; 25% is consumed in the USA, and 25% in the rest of the world (De *et al.* 2014). Pesticides are defined as any substance or mixture of substances intended for preventing, destroying, repelling or mitigating any pest (Testud and Grillet 2007). The Moroccan agricultural sector occupies a total area of nearly 8.7 million hectares. It is a powerful agro-climatic system enabling it to produce a wide range of products (Chomsky 2012). As a result, the use of pesticides in Morocco evolved between 2008 and 2010, from 84.9 to 85.8 kilotons (DE Maroc 2011). The Souss Massa Region is the main vegetable producing area (Walters *et al.* 2018). It ranks first in terms of citrus area at the national level with 39 63522 ha, or 35.1% of the total area. The Souss Massa valley is the major region for vegetable production, it ranks first in terms of citrus area at the national level with 39

63522 ha, or 35.1% of the total national area (Bazzi *et al.* 2009). Despite their benefits, pesticides are compounds that may have toxic side effects, causing potential risk. Human exposure to pesticides through inhalation, ingestion or skin contact may result in numerous toxicological effects on health (Zhi *et al.* 2015), including endocrine disruption, reproduction and congenital anomalies, immune system dysfunction and cancer (Adeyemi *et al.* 2008).

ChE-inhibiting pesticides are the most common insecticides used not only in industrialized nations, but they are also in developing countries where their use is generally poorly regulated (Toral *et al.* 2015). Although several studies have been conducted on the harmful effects of pesticides in developing countries, few studies have addressed these effects on humans in Morocco. For this purpose, it is necessary to understand the effects of long-term exposure to pesticides in order to minimize and/or control the associated potential health risks. To this end, this study aims to study the variations in Serum cholinesterase (BChE) related to long-term exposure to pesticides.

CONTACT Sine Hasnaa  hasnaaagadir@gmail.com  N 1, les Chalets, Biougra, Chtouka Ait Baha, Morocco

^aA. Achbani is responsible for statistical design and analysis.  abderrahmane.achbani@edu.uiz.ac.ma

© 2019 Informa UK Limited, trading as Taylor & Francis Group

Clinical significance

- Organophosphorus (OP) pesticides and carbamates, used in crop protection, can produce toxicity to humans by inhibiting acetylcholinesterase activity (De et al. 2014).
- According to other studies, the inhibition of Butyrylcholinesterase (BChE) is highly correlated with intensity and duration of higher exposure to a large group of organophosphate and carbamate pesticides (Lionetto et al. 2013).
- The Souss Massa valley is the main region of the agricultural production in Morocco; pesticides are widely used to fight pests and diseases (Salghi et al. 2012).
- The risk of occupational exposure of farmers has not been carefully studied;
- A study of the activity of BChE in the serum of farmers exposed to pesticides compared to the control group is useful for assessing the risk of exposure and the use of these products in this region.

The risk of occupational exposure of farmers in this region has not been carefully studied; therefore, a study of the activity of BChE in the serum of farmers exposed to pesticides compared to the control group is useful for assessing the risk of exposure and the use of these products in this region.

Material and methods

Study population and design

This is a case-control study extended over a period from August 2017 to August 2018 at the Souss-Massa region (southern Morocco). One hundred and thirty-three healthy adults, aged 20–60 years, participated in this study. Seventy-one farmers (42 men and 29 women) who had been exposed to pesticides on farms for more than a year and 62 non-farmers would not have worked in the last three years and had they not exposed to pesticides. Cases and controls were individually matched on age and sex. The inclusion criteria were a daily job at least 6 hours, more than one year of work on a farm. The exclusion criteria were past medical or family history of liver, kidney, neurological or blood illnesses. In addition, they should have no history of exposure to other toxic chemicals.

The study was approved by ethics committee for biomedical research Mohamed V University – Faculty of Medicine and Pharmacy Rabat. All participants signed informed consent and agreed to voluntarily participate in the study.

Flow diagram of participants for the study is presented in Figure 1.

Procedure methodology

Collection of blood sample

All blood samples (5 ml of each subject) were collected by venipuncture into tubes without anticoagulant during four field trips. These samples were collected after 12 hours of fasting at the participants. The serum sample was separated from non-anticoagulant blood sample by centrifugation at

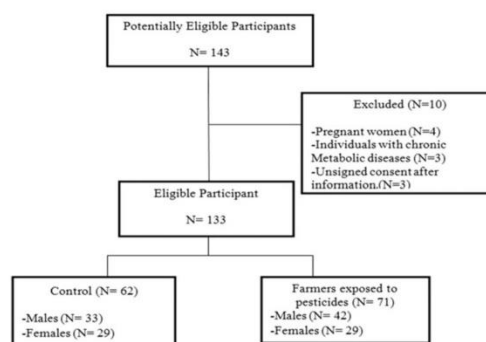


Figure 1. Flow diagram of participants for the study.

805 × g, at 25 °C for 10 minutes and was transported in a refrigerated state to the laboratory. The measurement of cholinesterase was done the same day.

Measurement of plasma cholinesterase

Cholinesterase activities in plasma were analyzed by the method of Ellman et al (Ellman et al. 1961). Cholinesterase catalyzes the butyrylthiocoline hydrolysis into thiocoline, which, in the presence of 5,5'-dithiobis-(2-nitrobenzoic) acid (DTNB), forms a yellow compound which absorbs at 405 nm. The increase of absorbance is proportional to the Cholinesterase activity in the sample.

The BChE were measured as a biomarker of OP pesticides exposure among study subjects.

Statistical analysis

Descriptive statistics have been generated for the demographic parameters in the control group and farmers. Frequencies and percentages have been shown for all the categorical parameters. Student's *t*-test has been used to compare the mean values of the quantitative characteristics (demographic parameters, and cholinesterase activity) between the control and exposed group. The test of Chi2 and if needed Fisher's exact test were used for crosses of two qualitative variables. The *p*-value of < 0.05 was considered significant in all statistical comparisons, the 95% confidence interval (CI). All the statistical analysis has been performed using IBM SPSS Statistics version²².

Result

The total number of participants is 133 subjects, of which 71 are farmers and 62 are witnesses (Table 1). The mean age is 42.38 ± 10.16 years for farmers group (20–60 years) and 42.63 ± 11.17 years for controlled subjects. Although there were no significant difference in average age between farmers and non-farmers, the majority of the respondents was in the range of 41–50 (35.3%) and 51–60 (24%), while 24% and 16.5% of them were in the range of 31–40 and younger than

Table 1. Socio-demographic characteristics of participants.

