



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université de Larbi Tebessi –Tebessa-
Faculté des Sciences Exactes et Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie Appliquée



Mémoire

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de **Master**
En : Sciences biologiques
Option : Toxicologie.

Par :

M^{elle}. AOUIMEUR Takwa & M^{elle}. MALLOUK Assala & M^{elle}. Melazem
Loubna

Intitulé :

**Etude des effets néfastes du pesticides
néonicotinoïdes sur la santé humaine et
l'environnement**

Devant le jury :

Mm. BOUCHIHA. H	M.C.A	<i>Université de TEBESSA</i>	Président
M. GASMI Salim	M.C.B	<i>Université de TEBESSA</i>	Rapporteur
Mm. BOUADILA. S	M.C.A	<i>Université de TEBESSA</i>	Examinatrice

Date de soutenance : 07/ 06 / 2022

Remerciements

Après Cinq ans d'études et de travail continu, le moment attendu et arrivé. Pour cette heureuse occasion, nos sincères remerciements s'adressent à priori à Allah qui nous protège à tout moment de notre vie et qui nous a donné la force et la patience pour réussir à nos études.

*Nous tenons à remercier profondément et sincèrement tous ceux qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail et particulièrement à nos profonds remerciements s'adressent en premier lieu à notre encadreur Monsieur le **Dr. Gasmi Salim** qui a proposé le thème de ce mémoire et pour avoir dirigé ce travail, ses encouragements, ses précieux conseils, sa confiance, sa patience tout au long de la réalisation de ce mémoire.*

*Nous tenons également à remercier à **Madame. Bouchifa Hanane** qui nous a fait un grand honneur en acceptant de présider ce jury.*

*Nos remerciements s'orientent ensuite vers **Dr. Bouadila Soulef** qui nous a fait l'honneur d'avoir accepté d'examiner et juger ce travail.*

*Je tiens à remercier infiniment, **Dr. Benaïcha Ibrahime** pour leur aide, sans réserve et Leurs conseils précieux qui m'ont été très utiles.*

Nos plus vifs remerciements vont également à :

La promotion de : Toxicologie.

Nous remercions également l'ensemble des enseignants qui ont contribué à notre formation universitaire Enfin, nous tenons à remercier mes ami(e)s pour leurs soutiens et encouragement.

Dédicace

« *ELHAMDOLILAH* », Je remercie en premier lieu « Allah » le miséricordieux de m'avoir donnée la force, volonté, et la patience durant toutes mes années d'étude.

Puis Nous dédions ce travail :

*À mes parents **Lakhther** et **Zakia** pour leur amour, leurs affections et pour le soutien dont ils m'ont toujours fait preuve tout au long de mes études.*

*À Mon seul frère est mon soutien dans la vie : **Abd El Hafid**.*

*À mes adorables sœurs : **Hanane, Nassira, Basma et Belkis**.*

*À mes meilleurs amis : **Assala, Amina et Loubna**, merci d'être toujours là pour moi.*

*À la meilleure femme "**Souad**", mon monde a changé depuis que je t'ai rencontrée, merci pour rendre la vie plus amusante.*

*À pour les petits-enfants de la famille : **Ritedj, Owaisse, Djolaibibe, Chaithe, Sadim**.*

*À toute mes amies : **Zaineb, Amal, Arij, Aziza, Abir, Souhaila, Baya, Soumaya, Sarah, Farida**.*

À mes camarades de la promotion Toxicologie

Et à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin pour que ce travail soit possible, je vous dis merci.

Dédicace

Avec l'aide d'Allah, le tout puissant, ce travail est achevé

*Je dédie mon diplôme à mon cher père **Abd el Hamid** qui m'a inculqué les valeurs et les principes qui m'ont amené là où je suis maintenant.*

*Pour symbole de l'amour, de la tendresse et d'un cœur qui brille de blanc, ma mère **Hafiza** bien aimée.*

*Au bien aimé de ma vie et les plus chères à mon cœur **Khouloud, Maria, Bisso.***

*À Mon seul frère est mon soutien dans la vie **Islam.***

*Pour plus jeune et sucre de la famille **Aouab.***

*Pour qui je partage ma vie, vous êtes des fleurs et mon cher trésor **Amina, Assala, Takwa.***

*À mes chers amis **Amal, Aridj, Aziza, Abir, Souhaila, Baya, Soumaya, Sarah.***

Dédicace

Je dédie mon mémoire de fin d'études à :

La mémoire de mon défunt père, que Dieu lui accorde sa miséricorde.

Ma défunte mère qui demeure éternellement dans mon cœur.

Ma grand-mère, mon grand-père qui m'étaient les meilleurs conseillers.

*Mes très chers frère et sœur **Mohammed** et **Marwa**.*

*Mon oncle **Slimane** et ma tante **Monia** qui m'ont aidé tout le long de ma vie.*

*Tous ceux que la vie m'a offert comme des frères : **Takwa, Loubna, Amina, Haithem**.*

*Mes collègues et chères amies : **Aridj, Bia Abir, Aziza, Souheila, Soumia et Sara**.*

*Tout mon arbre généalogique quel que soient ses ramifications, sans aucune exception, tel
que mes tantes.*

Tous ceux qui ont une place dans mon cœur.

À tous, je dédie ce travail.

Résumé

Un insecticide est une substance active ou une préparation ayant la propriété de tuer les insectes. Peuvent présenter des risques pour la santé et l'environnement via notamment leur persistance. L'objectif de ce travail est d'évaluer les différents effets toxiques provoqués par les néonicotinoïdes, qui sont la dernière grande classe d'insecticides, ont une efficacité et un effet systémique distinctifs pour protéger les cultures des ravageurs, et ont des propriétés similaires à la nicotine, qui est toxique pour les insectes et les insectes certains invertébrés.

Notre travail a été accompli en recueillant des études scientifiques sur les effets toxiques des néonicotinoïdes sur la santé humaine et l'environnement, et en interprétant les résultats de ces études. Les résultats montrent que les néonicotinoïdes provoquent de nombreuses toxines.

Qui affecte les organes et se produit principalement : le système nerveux, le foie, et le système immunitaire, et de plus, cela peut affecter la reproduction.

Les résultats de ces études ont montré que l'utilisation de cet insecticide a plusieurs effets nocifs sur l'organisme et l'environnement. C'est considéré le plus toxique.

Les mots clés : néonicotinoïdes, toxicité, neurotoxicité, écosystème.

Abstract

Neonicotinoids are part of a group of insecticides, there are seven types of neonicotinoids. It is popular in agriculture to protect and control crops from different insects, also in seed treatment and its use causes many harms to humans and the environment. In our work is brought on the neonicotinoid and their toxicodynamic and toxicokinetic on the organism also to shed light on the toxic effect of the neonicotinoid on the large compartments in a studied organism and the harmful effects on the environment. During this study a complete collection and analyzes on scientific papers was used which did with extensive work to try to discover the neonicotinoid toxicity pathway. The analysis that made, allowed to obtain results on neonicotinoid and their toxicity which is represented by a neurotoxicity level of the neurons which is represented by the loss of memory and the destruction of the nerve receptors. There is also toxicity in the liver and kidneys and can also affect the body's defense system and reproduction. And its effect on her can sometimes lead to infertility. Based on these obtained results, we have extracted numerous effects of neonicotinoid on the limbs, most of which are aimed at disruption of the organ and preventing it from functioning, with disruptions at the ecosystem level.

Key words: neonicotinoids, toxicity, neurotoxicity, ecosystem.

الملخص

النيونيكوتنويد هي جزء من مجموعة المبيدات الحشرية، توجد سبعة أنواع حيث تحظى بشعبية في الزراعة لحماية المحاصيل والسيطرة على مجموعة من الحشرات المختلفة وتستخدم أيضا في معالجة البذور والبستنة، بسبب استعمالها الكثير من الأضرار للإنسان والبيئة. في عملنا هذا تم التطرق للنيونيكوتنويد وسميته الديناميكية والحركية في الكائن الحي ويلقي الضوء أيضا على التأثير السام للنيونيكوتنويد على الأجزاء الكبيرة في الكائن الحي وأيضا التأثيرات الضارة على البيئة. خلال هذه الدراسة استخدمنا مجموعة شاملة وتحليلا للمقالات العلمية التي تم إجراؤها بعمل متعمق من أجل اكتشاف مسار سمية النيونيكوتنويد، سمح التحليل الذي تم إجراؤه بالحصول على نتائج عن سمية مبيدات النيونيكوتنويد التي أظهرت السمية العصبية للخلايا العصبية تمثلت في فقدان الذاكرة وتدمير المستقبلات العصبية، كما أن هناك سمية في الكبد والكلى وتأثر أيضا على جهاز الدفاع وجهاز التكاثر التي قد تؤدي أحيانا الى العقم. بناءا على هذه النتائج التي تم الحصول عليها قمنا باستخراج تأثيرات عديدة لمركبات النيونيكوتنويد على الأطراف والتي يهدف معظمها الى تعطيل العضو ومنعه من العمل وأيضا تحدث اضطرابات على مستوى النظام البيئي.

الكلمات المفتاحية: نيونيكوتنويد السمية نظام بيئي السمية العصبية.

Liste des abréviations

% : Pourcentage.

ACh : Acétylcholine.

ACMP: Acétamipride.

ACT : Acétamipride.

ADN : Acide désoxyribonucléique

ALB : Albumine.

ALT : Alanine-Amino-Transférase.

ARNm : Acide ribonucléique message.

AST : Aspartate-Amino-Transférase.

ATPase : Adenosinetriphosphatase.

BT: Bacillus thuringiensis.

CCMH : Concentration Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine.

CL50 : Concentration létal 50

CLO : Clothiandine.

DIN : Dinotéfurane.

DL50 : Dose létale médiane.

EPA : Agence Américaine de protection de l'environnement.

EPO : Etyropiétine.

FOA : Food and Agriculture organization.

GSH : Glutathion.

GST : Glutathion S-transférase.

HCT : Hématocrite.

HGB : Hémoglobine.

IgG : Immunoglobuline G.

IgM : Immunoglobulines M.

IMI : Imidaclopride.

Log k_{oc} : Coefficient de partage carbone organique.

Log k_{oe} : Coefficient de partage octanol-eau.

MCH : Teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine.

MCHC : Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine.

MCV : Volume globulaire moyen.

MDA : Malondialdéhyde.

MGG : May GrunwaldGiemsa

nAChR : Nicotinique acétylcholine récepteur

NIT : Nitenpyrame

OH : Hydroxyle.

Pa : Pascal.

PH : Potentiel hydrogène.

PLT : Total Plaquettes.

ROS : Espèces réactives de l'oxygène.

SOD : Superoxyde dismutase.

TGO : Glutamate-oxaloacetate-transaminase.

TGP : Glutamate-pyruvate-transaminase.

TH : Thiaclopride.

THC : Thiaclopride.

THM : Thiaméthoxame.

TMX : Thiaméthoxame.

TP : Protéine totale.

UV : Rayonnement ultraviolet.

WBC : Total des leucocytes.

iNOS : Inducible nitric oxide synthase.

NOS : Nitric oxide synthase.

RBC : Numération globulaire rouge.

Liste des figures

Figure 1: Répartition du marché mondial des insecticides en 2008.....	6
Figure 2: Néonicotinoïdes du groupe des nitroguanidines.....	8
Figure 3: principaux métabolites de l'imidaclopride	13
Figure 4: Représentation schématique d'une synapse cholinergique entre deux neurones avec les cibles principales des néonicotinoïdes.	15
Figure 5: Structure générale d'un neurone	17
Figure 6: Anatomie du foie et vascularisation	18
Figure 7: Représentation schématique de l'appareil reproducteur mâle de la souris adulte ...	20
Figure 8: Architecture du système immunitaire.....	22
Figure 9: A) l'appareil urinaire et B) coupe sagittale du rein gauche	23

Liste des tableaux

Tableau 1: Les familles des pesticides et leurs cibles	3
Tableau 2: les sept substances actives désignées sous le terme « néonicotinoïdes ».....	7
Tableau 3: Quelques propriétés physicochimiques des néonicotinoïdes	9
Tableau 4: Classification des insecticides néonicotinoïdes en fonction de leur pharmacophore	10
Tableau 5: Persistance des néonicotinoïdes dans les sols aérobiques.....	27
Tableau 6: l'effet des quelques néonicotinoïde sur les neurones.	28
Tableau 7: l'effet des quelques néonicotinoïdes sur le système hépatique.....	31
Tableau 8: l'effet des quelques néonicotinoïdes sur la reproduction.....	35
Tableau 9: l'effet des quelques néonicotinoïdes sur le système immunitaire.....	38
Tableau 10: L'effet des quelques néonicotinoïdes sur le système rénal.	41

Sommaire

Dédicace	
Résumé	
Abstract	
المخلص	
Liste des abréviations	
Liste des figures.....	
Liste des tableaux	
Introduction	