Characteristics	Farmers n (%)	Non farmers n (%)
Total participants	71 (100%)	62 (100%)
Age (mean ± SD) (years)	42.38 ± 10.16	42.63 ± 11.17
Age groups N (%)		
20-30	10 (14.08%)	12 (19.35%)
31-40	21 (29.58%)	11 (17.74%)
41-50	24 (33.80%)	23 (37.10%)
51-60	16 (22.54%)	16 (25.81%)
Gender		
Female n (%)	29 (42.1%)	29 (46.8%)
Male n (%)	42 (57.9%)	33 (53.2%)
Education		
Illiterate	33 (47.8%)	34 (54.8%)
Primary school	28 (37.6%)	16 (25.8%)
Secondary education	09 (13.1%)	10 (16.2%)
University education	01 (1.5%)	02 (3.2%)
Geographic origin		
Rural	58 (81.69%)	30 (48.39%)
Urban	13 (18.31%)	32 (51.61%)

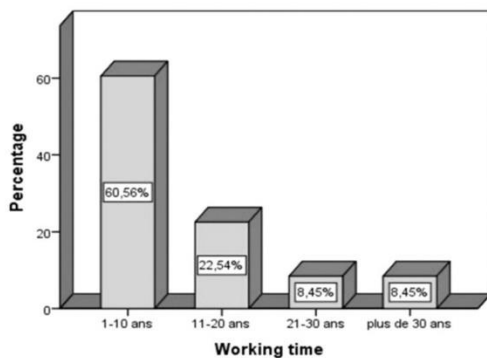


Figure 2. Distribution of farmers by working time on a farm.

30years old, respectively. Men were more numerous than women in cases and controls with proportions respectively of 57.9% and 53.2%. As regards education level, farmers and non-farmers are illiterate with proportions of 47.8% and 54.8%, respectively. Whereas, 37.6%, and 25.8% had completed primary school, respectively. Fifty-eight (81.7%) of the farmers live in the rural area and 51.6% of the control group live in the urban area. 33.80% of farmers are between 41 and 50 years old at the time of the study, 22.54% were over 51 and only 14.08% were under 30 years.

The duration of exposure to pesticides

In the characteristics of farmers, the average duration (±SD) of working time on a farm was 10.7 ± 10.32 years (Figure 2). More than half of patients (60.6%) have a duration of working ranging from 01 to 10 years, 22.5% of cases belong to the group of exposure duration of 11 years to 20 years, 8.5% in the group of duration of work between 21 and 30 years and also 8.5% of cases were exposed to pesticides for a duration longer than 30 years.

Table 2. Information on storage practices and pesticide waste management followed by farmers.

Variables	Farmers reponse rate N(%)
Place for pesticide storage	
Free access shelter	27 (38%)
Store without ventilation	25 (35.2%)
Ventilated store	19 (26.8%)
Fate of empty package/containers of pesticides	
Incineration the open air	53 (74.6%)
Buried	10 (14.1%)
Leave on the spot	8 (11.3%)

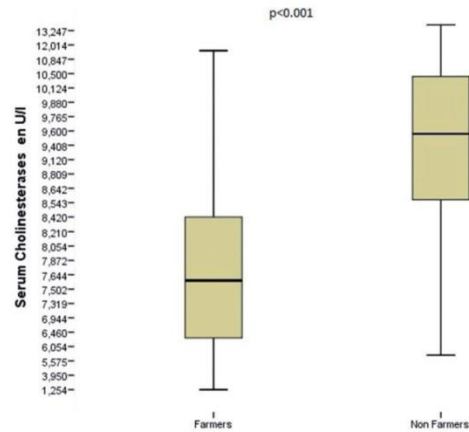


Figure 3. Butyrylcholinesterase activity (IU/L) among study subjects.

Information on farmer storage practices and pesticide waste management

According to the participating farmers in our study, the current means of improper disposal of pesticide containers in the Souss Massa region are summarized in Table 2. Pesticides are stored in a free access shelter, according to 38% of farmers. Fifty-three (74.6%) of the farmers say that incineration in the open air is the way to dispose of contaminated waste (packaging, containers of empty pesticides), followed by the burial of waste (14.1%), and only 11.3% of the farmers who leave the waste on-site.

Figure 3 shows mean cholinesterase activity farmers and controls are (7304.80 ± 1939.99 IU/L) and (9746.42 ± 1699.85 IU/L), respectively. The average activity of cholinesterase was significantly reduced in the group of farmers compared to the group of non-farmers ($p < 0.01$) ($t = -7.66$) CI 95% [-3.071.59, -1.811.63].

Cholinesterase activity among agricultural workers according to working time

Entry-level professionals (<10 years) had higher levels of cholinesterase than experienced professionals (Table 3). However, the relationship between working duration on a farm and BChE levels is not statistically significant ($p > 0.05$).

Table 3. Average Butyrylcholinesterase activity among farm workers by working time on a farm.

Duration of working (years)	Serum cholinesterase (mean) U/L	p value
1–10 years	7529 ± 1886.93	0.06
11–20 years	6735 ± 2200.80	
21–30 years	8362.33 ± 1078.69	
Over 30 years	6152 ± 1636.54	

Discussion

This work describes the measurement of BChE enzymatic activity in controlled participants (non-Farmers) and agricultural participants. Data from this study suggest that there was a significant difference in the average BChE activity observed between the agricultural and non-agricultural participant groups. BChE activity among farmers decreased (25%) compared to controls. But the results of the case-control studies are sometimes different and contradictory. This result supports similar findings observed by various researchers (Neupane *et al.* 2014, Aroonvilairat *et al.* 2015). However, other studies have shown that no significant difference in average BChE activity between farming and non-farming participants (one-way ANOVA $p > 0.05$) (Cotton *et al.* 2018, Neghab *et al.* 2018). This difference could be due to the duration of exposure to pesticides as well as the type of pesticides used.

This decrease in plasma BChE activity could be ascribed to exposures of the subjects to Organophosphate Pesticides (OP) compared to controls and low awareness of the risk of pesticide exposure in this population associated with low levels of education. Moreover, this study showed that the average plasma BChE activity of farmers in Souss Massa (7304.80 ± 1939.99 IU/L) was higher than that reported in other research reports, according to which plasma cholinesterase activity was 3966.32 ± 1165.48 IU/L among Thai farmers (Nakhonpathom and Samutsakhon provinces) (Aroonvilairat *et al.* 2015). This could be attributed to differences in the types of agriculture, the types of pesticides used, the timing of sampling does not coincide with the timing of field treatment, the levels of exposure and the characteristics of the population at omit study, as well as the sample size.

Although 60.56% of farmers have a working time of less than 10 years (young professionals), the results showed that the duration of working as a farmer was not significantly associated with the level of plasma BChE. This result was similar to previous studies, especially (Joshaghani *et al.* 2007).