Partie bibliographique

Chapitre 01 : Pesticides

1. Définition sur les pesticides.....	1
2. Propriétés des pesticides	1
2.1. Propriétés physico-chimiques.....	1
2.2. Propriétés chimiques	2
2.3. Propriétés biologiques	2
3. Classification des pesticides	2
3.1. Classifications selon leur cible.....	2
3.1.1. Fongicide	2
3.1.2. Insecticide	2
3.1.3. Herbicide	3
3.2. Classification selon leur famille chimique	3
3.2.1. Pesticide Organique.....	3
3.2.2. Pesticide Inorganique	3
3.2.3. Pesticide Organométalliques	4
4. Utilisations des pesticides.....	4
4.1. En agriculture	4
4.2. En domestique.....	4
4.3. En médecine	4
4.4. En industrie.....	4

Chapitre 02 : Néonicotinoïde

1. Généralité sur les insecticides	5
--	---

2. Définition de néonicotinoïde	6
3. Principaux néonicotinoïdes	6
4. Formule des néonicotinoïdes	8
5. Propriétés physico-chimique des néonicotinoïdes	8
6. Classification des néonicotinoïdes	9
7. Utilisation des néonicotinoïdes	10

Chapitre 03 : La toxicité des néonicotinoïdes

1. Toxicocénitique de néonicotinoïde	12
1.1 Absorption.....	12
1.2 Distribution	12
1.3 Métabolisme	12
1.4 Elimination.....	14
2. Toxicodynamique de néonicotinoïde.....	14
3. Toxicité de néonicotinoïde	15
3.1 Toxicité aigüe	15
3.2 Toxicité chronique	16
4. Effets néfaste de néonicotinoïde sur les grandes fonctions de l'organisme	16
4.1 Système neuronal.....	16
4.1.1 <i>La structure du neurone</i>	16
4.1.2 <i>Neurotoxicité de néonicotinoïde</i>	17
4.2 Le système hépatique	18
4.2.1 <i>Les différentes fonctions hépatiques</i>	18
4.2.2 <i>Hépatotoxicité de néonicotinoïde</i>	19
4.3 Le système reproducteur	19
4.3.1 <i>Appareil reproducteur mâle</i>	19
4.3.2 <i>Appareil reproducteur femelle</i>	19
4.3.3 <i>Reprotoxicité de néonicotinoïde</i>	20
4.4 Le système hématopoïétique	21
4.4.1 <i>Type des cellules sanguines</i>	21
4.4.2 <i>Hématotoxicité de néonicotinoïde:</i>	21
4.5 Système immunitaire.....	21
4.5.1 <i>L'architecture du système immunitaire</i>	22
4.5.2 <i>Immunotoxicité de néonicotinoïde</i>	22
4.6 Le système rénal	23
4.6.1 <i>Les fonctions du système rénal</i>	23
4.6.2 <i>Néphrotoxicité de néonicotinoïde</i>	24

5. Effets néfastes de néonicotinoïde sur l'environnement	24
5.1 Devenir dans l'eau	25
5.2 Devenir dans le sol	26
5.3 Devenir dans l'air	27

Partie pratique

1. Résultat	28
1.1. Effet de néonicotinoïde sur les neurones	28
1.2. Effets de néonicotinoïde sur le système hépatique	31
1.3. Effet de néonicotinoïde sur la reproduction	35
1.4 Effets de néonicotinoïde sur le système immunitaire	38
1.5 Effet de néonicotinoïde sur les reins	41
2. Discussion	43
2.1 Néonicotinoïde et neurones	43
2.2 Néonicotinoïde et système hépatique	43
2.3 Néonicotinoïde et système reproducteur	44
2.4 Néonicotinoïde et système immunitaire	45
2.5 Néonicotinoïde et système rénal	45
Conclusion	47
Références Bibliographique	48

Introduction

Introduction

Les pesticides, encore appelés produits phytosanitaires, sont des composés chimiques dotés de propriétés toxicologiques, utilisés par les agriculteurs pour lutter contre les animaux ou les plantes jugés nuisibles aux plantations, ces substances sont considérés comme la troisième cause de pollution dans le monde (**Multinger, 2005**). Il est regroupés en trois grandes familles, les herbicides, les insecticides et enfin les fongicides (**Ehrmann, 2012**).

L'usage des pesticides a considérablement augmenté au cours des dernières décennies créant un danger croissant pour la santé des populations, puisque même une exposition de faible intensité a un risque à long terme qui est plus difficile à apprécier, ceux-ci sans parler des effets à court terme qui sont de mieux en mieux connus (effets neurologiques, cancers, malformations congénitales, système immunitaire affaibli et troubles de la reproduction) (**Baldi et al., 1996 ; Tron et al., 2001**).

Après les dégâts environnementaux de 1970 provoqués par quelques groupes de pesticides; trois grandes familles d'insecticides ont dominé le marché : les organophosphorés, les organochlorés, les carbamates, Néanmoins, la résistance aux ravageurs a limité leur utilisation ce qui a poussé les fabricants à se retourner vers la synthèse chimique de nouveaux groupes de pesticides qui seraient plus efficaces et moins toxiques pour l'environnement et les mammifères (**Gasmi, 2018**). En effet les industries chimiques ont développé d'autres familles d'insecticides dont le principe actif est différent, quoiqu'il s'agisse toujours de neurotoxiques. Ces familles sont les pyréthroïdes et les nicoténoïdes (**Costa et al., 2004, Colborn, 2006**).

Depuis leur découverte dans les années 1980 et leur mise sur le marché dans les années 1990, l'utilisation des néonicotinoïdes s'est extrêmement répandue dans le monde. Cette classe de pesticides a été développée en partie en réponse à la résistance croissante des ravageurs classes (**Morrissey et collab., 2015**).

Les néonicotinoïdes sont des analogues synthétiques de la nicotine, utilisée depuis des siècles comme insecticide. Les néonicotinoïdes sont des neurotoxiques: leur cible est le récepteur post-synaptique à l'acétylcholine dont le blocage induit paralysie et mort de l'insecte (**Thany, 2010**).

Combinée aux propriétés de ces composés, a entraîné une contamination généralisée des sols agricoles, des ressources en eau douce, des zones humides, de la végétation non ciblée et des systèmes marins estuariens et côtiers, ce qui signifie que de nombreux organismes vivant dans ces habitats sont constamment et chroniquement exposés à des concentrations efficaces de ces insecticides.

Les néonicotinoïdes sont homologués en agriculture dans plus de 120 pays, et elles aussi sont des insecticides systémiques. Ainsi, contrairement aux autres insecticides qui sont présents à la surface des plantes, les insecticides systémiques, du fait de leurs caractéristiques physicochimiques, sont absorbés par la plante et peuvent être transportés, par le phloème ou le xylème, dans tous les tissus : feuillage, tige, racines, fleurs, pollen et fruits. Étant donné que les molécules mères des néonicotinoïdes et leurs métabolites circulent dans les tissus de la plante **(Bonmatin et collab., 2015)**.