Pesticide waste management is one of the most urgent issues that can create environmental contamination, but it is often overlooked. The study revealed a significant lack of knowledge and level of pesticide handling practice among farmers. These findings were aligned with the previous studies by (Bondori *et al.* 2019, Bagheri *et al.* 2018).

The level of education is very low and the lack of training on the management of pesticide waste can explain these results (Sharafi *et al.* 2018).

Conclusion

In the Souss Massa region, this study demonstrated a significantly lower activity of BChE in the plasma of farmers exposed to pesticides compared to the control group ($p < 0.05$). These risks are exacerbated by the low level of knowledge of farmers about the management and use of pesticides.

Acknowledgements

Authors are thankful to the head of Health Techniques Department - Higher Institute of Nursing and Health Care Professions-Agadir-Morocco, and all the participants in the study.

Disclosure statement

No potential conflict of interest was reported by the authors.

ORCID

H. Sine  <http://orcid.org/0000-0002-3451-9738>

A. Achbani  <http://orcid.org/0000-0002-4262-2399>

References

- Adeyemi, D., *et al.*, 2008. Organochlorine pesticide residues in fish samples from Lagos Lagoon, Nigeria.
- Aroonvilairat, S., *et al.*, 2015. Effect of pesticide exposure on immunological, hematological and biochemical parameters in Thai orchid farmers—a cross-sectional study. *International journal of environmental research and public health*, 12(6), 5846–5861.
- Bagheri, A., *et al.*, 2018. Pesticide handling practices, health risks, and determinants of safety behavior among Iranian apple farmers. *Human and ecological risk assessment: an international journal*, 24(8), 2209–2223.
- Bazzi, L., *et al.*, 2009. Pesticide residue monitoring in green beans from Souss-massa (Morocco) and half-life times of dithiocarbamate fungicide on green beans after field treatments by Mancozeb and Mefenoxam. *Oriental journal of chemistry*, 25, 461.
- Bondori, A., *et al.*, 2019. Pesticide waste disposal among farmers of Moghan region of Iran: current trends and determinants of behavior. *Environmental monitoring and assessment*, 191(1), 30.
- Chomsky, N., 2012. *What is Special About Language? SBS Lecture Series: Noam Chomsky*. Arizona: University of Arizona.
- Cotton, J., *et al.*, 2018. Cholinesterase research outreach project (CROP): point of care cholinesterase measurement in an Australian agricultural community. *Environmental health*, 17(1), 31.
- DE, A., *et al.*, 2014. *Targeted delivery of pesticides using biodegradable polymeric nanoparticles*. New Delhi: Springer.
- DU Maroc, R., 2011. Indicateurs du développement durable du Maroc (rapport national). Ministère de l'Énergie, des Mines, de l'Eau et de l'Environnement [Ministry of the Energy, Mining, Water and the environment. Indicators of sustainable development of Morocco (national report, 2011)].
- Ellman, G.L., *et al.*, 1961. A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity. *Biochemical pharmacology*, 7, 88–95.
- Id EL Mouden, O., *et al.*, 2009. In-house pesticide residue monitoring of tomatoes from Souss-Massa (Morocco) and pesticide residue levels in tomatoes grown in a greenhouse after multiple applications of dicofol and difenoconazole. *Italian journal of food science*, 21(4): 517–528.
- Joshaghani, H., Ahmadi, A., and Mansourian, A., 2007. Effects of occupational exposure in pesticide plant on workers' serum and erythrocyte cholinesterase activity. *International journal of occupational medicine and environmental health*, 20(4), 381–385.

- Lionetto, M.G., *et al.*, 2013. Acetylcholinesterase as a biomarker in environmental and occupational medicine: new insights and future perspectives. *BioMed research international*, 2013, 1.
- Neghab, M., *et al.*, 2018. Evaluation of hematological and biochemical parameters of pesticide retailers following occupational exposure to a mixture of pesticides. *Life sciences*, 202, 182–187.
- Neupane, D., Jørs, E., and Brandt, L., 2014. Pesticide use, erythrocyte acetylcholinesterase level and self-reported acute intoxication symptoms among vegetable farmers in Nepal: a cross-sectional study. *Environmental health*, 13(1), 98.
- Salghi, R., *et al.*, 2012. Pesticide residues in tomatoes from greenhouses in Souss Massa Valley, Morocco. *Bulletin of environmental contamination and toxicology*, 88(3), 358–361.
- Sharafi, K., *et al.*, 2018. Knowledge, attitude and practices of farmers about pesticide use, risks, and wastes; a cross-sectional study (Kermanshah, Iran). *Science of the total environment*, 645, 509–517.
- Testud, F., and Grillet, J., 2007. Insecticides organophosphorés, carbamates, pyrèthrinoides de synthèse et divers. *Encycl méd chir*, 16, 059–05C.
- Toral, G.M., *et al.*, 2015. Effects of agricultural management policies on the exposure of Black-Winged Stilts (*Himantopus himantopus*) chicks to cholinesterase-inhibiting pesticides in rice fields. *PloS one*, 10(5), e0126738.
- Walters, S., *et al.*, 2018. The deterioration of Morocco's vegetable crop genetic diversity: an analysis of the Souss-Massa region. 8, 49.
- Zhi, H., Zhao, Z., and Zhang, L., 2015. The fate of polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) and organochlorine pesticides (OCPs) in water from Poyang Lake, the largest freshwater lake in China. *Chemosphere*, 119, 1134–1140.



Measuring butyrylcholinesterase activity and hematological parameters in farmers exposed to pesticides: a case and control study from Morocco

H. Sine , A. Achbani & K. Filali

To cite this article: H. Sine , A. Achbani & K. Filali (2021): Measuring butyrylcholinesterase activity and hematological parameters in farmers exposed to pesticides: a case and control study from Morocco, Archives of Environmental & Occupational Health, DOI: [10.1080/19338244.2021.1886034](https://doi.org/10.1080/19338244.2021.1886034)

To link to this article: <https://doi.org/10.1080/19338244.2021.1886034>



Published online: 15 Feb 2021.



Submit your article to this journal [↗](#)





View related articles [↗](#)



View Crossmark data [↗](#)

Full Terms & Conditions of access and use can be found at
<https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=vaeh20>

Measuring butyrylcholinesterase activity and hematological parameters in farmers exposed to pesticides: a case and control study from Morocco

H. Sine^a , A. Achbani^b , and K. Filali^a

^aMedical Biology, Human and Experimental Pathology and Environment, Department of Life and Health Science, Faculty of Medicine and Pharmacy, Mohamed V University, Rabat, Morocco; ^bLaboratory of Cell Biology and Molecular Genetics, Department of Biology, Faculty of Sciences, Ibn Zohr, Agadir, Morocco

ABSTRACT

The Farmers are exposed to a wide range of pesticides. The application of these pesticides has been documented to lead to several adverse health effects. This aim of this case-control study was to estimate risks linked to pesticide exposure among farmers in the Souss region of Morocco through the analysis of serum butyrylcholinesterase (BChE) activity and hematological parameters. This prospective study included 98 participants (49 farmers and 49 controls). A questionnaire was used to collect socio-demographic data, technical information regarding the application of pesticides, previous poisonings by pesticides, and training on the use of pesticides. The blood samples were collected for hematological parameters and BChE analysis, and the activity of BChE was measured spectrophotometrically by the butyrlthiocholine method. The results showed no significant differences in hemoglobin (HB), hematocrit, mean corpuscular volume, platelets, red blood cell, and leukocyte cell counts between both the exposed farmer and the control group. In contrast, a significant decrease in mean corpuscular HB, mean corpuscular HB concentration, eosinophils, and basophils counts were observed. In addition, the exposed group showed a significant decrease in the BChE activity ($p < .001$) compared to the control group. Farmers exposed to pesticides in the Souss Massa region may be at risk of hematological alterations as well as neurotoxicity, characterized by inhibition of BChE enzyme activity.

ARTICLE HISTORY

Received 2 July 2020
Accepted 30 January 2021

KEYWORDS



Farmers; hematological parameters; Morocco; pesticides exposure; plasma butyrylcholinesterase activity; Souss Massa

Introduction

In 2016, more than three million tons of active pesticide compounds were used in the world, principally in China (1.8 million tons), the United States (408,000 tons), and Brazil (377,000 tons).¹ Pesticides are widely used to protect agricultural crops from various pests (insects, fungi, and nematodes, etc.) and to reduce the damage and the losses from these pests. However, there are many severe health complications associated with occupational exposures to pesticides.² The World Health Organization (WHO 1990) reports that long-term and continuous pesticide exposure contributes to about 772,000 new cases of diseases annually. Several studies have established a correlation of chronic pesticide exposure with damage to a major vital organ.^{3,4} The exposure to pesticides may occur by skin contact or by ingestion and inhalation. Agricultural workers and farmers are exposed to pesticides during the preparation of the spray mixture when cleaning equipment

used for spraying, and through occupational activities like mixing, handling of crops, and during transportation, loading, and storage.⁵ The health impacts of pesticides on human populations are dependent on several factors, including the method of application, the dose, the capacity of the pesticide to penetrate the body, and the rate of metabolism of the pesticide its elimination from the body.⁶

Exposure to pesticides over long time periods at low concentrations in the occupational and environmental settings has the potential for changes in hematological and other biochemical parameters. It was observed that exposed farmers showed increased hemoglobin (HB) concentrations, mean corpuscular volumes (MCV), and mean corpuscular hemoglobin concentrations (MCHC).^{7,8} Cholinesterase (ChE) levels are neurotoxicity indicators for organic contaminants in the environment, including organophosphate pesticides and carbamates. Therefore, hematological and biochemical parameters are used as a biomarkers

CONTACT Hasnaa Sine  hasnaaagadir@gmail.com  Department of Life and Health Science, Faculty of Medicine and Pharmacy, University Mohamed V, Souissi Street, 10100 Rabat.

© 2021 Taylor & Francis Group, LLC

of pesticide effects at an earlier stage of exposure before the onset of adverse clinical health effects.⁹

In Morocco, the agricultural sector has a key interest in sustainable development and food security. The Moroccan pesticide trade is estimated by the CropLife Morocco (2016) at 1.5 Billion Dirhams (154 Million Dollar US), equivalent to 28,773 tons.¹⁰ Particularly, the Souss Massa region is the principal Moroccan area for vegetable production, exporting 85%–90% of the total production, mostly to the European Union.¹¹ The intensification of the modern agricultural sector in this region, in particular for export-oriented vegetables, was associated with intensive and abusive utilization of pesticides to boost agriculture production.^{12,13} However, to the best of our knowledge, there are no reports focused on the health's population in this region of the country. In particular, farmers in the Souss Massa region, considering the agricultural vocation of the area, use a great many and various types of pesticides. thus, in the present work we aimed to investigate the effects of pesticides exposure on plasma ChE level and hematological parameters in two groups (farmers exposed and control) chronically to these compounds in the Souss Massa region.

Material and methods

Samples and study design

The case-control study was conducted from August 2017 to August 2018 in the rural areas of the Souss Massa region in Morocco. A total of 98 people aged 18–60 years were studied and divided into an exposed group and a control group. The exposed group included 49 farmers exposed to pesticides directly over a 1-year period. While the control group consisted of 49 healthy subjects with no previous or current occupational exposure to pesticides. Controls were selected from the same locality and age-matched (± 4 years) with a similar socio-economic status as the farmer's group.

Measurement of plasma ChEs activity

Blood samples (5 mL) were taken by venipuncture from each subject in tubes without anticoagulant during four field trips. These samples were taken after 12 h of fasting from the participants. Samples were stored in a refrigerator and taken to the laboratory. The serum was separated by centrifugation at $805 \times g$ for 10 min and then stored at -20°C until analysis. Serum butyrylcholinesterase (BChE) activity was determined by the method of Ellman et al.¹⁴ ChE catalyzes the butyrylthiocholine hydrolysis into thiocholine,

Table 1. General characteristics of the study population.

	Farmers (n = 49)	Controls (n = 49)	p value ^a
Age (years) (Mean \pm SD)	38.65 \pm 9.43	42.92 \pm 12.86	.06 ^b
Gender			
Male n (%)	41 (84%)	45 (92%)	.2 ^c
Female n (%)	8 (16%)	4 (8%)	
Education			
Illiterate n (%)	16 (33%)	9 (19%)	.06 ^c
Primary school n (%)	26 (53%)	18 (37%)	
Secondary school n (%)	7 (14%)	17 (34%)	
University graduate n (%)	0	5 (10%)	

^ap value is for comparison between farmers exposed to the pesticides (n = 49) and control groups (n = 49). Statistical significance was defined as $p < .05$.

^bStudent's *t*-test.

^c χ^2 test.

which, in the presence of 5,5'-dithiobis-(2-nitrobenzoic) acid, forms a yellow compound that absorbs at 405 nm. The increased absorbance is proportional to the ChE activity in the sample.