L'objectif général de notre travail est d'évaluer les effets toxiques de néonicotinoïdes sur la santé humaine et l'environnement. Ces travaux sont décrits dans le présent manuscrit qui est composé de deux parties ; Partie bibliographie, comprend trois chapitres : le premier sur les pesticides, le deuxième sur néonicotinoïdes et le troisième chapitre sur la toxicité de néonicotinoïdes. Puis dans le Partie pratique, Nous avons rassemblé des articles scientifiques étudient les effets de la néonicotinoïdes sur les grandes fonctions dans l'organisme et extrait les résultats de ces études et discuté.

Partie bibliographique

Chapitre 01 : Pesticides

1. Définition sur les pesticides

L'étymologie du mot pesticide s'est construite à partir du suffixe «cide» qui signifie «tuer» et de la racine anglaise Pest (animal, insecte ou plante nuisible) provenant du latin Pestis (peste) qui désignait le fléau en général. Donc les pesticides sont des composés chimiques dotés de propriétés toxicologiques, utilisés par les agriculteurs pour lutter contre les animaux ou les plantes jugés nuisibles aux plantations (**El habib, 2013**).

Les pesticides sont, par définition, des produits dangereux. En effet, ce terme désigne l'ensemble des produits chimiques, naturels ou de synthèse, ayant pour but de repousser ou détruire les nuisibles, qu'il s'agisse de microbes, d'animaux ou de végétaux, durant la production, le stockage ou la commercialisation de produits agricoles, de denrées alimentaires, ou de bois. Ils servent également à combattre les différents vecteurs de maladies humaines ou animales (**Bonnefoy, 2013**).

La FAO « Food and Agriculture Organization» définit ainsi les pesticides « toute substance ou association de substances qui est destinée à repousser, détruire ou combattre les ravageurs, y compris les vecteurs de maladies humaines ou animales, (**Mairif, 2015**). Les espèces indésirables de plantes ou d'animaux causant des dommages ou se montrant autrement nuisibles durant la production, la transformation, le stockage, le transport ou la commercialisation des denrées alimentaires, des produits agricoles, du bois et des produits ligneux, des aliments pour animaux, ou qui peut être administrée aux animaux pour combattre les insectes et les arachnides (**Mairif, 2015**).

2. Propriétés des pesticides

Le devenir des pesticides dans l'environnement c'est-à-dire, leur rétention, leur transport et leur dégradation dépend de leurs propriétés ainsi que de celles des différents compartiments concernés, le sol, l'eau et l'atmosphère. Quatre ensembles de propriétés sont à considérer pour les pesticides : ce sont les propriétés physico-chimiques, chimiques et biologiques (**Calvet, 2005**).

2.1. Propriétés physico-chimiques

Placées dans un milieu comme le sol, les molécules d'une substance peuvent être soumises à des phénomènes qui modifient leur état physique sans altérer leur composition et leur structure. Les propriétés correspondant à ces changements d'état concernent soit les substances pures, liquides ou solides (**Calvet, 2005**).

2.2. Propriétés chimiques

Les pesticides peuvent participer à des réactions chimiques qui modifient leur composition et conduisent à leur transformation en composés inorganiques lors de leur minéralisation (Calvet, 2005). Ces réactions sont possibles parce que les molécules contiennent des groupes fonctionnels pouvant subir des transformations chimiques sans l'action du rayonnement ultraviolet (Calvet, 2005).

2.3. Propriétés biologiques

Elles concernent les effets des pesticides sur les organismes vivants. Ils sont dus à des modes d'action très variés, on distingue habituellement les propriétés toxicologiques quand on considère leurs effets sur les êtres humains, et les propriétés éco-toxicologiques quand on s'intéresse aux autres organismes vivants, animaux et végétaux (Calvet, 2005).

3. Classification des pesticides

Les pesticides peuvent être classés en fonction de leur cible et de leur groupe chimique (Gasmi, 2018).

3.1. Classifications selon leur cible

Cette classification repose sur le type de parasites à contrôler. Ils sont classés en groupes comme suite (OMS, 1991) :

3.1.1. Fongicide

Ils désignent les produits s'attaquant aux seuls champignons parasites des cultures à l'exclusion des parasites des animaux et de l'homme (Boukrou *et al.*, 2018).

3.1.2. Insecticide

Ils sont destinés à détruire ou à repousser les insectes, les tiques et les mites (Boukrou *et al.*, 2018).

3.1.3. Herbicide

Ils détruisent les végétaux herbacés ou ligneux, ou limitent leur croissance (Comme les anti-germinatifs et les défanants) (**Boukrou *et al.*, 2018**). En outre, les trois grandes familles de pesticide mentionnées ci-dessus, différentes familles peuvent être citées comme par exemple (**Tab. 01**) (**Brtles, 1988**).

Tableau 1: Les familles des pesticides et leurs cibles (**Brtles., 1988**).

Les familles	Les cibles
Les molluscicides	produits destinés à éliminer les escargots et les limaces.
Les rodenticides	produits employés contre les rongeurs (rats, souris, surmulots...).
Les nématocides	produits destinés à lutter contre les nématodes.
Les acaricides	contre les acariens.
Les taupicides	contre les taupes.
Les parasiticides	contre les parasites.
Les bactéricides	contre les bactéries.
Les virucides	contre les virus.

3.2. Classification selon leur famille chimique

3.2.1. Pesticide Organique

Ils sont très nombreux et appartiennent à diverses familles chimiques (**Tomlin, 2006**). Il existe actuellement plus de 80 familles ou classes chimiques dont les plus connues sont : les organochlorés, les organophosphorés, les carbamates, les pyréthriinoïdes, les triazines, les enzimidazoles et d'autres groupes (**Bazzi, 2010**).

3.2.2. Pesticide Inorganique

Peu nombreux mais certains sont utilisés en très grande quantité comme le soufre ou le cuivre. Ils sont très anciens dont l'emploi est apparu bien avant la chimie organique de synthèse (**Fillatre, 2011**). De cette époque ne subsistent aujourd'hui aucun insecticide, un seul herbicide employé en tant que désherbant total (chlorate de sodium) et quelques fongicides à base de soufre et cuivre comme la bouillie bordelaise (**Fillatre, 2011**).

3.2.3. Pesticide Organométalliques

Ce sont des fongicides dont la molécule est constituée par un complexe fait d'un métal comme le zinc ou le manganèse et d'un anion organique dithiocarbamate (**Fillatre, 2011**).

4. Utilisations des pesticides

4.1. En agriculture

Les pesticides sont utilisés pour lutter contre les insectes, les champignons et les herbes estimés nuisibles à la production et à la conservation de culture et produit agricoles ainsi que pour le traitement des locaux, ils ont fortement contribué à l'amélioration des rendements agricoles ils ont ainsi permit un énorme progrès dans la maitrise des ressources alimentaires (**Buckley et al., 2011**).

4.2. En domestique

Souvent utilisée dans des applications comme la protection du bois contre les champignons ou les termites, les insecticide ménagers (les mouches, les moustiques) les produits antiparasitaires (anti-acariens, antipuces ...etc.) (**Truchon et al., 2012**).

4.3. En médecine

Le but principal d'utilisation des pesticides dans le domaine de la médecine est l'amélioration de la santé publique, en particulier en luttant contre les insectes, vecteurs de pathologies contre certaines maladies comme paludisme, typhus et autres épidémies (**Benziane, 2012**).

4.4. En industrie

En vue de la conservation de produits en cours de fabrication (textiles, papiers), vis-à-vis des moisissures dans les circuits de refroidissement, vis-à-vis des algues et pour la désinfection des locaux (**Ayad, 2012**).

Chapitre 02 : Néonicotinoïde

1. Généralité sur les insecticides

Jusqu'à il y a quelques années, la part des bio-pesticides représentait un peu plus de 1% du marché mondial total des pesticides, estimé en 1998 à environ 32 milliards de dollars (**Rosell et al., 2008**). Actuellement, il existe un catalogue de plus de 800 pesticides formulés dans 21 000 produits différents et enregistrés auprès de l'Agence américaine de protection de l'environnement (EPA) pour une utilisation aux États-Unis. Les insecticides représentent plus de 94% du marché total des produits de lutte biologique et plus de 90% des ventes totales d'insecticides sont basés sur la bactérie *Bacillus thuringiensis* Berliner (BT) (**Rosell et al., 2008**).

Les insecticides sont des agents d'origine chimique ou biologique qui contrôlent les insectes. Le contrôle peut résulter du fait de tuer l'insecte ou de l'empêcher de se livrer à des comportements jugés destructeurs. Les insecticides peuvent être naturels ou artificiels et sont appliqués aux ravageurs cibles dans une myriade de formulations et de systèmes de distribution (pulvérisations, appâts, diffusion à libération lente, etc.). La science de la biotechnologie a même incorporé ces dernières années des gènes bactériens codant pour des protéines insecticides dans diverses plantes cultivées qui causent la mort à des ravageurs sans méfiance qui s'en nourrissent (**Ware et al., 2004**).

Les insecticides agissent indépendamment du système de défense de la plante. Ils sont spécifiques à l'insecte cible et entrent en contact avec ce dernier par simple adhérence, digestion ou inhalation. La plupart des produits agissent en tant que neurotoxiques et endommagent le système nerveux de l'insecte pour aboutir à sa mort. D'autres empêchent samuel ou inhibent la faim, ce qui causera sa mort. D'autres encore agissent par asphyxie, interférence dans le métabolisme, ou encore comme poison (**Jesse, 2007**).

Le marché des insecticides représente environ 10.5 milliards de dollars. Il est dominé par les néonicotinoïdes à hauteur de 23.1% de part de marché suivi par les pyréthrianoïdes (15.1%), les organophosphorés (13.3%) et les carbamates (10. 6%) (**Bodereau, 2011**).

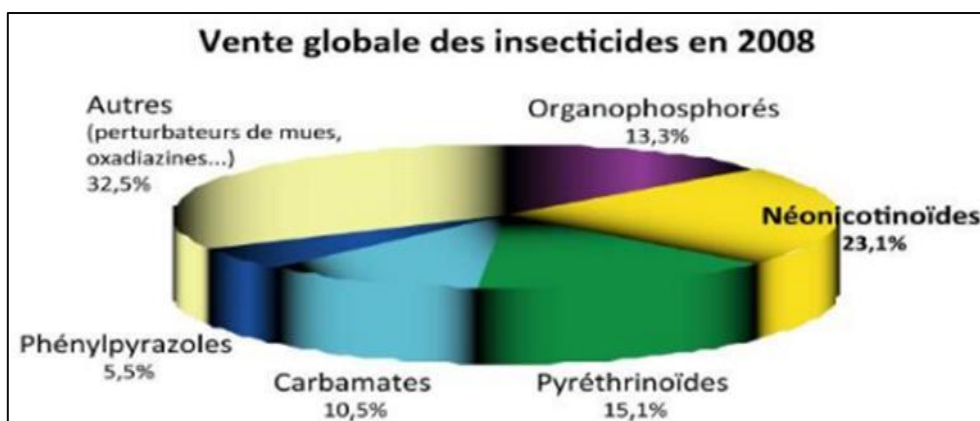


Figure 1: Répartition du marché mondial des insecticides en 2008 (Jeschke *et al.*, 2011).

2. Définition de néonicotinoïde

Les néonicotinoïdes sont la classe d'insecticides à la croissance la plus rapide en raison de leur toxicité putative modérée pour les mammifères et de leur avantage dans la lutte contre les insectes résistants à d'autres classes de pesticides (Hataba *et al.*, 2014).

Le terme « néonicotinoïdes » désigne une classe d'insecticides comportant plusieurs substances employées dans le domaine agricole et par les particuliers. Le Tableau 1 présente les sept substances actives de cette famille étant où ayant été disponibles sur le marché mondial pour un usage phytosanitaire ou biocide (Qiong *et al.*, 2012).

Ces substances ont été mises sur le marché pour la première fois entre 1991 et 2002 (The Pesticides Manual., 2006).

3. Principaux néonicotinoïdes

Il existe quatre autres néonicotinoïdes de première génération : l'imidaclopride (IMI), le thiaclopride (THC), l'acétamipride (ACT) et le nitenpyrame (NIT). L'IMI est un des premiers néonicotinoïdes à avoir été développé. Il a été homologué pour la première fois aux États-Unis en 1992. Il était alors commercialisé pour lutter contre un coléoptère qui attaque les pommes de terre. Le THC a été essentiellement développé pour lutter contre les pucerons et les aleurodes. L'ACT est également utilisé contre les insectes suceurs (ex. : pucerons et aleurodes) sur les légumes feuillus, les cultures de choux, d'agrumes, de coton, de plantes ornementales et de légumes fruits. Bien qu'il soit utilisé en agriculture, le NIT est principalement prescrit en médecine vétérinaire pour lutter contre les parasites externes du bétail et des animaux de compagnie (Anderson et collab., 2015).