Hematological analysis

Hematological (complete blood count parameters were determined in fresh whole blood samples containing EDTA as an anticoagulant, by the automated hematology analyzer. Total red blood cell (RBC) count ($\times 10^6 \text{ mm}^{-3}$), hemoglobin content (HB) (g/dL), hematocrit (HCT) (%), platelet count, total number of WBCs (leukocytes) ($\times 10^3 \text{ mm}^{-3}$) and their differential count were assessed. MCV (fl), mean corpuscular hemoglobin (MCH) [picogram (pg)], and MCHC (g/dL) were also calculated from the data obtained.

Statistical analysis

The data collected were analyzed using various software and statistical tests. The normal distribution was determined using the Kolmogorov Smirnov test. Significant differences between mean values of exposed and control groups were statistically analyzed using Student's *t*-test. The variations in the distribution of categorical data were evaluated using the chi-square test or Fisher exact test. A p value $< .05$ was considered statistically significant. Statistical correlations were performed using IBM SPSS statistics 22 software.

Results

Personal characteristics of the study population are shown in Table 1. The mean age of subjects was 40.8 ± 11.4 years. There was a higher proportion of men than women in the group of farmers (84% against 16%) and in the control group (92% against 8%).

The results showed that around 33% and 19% of farmers and control groups respectively were illiterate. Moreover, 34% of control subjects had completed a secondary school, and 10% had a university level of education. Additional data are listed in Table 2.

Table 2. Previous poisoning by pesticides, and practices of their use by farmers exposed to the pesticides, the number of individuals (%).

Variables	Farmers n = 49
Duration of working in farm (years) ^a	11.82 [1; 8]
Pesticide poisoning n (%)	
Yes	11 (22%)
No	38 (78%)
Applicator type n (%)	
open-cabin tractor	11 (22%)
Backpack with sprayer	37 (76%)
Other	1 (2%)
Training in the use of pesticides (yes) n (%)	24 (49%)

^aMean [min-max].

Table 3. Blood parameters in farmers exposed to the pesticides and control groups (mean ± SD).

Parameters	Farm workers (n = 49) (mean ± SD)	Controls (n = 49) (mean ± SD)	p value
Hemoglobin (g/dL)	14.84 ± 1.39	15.31 ± 1.02	.05
Hematocrit (%)	45.10 ± 3.78	45.25 ± 6.23	.8
MCV (µm ³)	45.10 ± 3.78	45.25 ± 6.23	.7
MCH (pg)	29.12 ± 1.98	30.24 ± 1.80	.004*
MCHC (%)	32.77 ± 1.5	34.44 ± 1.49	.00*

*Values are statistically significant when compared to control, by Student's t test (p < .05).

MCV, mean corpuscular volume; MCH, mean corpuscles hemoglobin; MCHC, mean corpuscles hemoglobin concentration; pg, picogram. Each value is mean ± SD.

The farmers had been working in the farms ranging from one year to 40 years. Regarding the methods of pesticide application, 22% of farmers use an open cab tractor, and about 76% used a backpack with a pulverizer to spray the pesticide. Eleven farmers (22%) reported having been previously poisoned by pesticides, and only 49% had received training in pesticide management.

The results of this study showed (Table 3) that all hematological parameters tested were in the normal range for both groups. However, significant differences (p < 0.05) were observed for MCH and MCHC. Indeed, these parameters were significantly decreased in farmers (29.12 ± 1.98 pg; 32.77 ± 1.5%, respectively) compared with the controls (30.24 ± 1.80 pg; 34.44 ± 1.49%, respectively).

The distribution of hematological parameters is shown in Figure 1. The eosinophils and basophils were the parameters more affected. The eosinophils, and basophils counts were significantly decreased in the exposed group (0.198 ± 0.14 × 10³/mm³; 0.034 ± 0.032 × 10³/mm³) than the control group (0.282 ± 0.25 × 10³/mm³; 0.063 ± 0.050 × 10³/mm³, respectively, p < .05). Whereas the counts of leukocytes, neutrophils, and monocytes in both groups were similar.

In order and to determine the exposure of the farmers to the pesticides, the plasma BChE activity was monitored. The results in Figure 2 showed a very significant difference (p < 0.001) in the activity of BChE between the exposed and control groups.

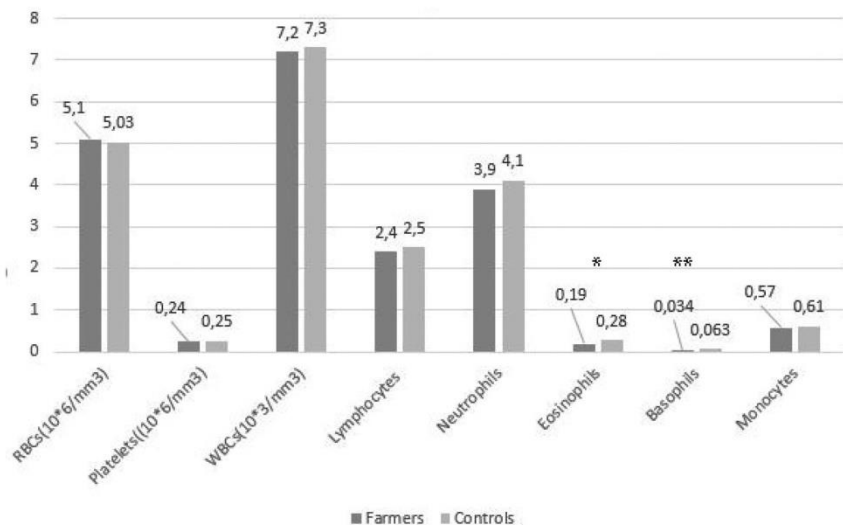


Figure 1. The average number of hematological cells of exposed and control groups.

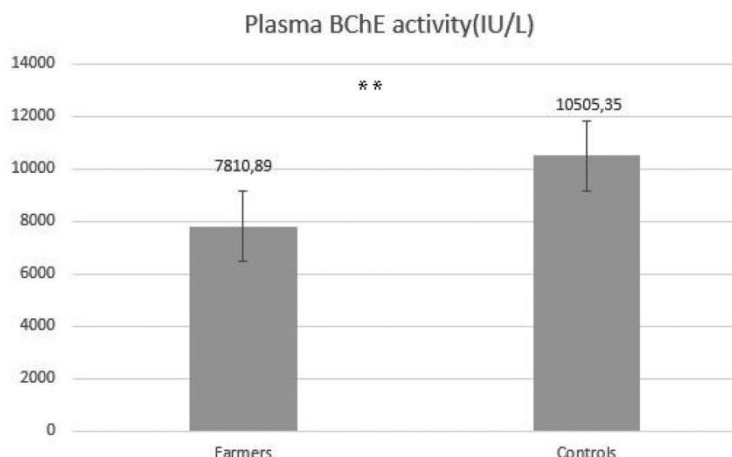


Figure 2. The effect on butyrylcholinesterase activity measured in farmers exposed to the pesticides in comparison with the control group.