La clothianidine (CLO) et le thiaméthoxame (THM) sont des néonicotinoïdes de deuxième génération qui ont été mis sur le marché au début des années 2000. Les deux produits sont homologués pour le traitement des semences, notamment les semences de maïs et de soya. Ils sont aussi homologués pour usage en pulvérisation sur une grande variété de cultures. Pour ce qui est de la CLO, il existe différentes formulations utilisées pour le prétraitement des semences ou pour le contrôle des insectes ravageurs des fruits à pépins et à noyau, de la pomme de terre et du gazon. Différentes formulations de THM sont, notamment, utilisées pour le contrôle du hanneton européen et du hanneton masqué (**Uneme, 2011**).

Tableau 2: les sept substances actives désignées sous le terme « néonicotinoïdes » (**The Pesticides Manual., 2006**).

Substances chimiques	N°CAS	Synonyme
Acétamipride C ₁₀ H ₁₁ ClN ₄	135410-20-7 160430-64-8	Acetamiprid (E)-N-[(6-Chloro-3-pyridinyl)méthyl]-N'-cyano-N-méthyléthanimidamid
Clothianidine C ₆ H ₈ ClN ₅ O ₂ S	210880-92-5	Clothianidin 3-[(2-chloro-1,3-thiazol-5-yl)méthyl]-2-méthyl-1-nitro-guanidine
Dinotéfurane C ₇ H ₁₄ N ₄ O ₃	165252-70-0	Dinotéfuran 2-méthyl-1-nitro-3-(tétrahydrofuran-3-ylméthyl)guanidine
Imidaclopride (2 isomères) C ₉ H ₁₀ ClN ₅ O ₂	105827-78-9 138261-41-3	Imidacloprid 1-(6-chloro-3-pyridylméthyl)-Nnitroimidazolidin-2-ylidèneamine
Nitenpyrame C ₁₁ H ₁₅ ClN ₄ O ₂	150824-47-8	Nitenpyram (E)-N-[(6-chloropyridin-3-yl)méthyl]-Néthyl-N'-méthyl-2-nitroéthène-1,1-diamine
Thiaclopride C ₁₀ H ₉ ClN ₄ S	111988-49-9	Thiacloprid (Z)-3-(6-chloro-3-pyridylméthyl)-1,3-thiazolidin-2-ylidène cyanamide
Thiaclopride C ₁₀ H ₉ ClN ₄ S	153719-23-4	Thiamethoxam (EZ)-3-(2-chloro-1,3-thiazol-5-ylméthyl)-5-méthyl-1,3,5-oxadiazinan-4-ylidène(nitro)amine

Des néonicotinoïdes de troisième génération ont été développés plus récemment. Il s'agit notamment du dinotéfurane (DIN), commercialisé en 2002 (**Wakita, 2011**).

D'autres néonicotinoïdes sont récemment apparus sur le marché ou sont actuellement en développement. Un néonicotinoïde de quatrième génération du nom de sulfoxaflor, qui provient d'une molécule de la famille des sulfoximines, est récemment apparu sur les marchés chinois et américain (**Jeschke et collab., 2013**).

4. Formule des néonicotinoïdes

Les structures chimiques des néonicotinoïdes créés au cours des dernières décennies ont quatre éléments communs : groupe hétérocyclique aromatique, liaisons élastiques, groupes hydrohétérocycliques ou guanidine/amidine et groupe attracteur d'électrons. En outre, de nouveaux dérivés de néonicotinoïdes sont continuellement créés en modifiant les structures des composés mentionnés en introduisant un groupe fonctionnel sulfonamide ou son équivalent cyclique à la place du groupe cyano- ou nitroguanidine/amidine (néonicotinoïdes sulfonamide, par exemple sulfoxaflor). Les dérivés de sulfonamide peuvent montrer une activité significative dans le contrôle des insectes et des acariens, mais un changement de substitués peut entraîner de grandes disparités de force. Les insecticides individuels peuvent varier en force et en mode d'action en raison d'une combinaison de facteurs tels que le nombre de substitutions, l'élasticité (Yang *et al.*, 2014).

Une division plus simple de ces sous-classes est également possible, avec seulement deux types : la nitroguanidine et la cyanoamidine. Les néonicotinoïdes de type nitroguanidine contiennent à l'intérieur de leur structure des groupes N-nitro, qui contiennent des atomes d'oxygène ; par conséquent, ces particules sont beaucoup plus polaires et réactives. Ce groupe comprend l'imidaclopride, le thiaméthoxame et la clothianidine (Fig. 1). En raison de sa structure, le clothianidine peut être comptée parmi les substances les plus toxiques pour les abeilles mellifères (Pisa *et al.*, 2015).

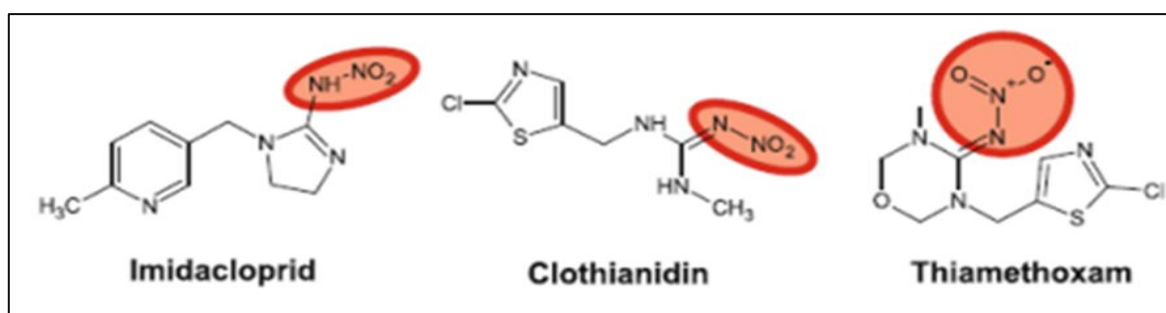


Figure 2: Néonicotinoïdes du groupe des nitroguanidines (Buszewski *et al.*, 2019).

5. Propriétés physico-chimique des néonicotinoïdes

Les insecticides de la famille des néonicotinoïdes sont peu volatiles. Il est donc possible qu'ils ne soient présents à l'état gazeux que pendant une courte période de temps à la suite des pulvérisations. Cependant, ce sont des molécules solubles ou très solubles dans l'eau, et leur solubilité varie selon le pH, la température de l'eau et la forme de l'insecticide au moment de son application. Par ailleurs, ils sont peu ou pas lipophiles (Koe1, tableau 4). Ces propriétés

expliquent que ces insecticides ont tendance à être mobiles dans l'environnement (Carbo *et al.*, 2008).

Tableau 3: Quelques propriétés physicochimiques des néonicotinoïdes (HSDB, 2019).

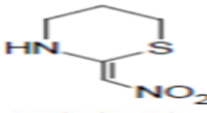
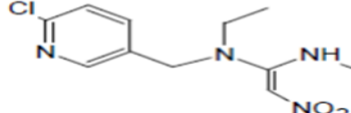
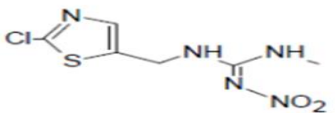
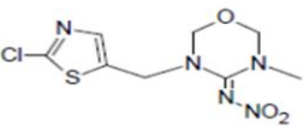
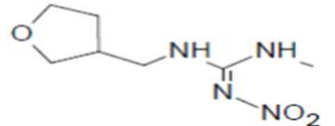
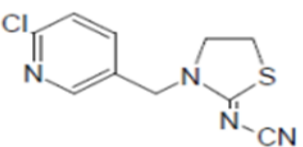
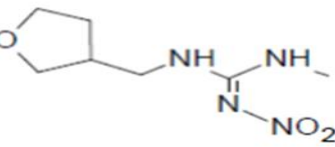
	Poids moléculaire (g/mol)	Pression de vapeur (mm Hg à 25°C)	Solubilité (mg/l)	Log K _{oc}	Log K _{ow}	Formes physiques
Acétamipride	222.7	4.4 x 10 ⁻⁵	4200	2.12-2.43	0.80	Solide blanc
Clothianidine	249.7	9.8 x 10 ⁻¹⁰	340	1.78	0.91	Solide incolore
Imidaclopride	255.7	3.0 x 10 ⁻¹²	510	2.19-2.90	0.57	Solide incolore ou beige
Nitenpyrame	270.7	8.2 x 10 ⁻¹²	590000	3.92	-0.66	Solide jaune clair
Thiaclopride	252.7	6.0 x 10 ⁻¹²	184	3.67	1.26	solide
Thiaméthoxame	291.7	4.95 x 10 ⁻¹¹	4100	1.84	-0.13	solide

6. Classification des néonicotinoïdes

Les néonicotinoïdes constituent un ensemble de substances chimiques exclusivement utilisées pour leur action insecticide dans le domaine agricole et pour leur action biocide dans les domaines domestiques et professionnels. Sept substances néonicotinoïdes sont (ou ont été) exploitées depuis leur introduction sur le marché dans les années 90 : le clothianidine, le dinotéfurane, l'imidaclopride, le nitenpyrame, le thiaclopride, le thiaméthoxame et l'acétamipride. Au niveau mondial, les ventes de substances néonicotinoïdes représentent un quart des ventes totales d'insecticides (Gasmi, 2018).

Les néonicotinoïdes peuvent être classés selon leur structure chimique. Cette dernière influence leur activité biologique, leurs propriétés de photostabilité, de métabolisation par les plantes et les insectes et leur toxicité. Ils sont classés en 2 et 3 groupes en fonction du type de pharmacophore qu'ils possèdent ; ce classement est illustré dans le tableau (Bodereau, 2011).

Tableau 4: Classification des insecticides néonicotinoïdes en fonction de leur pharmacophore (Jeschke *et al.*, 2008).

Pharmacophores [-N-C(E)=X-Y]	composés à cycle de 5 et 6 éléments	composés à chaîne ouverte
nitroenamines/nitrométhylènes s [-N-C(E)=CH-NO ₂]	nithiazine  imidaclopride	nitenpyrame  clothianidine 
N-nitroguanidines/Nnitroimines [-N-C(E)=N-NO ₂]	thiaméthoxame 	dinotefuran 
N-cyanoamidines/N-cyanoimines [-N-C(E)=N-CN]	thiaclopride 	dinotefuran 

7. Utilisation des néonicotinoïdes

L'utilisation des néonicotinoïdes couvre quatre principaux domaines : protection des plantes des cultures et des plantes ornementales contre insectes herbivores et acariens, lutte antiparasitaire urbaine pour cibler les organismes nuisibles tels que les cafards, les fourmis, les termites, les guêpes, mouches, etc... Applications vétérinaires contre les puces, les tiques, animaux de compagnie et bovins, et puces dans les étables et la pisciculture pour lutter contre le charançon de l'eau du riz infestations dans la rotation riz-écrevisses (Barbee *et al.*, 2009, Chagnon *et al.*, 2014).

En agriculture, horticulture, pépinière et sylviculture, les néonicotinoïdes peuvent être appliqués dans de nombreux des moyens tels que la pulvérisation (foliaire), l'habillage des semences, le boulochage des semences, le sol traitement, application granulaire, trempage des plants,

chimigation, trempage (du sol), application de sillons, injections de tronc dans les arbres, mélange avec de l'eau d'irrigation, trempage de bulbes à fleurs et application au pinceau sur les tiges des fruits des arbres. Les applications sur les semences et le sol représentent env. 60% des leurs utilisations dans le monde entier (**Jeschke *et al.*, 2011**).

En Europe pour Par exemple, plus de 200 produits phytopharmaceutiques contenant imidaclopride, thiaméthoxame, clothianidine, acétamipride ou thiaclopride sont sur le marché. En 2012, ces produits avaient plus de 1000 utilisations autorisées pour les traitements d'une large gamme de cultures et plantes ornementales, y compris la pomme de terre, le riz, le maïs, betteraves sucrières, céréales (y compris maïs), colza, tournesol, fruits, légumes, soja, plantes ornementales, pépinière, graines (**Simon *et al.*, 2015**).

Chapitre 03 : La toxicité des néonicotinoïdes

1. Toxicocénitique de néonicotinoïde

1.1 Absorption

La pénétration percutanée voie de contamination prédominante en milieu professionnel agricole des insecticides néonicotinoïdes n'est pas quantifiée chez l'homme ; les études animales de toxicité par voie dermale indiquent qu'elle est vraisemblablement extrêmement faible. La voie respiratoire est négligeable compte tenu de l'absence de volatilité de ces molécules, dont les tensions de vapeur sont toutes inférieures à 1Pa à 25 °C. Il peut néanmoins exister une déglutition secondaire de microgouttelettes d'aérosols inhalées, L'absorption digestive est rapide et complète ; le pic plasmatique est obtenu à la deuxième heure. Il n'y a pas de distribution préférentielle dans les tissus riches en graisses ; la barrière hémato-méningée des mammifères est très peu perméable aux néonicotinoïdes (**Jeschke *et al.*, 2011**). Par exemple, la pénétration digestive est la majeure voie de contamination par l'acetamipride. Aussi, la voie percutanée est prédominante en milieu professionnel agricole par ce pesticide (**Testud, 2014**).