The BChE activity was 26% lower in the exposed group (7810.89 ± 1999.8 IU/L) than the control group (10505.35 ± 2336.01 IU/L).

Discussion

Exposure to pesticides had been previously shown to cause harmful effects on hematological parameters.^{5,15,16} A total of 98 individuals were involved in this study, divided into two groups: farmers ($n = 49$) and non-farmers ($n = 49$). The mean age of the participants was 40.8 ± 11.4 years. Our results showed no significant difference in Hb, Hct, MCV, platelet, RBCs, WBCs count, lymphocytes, neutrophils, and monocytes among farmers as compared to control group. However, the present study showed a significant decrease in MCH, and MCHC ($p < .05$) associated with a normal MCV value in farmers compared to controls. This is consistent with the findings from other studies,^{17,18} and also contradict the results of other studies showing a significant increase in HB and hematocrit,¹⁹ an increase in MCH and MCHC in workers exposed to pesticides compared with the controls.^{20,21} These differences between our results and the results of previous studies, might be explained by the class of the pesticides applied, as several studies have demonstrated that long-term exposure to the organophosphates caused anemia in experimental animals,²² by the inhibition of a step in the biological process of heme synthesis.²³ We did not find any significant difference in hematocrit, and a number of

RBCs among the exposed group compared to the control group. In a similar study of farmers in Thailand, the results indicated no significant difference in the number of whole and differential blood cells between farmers and controls.²⁴

In addition, significant decreases in basophil and eosinophil cell count, but not in other white blood cells, were observed among farmers exposed to pesticides. The present data are also inconsistent with earlier reports that showed an elevation in the numbers of leukocytes, neutrophils, and lymphocytes.¹⁹ The decrease in the number of eosinophils cells, not associated with decreased leukocyte counts, may suggest that pesticides applied by our population being studied could potentially contribute toward suppression of eosinophils production.

Monitoring the enzyme activity of BChE is useful for assessing long-term exposure to pesticides, a biomarker of chronic toxicity.^{25,26} Accordingly, our result revealed a significant reduction in plasma BChE activity in exposed farmers compared to controls. This is in line with similar results reported by several studies^{27,28} have showed that BChE activity was significantly decreased in the exposed group than in the control group. In a study of Thai orchid growers, the results showed a significant reduction of ~20% of plasma cholinesterase activity in the 64 orchid growers compared to 60 controls.²⁴ The inhibition rate of BChE differs from one study to another, and this may be attributed to both the nature, the dose and duration of exposure to pesticides used and the patterns of application.^{29,30}

Conclusion

The results of this study found that those farmers exposed to the mixture of pesticides showed changes in some haematological parameters characterized by a significant reduction in mean corpuscular HB and MCHC, as well as lower counts of eosinophils, and basophils. Although there is not clinically significant associated to pesticide exposure, but these statically significant changes suggest that farmers must be more vigilant in using pesticides. In addition, the very significant reduction in BChE activity in pesticide-exposed farmers compared to control group is extremely important as a basis to demonstrate the probable health risks of long-term exposure to pesticides for farmers in the Souss-Massa region. For these reasons, it would be beneficial to reduce the use of pesticides, to effectively control imports and sales of those products, and to promote the use of biopesticides. The appropriate training of farmers on the correct use of individual protection measures, the use and storage of pesticides, the care and maintenance of spraying equipment, is strongly recommended.

Acknowledgments

Special thanks to the biologists and laboratory technicians of SAADA and MOUHDI Laboratories for their pleasant assistance and collaboration.

Disclosure statement

The authors declare no financial or other conflicts of interest.

ORCID

H. Sine  <http://orcid.org/0000-0002-3451-9738>

A. Achbani  <http://orcid.org/0000-0002-4262-2399>

References

1. WHO. Pesticide residues in food-2018: toxicological evaluations: Joint meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticide Residues in Food and the Environment and the WHO Core Assessment Group on Pesticide Residues, Berlin, Germany, 18–27 September 2018.
2. Caldas ED. Toxicological aspects of pesticides. In: Silvio V Jr, ed. *Sustainable Agrochemistry*. Cham: Springer; 2019:275–305.
3. Androutsopoulos VP, Hernandez AF, Liesivuori J, Tsatsakis AM. A mechanistic overview of health associated effects of low levels of organochlorine and organophosphorous pesticides. *Toxicology*. 2013;307: 89–94. doi:10.1016/j.tox.2012.09.011.
4. Mostafalou S, Abdollahi M. Pesticides: an update of human exposure and toxicity. *Arch Toxicol*. 2017; 91(2):549–599. doi:10.1007/s00204-016-1849-x.
5. Kori RK, Hasan W, Jain AK, Yadav RS. Cholinesterase inhibition and its association with hematological, biochemical and oxidative stress markers in chronic pesticide exposed agriculture workers. *J Biochem Mol Toxicol*. 2019;33(9):e22367. doi:10.1002/jbt.22367.
6. Nicolopoulou-Stamati P, Maipas S, Kotampasi C, Stamatis P, Hens L. Chemical pesticides and human health: the urgent need for a new concept in agriculture. *Front Public Health*. 2016;4:148. doi:10.3389/fpubh.2016.00148.
7. Astiz M, Arnal N, de Alaniz MJ, Marra CA. Occupational exposure characterization in professional sprayers: clinical utility of oxidative stress biomarkers. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2011;32(2): 249–258. doi:10.1016/j.etap.2011.05.010.
8. Tayeb W, Koubaa N, Nakbi A, et al. Oxidative stress, hematological and biochemical alterations in farmers exposed to pesticides. *J Environ Sci Health, Part B*. 2013; 48(12):1058–1069. doi:10.1080/03601234.2013.824285.
9. Manyilizu WB, Mdegela RH, Kazwala R, et al. Association of long-term pesticide exposure and biologic parameters in female farm workers in Tanzania: A cross sectional study. *Toxics*. 2016;4(4):25. doi:10.3390/toxics4040025.
10. Saadane O. L'impact des pesticides sur l'environnement et la sante humaine et methodes alternatives. PhD, Mohamed V Rabat, Morocco; 2018.
11. Salghi R, Luis G, Rubio C, et al. Pesticide residues in tomatoes from greenhouses in Souss Massa Valley, Morocco. *Bull Environ Contam Toxicol*. 2012;88(3): 358–361. doi:10.1007/s00128-011-0503-9.
12. Agnaou M, Nadir M, Alla AA, Bazzi L. Organochlorine pesticides level evaluation in a Morocco Southernwetland: Massa estuary. *J Mater Environ Sci*. 2017;8(10):3496–3501.
13. Sine H, Grafel KE, Alkhammal S, Achbani A, Filali K. Serum cholinesterase biomarker study in farmers–Souss Massa region, Morocco: case–control study. *Biomarkers*. 2019;24(8):771–775. doi:10.1080/1354750X.2019.1684564.
14. Ellman GL, Courtney KD, Andres Jr V, Feather-Stone RM. A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity. *Biochem Pharmacol*. 1961;7(2):88–95. doi:10.1016/0006-2952(61)90145-9.
15. Hassanin NM, Awad OM, El-Fiki S, Abou-Shanab RAI, Abou-Shanab ARA, Amer RA. Association between exposure to pesticides and disorder on hematological parameters and kidney function in male agricultural workers. *Environ Sci Pollut Res*. 2018;25(31): 30802–30807. doi:10.1007/s11356-017-8958-9.
16. Piccoli C, Cremonese C, Koifman R, Koifman S, Freire C. Occupational exposure to pesticides and hematological alterations: A survey of farm residents in the South of Brazil. *Cien Saude Colet*. 2019;24(6): 2325–2340. doi:10.1590/1413-81232018246.13142017.
17. Hu R, Huang X, Huang J, et al. Long-and short-term health effects of pesticide exposure: a cohort study

- from China. *PLoS One*. 2015;10(6):e0128766. doi:10.1371/journal.pone.0128766.
18. Sudjaroen Y. Comparison of biochemical, hematological parameters and pesticide exposure-related symptoms among organic and non-organic farmers, Singburi, Thailand. *Asian J Pharmaceut*. 2017;11(01). doi:10.22377/ajp.v11i01.1114.
 19. García-García CR, Parrón T, Requena M, Alarcón R, Tsatsakis AM, Hernández AF. Occupational pesticide exposure and adverse health effects at the clinical, hematological and biochemical level. *Life Sci*. 2016;145:274–283. doi:10.1016/j.lfs.2015.10.013.
 20. Araoud M, Neffeti F, Douki W, et al. Adverse effects of pesticides on biochemical and haematological parameters in Tunisian agricultural workers. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2012;22(3):243–247. doi:10.1038/jes201211.
 21. Fareed M, Pathak MK, Bihari V, et al. Hematological and biochemical alterations in sprayers occupationally exposed to mixture of pesticides at a mango plantation in Lucknow, India. *Toxicol Environ Chem*. 2010; 92(10):1919–1928. doi:10.1080/02772248.2010.484252.
 22. Elsharkawy EE, Yahia D, El-Nisr N. Sub-chronic exposure to chlorpyrifos induces hematological, metabolic disorders and oxidative stress in rat: attenuation by glutathione. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2013; 35(2):218–227. doi:10.1016/j.etap.2012.12.009.
 23. Patil JA, Patil AJ, Govindwar SP. Biochemical effects of various pesticides on sprayers of grape gardens. *Indian J Clin Biochem*. 2003;18(2):16–22. doi:10.1007/BF02867362.
 24. Aroonvilairat S, Kespichayawattana W, Sornprachum T, Chaisuriya P, Siwadune T, Ratanabanangkoon K. Effect of pesticide exposure on immunological, hematological and biochemical parameters in Thai orchid farmers: a cross-sectional study. *Int J Environ Res Public Health*. 2015;12(6):5846–5861. doi:10.3390/ijerph120605846.
 25. Cataño HC, Carranza E, Huamaní C, Hernández AF. Plasma cholinesterase levels and health symptoms in Peruvian farm workers exposed to organophosphate pesticides. *Arch Environ Contam Toxicol*. 2008;55(1): 153–159. doi:10.1007/s00244-007-9095-0.
 26. Pakravan N, Shokrzadeh M, Bari MK, Shadboorestan A. Measurement of cholinesterase enzyme activity before and after exposure to organophosphate pesticides in farmers of a suburb region of Mazandaran, a northern province of Iran. *Hum Exp Toxicol*. 2016; 35(3):297–301. doi:10.1177/0960327115584990.
 27. Dutta S, Bahadur M. Effect of pesticide exposure on the cholinesterase activity of the occupationally exposed tea garden workers of northern part of West Bengal, India. *Biomarkers*. 2019;24(4):317–324. doi:10.1080/1354750X.2018.1556342.
 28. Lermen J, Bernieri T, Rodrigues IS, Suyenaga ES, Ardenghi PG. Pesticide exposure and health conditions among orange growers in Southern Brazil. *J Environ Sci Health B*. 2018;53(4):215–221. doi: 10.1080/03601234.2017.1421823.
 29. Das GP, Jamil K, Rahman M. Effect of four organophosphorus compounds on human blood acetylcholinesterase: in vitro studies. *Toxicol Mech Methods*. 2006;16(8):455–459. doi:10.1080/15376520600719281.
 30. Dhalla AS, Sharma S. Assessment of serum cholinesterase in rural Punjabi sprayers exposed to a mixture of pesticides. *Toxicol Int*. 2013;20(2):154–159. doi:10.4103/0971-6580.117258.

Autres productions scientifiques et communications

Publications internationales

- Bouchriti, Y., Kabbachi, B., **Sine, H.**, Naciri, A., Kharbach, A., Baba, M. A., Achbani, A. (2021). COVID-19 prevention and control interventions: What can we learn from the pandemic management experience in Morocco? *The International journal of health planning and management*. [Doi: https://doi.org/10.1002/hpm.3398](https://doi.org/10.1002/hpm.3398)
- Achbani, A., Bouchriti, Y., Boukrim, M., **Sine, H.** Constipation associated with Parkinson's disease in Morocco. A report on the clinical experience in Morocco. *Ann Clin Anal Med* 2021. [Doi: 10.4328/ACAM.20523](https://doi.org/10.4328/ACAM.20523)
- Achbani, A., Ouhaz, Z., Elatiqi, M., **Sine, H.**, Bouchriti, Y., Belmouden, A., & Nejmeddine, M. (2021). The Novel Coronavirus 2019-nCoV: The Effects of Social Distancing and Partial Health Confinement on the Psychological State of Parkinson's Disease Patients. *Integrative Journal of Medical Sciences*, 8. [Doi: 10.15342/ijms.2021.289](https://doi.org/10.15342/ijms.2021.289)
- Achbani, A., Ait Wahmane, S., Elatiqi, M., **Sine, H.**, Kharbach, A., Belmouden, A., & Nejmeddine, M. (2020). Gender and Age Difference in Clinical Features and severity of Parkinson's Disease: A Cross-Sectional Study in Southern Morocco. *Archives of Neuroscience*, 7(3), e106239. [Doi: https://doi.org/10.5812/ans.106239](https://doi.org/10.5812/ans.106239)
- Achbani, A., **Sine, H.**, Naciri, A., Baba, M. A., Kharbach, A., Bouchriti, Y., & Nejmeddine, M. (2020). Can the 2019 novel coronavirus cause Parkinson's disease? *J Movement disorders clinical practice*. [Doi: 10.1002/mds.28118](https://doi.org/10.1002/mds.28118)
- Achbani, A., **Sine, H.**, Naciri, A., Baba, M. A., Bouchriti, Y., & Kharbach, A. (2020). The Novel Coronavirus 2019-nCoV: Epidemiological Situation and Measures Undertaken in Morocco. *European Journal of Medical and Educational Technologies*, 13(2), em2006. [Doi: https://doi.org/10.30935/ejmets/8231](https://doi.org/10.30935/ejmets/8231)
- Baba, M. A., Bouchriti, Y., Achbani, A., Kharbach, A., **Sine, H.**, & Naciri, A. (2020). Risk of COVID-19 for Patients with Cancer: A Narrative Overview. *European Journal of Medical and Educational Technologies*, 13(3), em2008. <https://doi.org/10.30935/ejmets/8257>
- Naciri, A., **Sine, H.**, Baba, M. A., Bouchriti, Y., Kharbach, A., & Achbani, A. (2020). National Guidelines on Management of Coronavirus Disease COVID-19 in Morocco. *European Journal of Medical and Educational Technologies*, 13(1), em2003. [Doi: https://doi.org/10.30935/ejmets/8014](https://doi.org/10.30935/ejmets/8014)
- Bouchriti, Y., Kabbachi, B., **Sine, H.**, Naciri, A., Kharbach, A., Baba, M. A., & Achbani, A. (2021). COVID-19 prevention and control interventions: What can we learn from the pandemic management experience in Morocco?. *The International Journal of Health Planning and Management*. [Doi : https://doi.org/10.1002/hpm.3398](https://doi.org/10.1002/hpm.3398)

Communications scientifiques

- **27- 31 Mars 2018** : Participation par une communication affichée (Poster), aux 8èmes journées scientifiques du Centre d'Études Doctorales des sciences de la vie et de la santé (CEDOC SVS) au niveau de FMPR.
- **19- 21 Avril 2018** : Participation par une communication affichée (E-Poster) à la 6ème Edition de l'École Internationale de la Recherche, Faculté des sciences d'Agadir.
- **26- 27 Avril 2018** : Participation par une communication orale aux Journées Scientifiques de Pédagogie, Recherche et Santé à la Faculté de Médecine Dentaire, Casablanca.
- **06 Octobre 2018** : Participation par une communication orale, à la 1ère Journée Scientifique Internationale de Taroudant.

RESUME

Les pesticides ont joué un rôle clé dans la croissance spectaculaire de la production alimentaire. Cependant, l'utilisation non conforme et massive des pesticides représente un des principaux problèmes environnementaux et de santé publique dans le monde. Dans ce contexte, notre étude s'est proposé d'analyser les associations entre l'exposition fréquente et à long terme aux pesticides et les effets nocifs potentiels sur la santé des travailleurs agricoles. Les cas étaient les agriculteurs et les travailleurs agricoles recrutés au cours de la période de 24 mois entre le mois d'Août 2017 et la fin du mois d'Août 2019. Les sujets témoins, sans exposition antérieure aux pesticides et sans antécédents médicaux, étaient recrutés dans l'étude après leurs consentements. La détermination de l'activité du butyrylcholinestérase (BChE) a été effectuée par la méthode d'Ellman et al. Les résultats obtenus ont montré une activité de BChE significativement réduite dans le groupe de cas exposés aux pesticides ($7554,52 \pm 2107$ U/l) par rapport au groupe de contrôle non exposé ($10135,58 \pm 1909$ U/l) ($p < 0.001$). Dans notre série, les analyses de la régression logistique ajustée ont montré que la consommation de l'eau de puits (ORa=8, IC95% =1.42-44.98), la fréquence quotidienne d'application des pesticides (ORa=6.64, IC95% =1.05-43.74), l'intoxication antérieure aux pesticides (ORa=6.18, IC95%=1.02-37.29), étaient significativement associés à l'inhibition de la butyrylcholinestérase. En revanche la fréquence d'application des pesticides (moins de une fois par mois) (ORa=0.04, IC95% =1.05-43.74), et l'utilisation des équipements de protection (ORa=0.26, IC95% =0.08-0.82) étaient inversement associés à l'inhibition de cet enzyme. Il est donc impératif de sensibiliser les agriculteurs aux bonnes pratiques liées à l'utilisation des pesticides et au port correct des équipements de protection individuelle afin de réduire l'exposition aux pesticides.

Mots clés : Butyrylcholinestérase, paramètres biochimiques, paramètres hématologiques, Biomarqueurs, exposition aux pesticides, agriculteurs, Souss Massa, Maroc.

ABSTRACT

The use of pesticides played a tremendous role in the spectacular development of food production. However, the intensive and non-compliant use of pesticides represents one of the most serious environmental and public health problems across the globe. Against this background, this study seeks to analyze the associations between long-term and frequent exposure to pesticides along with their harmful effects on farmers. The cases are farmers and agricultural workers recruited during the period between August 2017 and the end of August 2019, and the control subjects, with no prior exposure to pesticides and no medical history, were recruited into the study after their consent. The determination of Butyrylcholinesterase (BChE) activity was analyzed by Ellman et al method. The results obtained showed a significantly decreased butyrylcholinesterase (BChE) activity in the group of cases exposed to pesticides (7554.52 ± 2107 U/l) in comparison with the unexposed control group (10135.58 ± 1909 U/l) ($p < 0.001$). The adjusted logistic regression analyses have shown that well water consumption (ORa=8, IC95%=1.42-44.98), daily frequency of pesticide application (ORa=6.64, IC95%=1.05-43.74), previous pesticide poisoning (ORa=6.18, IC95% =1.02-37.29), were significantly associated with butyrylcholinesterase inhibition in our series. The frequency of pesticide application (less than once a month) (ORa=0.04, IC95% =1.05-43.74), and the use of protective equipment (ORa=0.26, IC95% =0.08-0.82) were inversely associated with inhibition of this enzyme. It is therefore imperative to raise farmers' awareness about the good practices related to the use of pesticides and the correct wearing of personal protective equipment's so as to reduce pesticide exposure.

Key words : Butyrylcholinesterase, biochemical parameters, haematological parameters, Biomarkers, pesticide exposure, farmers, Morocco.

Structure de recherche : épidémiologie et résistance bactériennes