Les études animales de toxicité par voie dermique indiquent qu'elle est vraisemblablement extrêmement faible (**Gasmi, 2018**) . Par contre, la voie respiratoire est négligeable compte tenu de l'absence de volatilité des molécules d'acetamipride, dont les tensions de vapeur sont toutes inférieures à 1 Pa à 25°C. Il peut néanmoins exister une déglutition secondaire de microgouttelettes d'aérosols inhalées (**Gasmi, 2018**).

1.2 Distribution

La nature lipophile des néonicotinoïdes comme l'acetamipride facilite leur passage de toutes les barrières biologiques. La distribution digestive est rapide et complète ; le pic plasmatique est obtenu à la deuxième heure. La barrière hémato-méningée des mammifères est très peu perméable au l'acetamipride (**Gasmi, 2018**).

1.3 Métabolisme

A l'instar de toutes les molécules toxiques pour un organisme donné, les néonicotinoïdes sont métabolisés par l'organisme où ils ont introduit. Bien qu'il soit difficile de connaître l'ensemble des métabolites qui en découlent, quelques-uns des principaux métabolites sont connus. Les travaux de ont bien déterminé les métabolites de l'imidaclopride, un insecticide qui appartient à cette famille. Les différents métabolites de l'imidaclopride sont: le 5-hydroxy-imidaclopride (5.OH), le 4,5 -dihydroxy-imidaclopride (4,5-OH), l'oléfine, l'acide G-chloronicotinique 6-ACN) et les dérivés guanidine et urée figure 04 (**Suchail *et al.*, 2003**).

Par exemple Les voies métaboliques d'acetamipride passent par les cytochromes P450 cérébraux, Communes à l'ensemble des molécules. Le principal métabolite conduit à N-methyl (6-chloro-3-pyridyl) methylamine, qui est conjugué au methyl. L'oxydation d'acetamipride produit du N-'[(6-chloro-3-pyridyl) methyl]-N-cyanoacetamidine ; une voie accessoire donnerait naissance à du méthylamine (**Gasmi, 2018**).

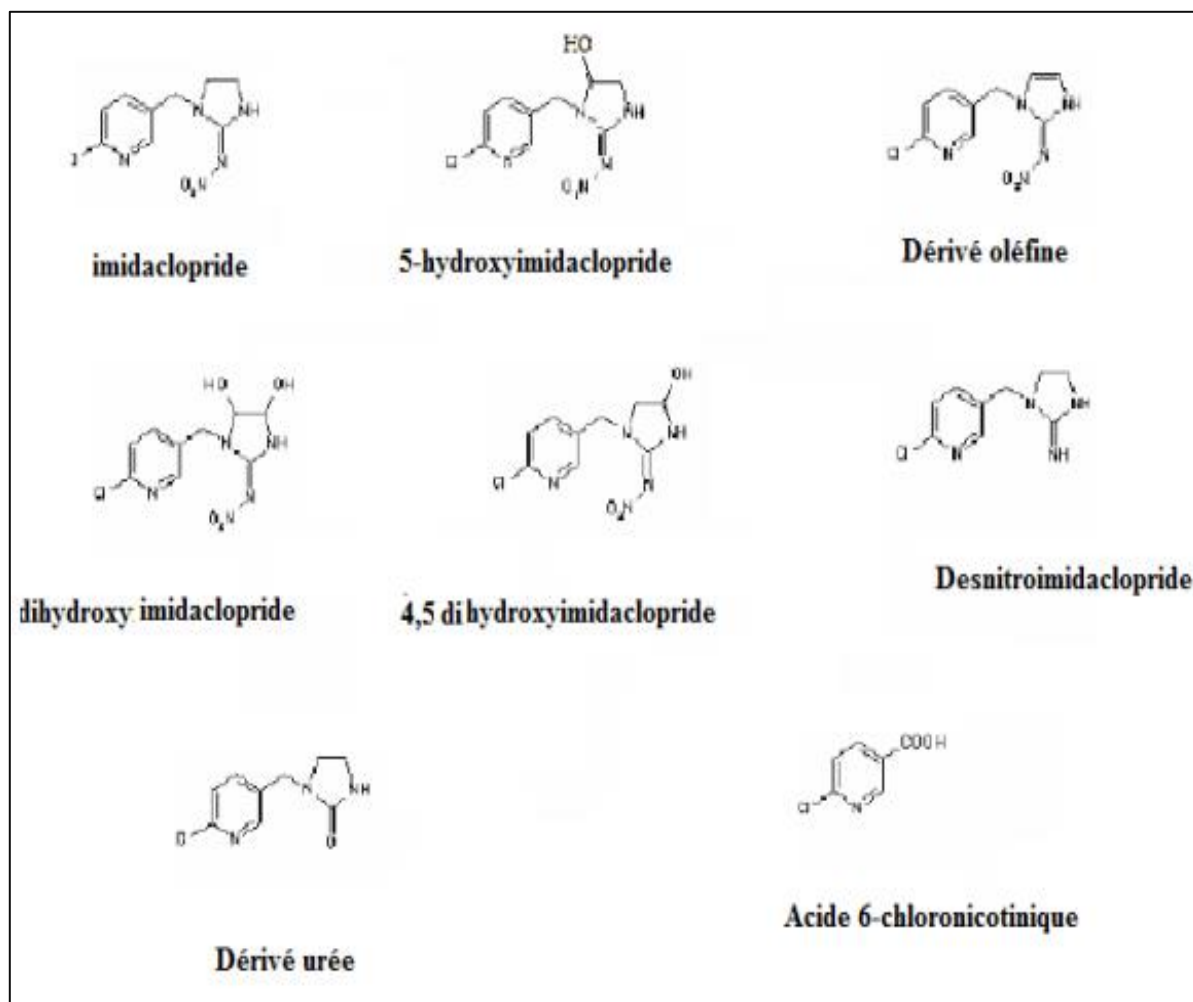


Figure 3: principaux métabolites de l'imidaclopride (**Suchail et al., 2003**).

1.4 Elimination

Dans l'organisme, une fraction de l'ordre de 10% de ce pesticide est éliminée sous forme inchangée. Par exemple l'acetamipride est converti en méthylamine, plus active que la molécule mère. Il n'y a pas d'accumulation d'acetamipride dans l'organisme ; plus de 90 % d'une dose orale sont éliminés en moins de 72 heures, la totalité en 96 heures. Les voies urinaire et fécale sont les principales voies d'élimination pour l'acetamipride (Seifert, 2005 ; Sheets, 2010 ; Chen *et al.*, 2014).

2. Toxicodynamique de néonicotinoïde

Le système nerveux est constitué d'un réseau de neurones interconnectés par le biais de jonctions spécifique : les synapses. Le message véhiculé au niveau d'une synapse peut être de nature électrique ou de nature chimique (neurotransmetteurs). Cependant, quelle que soit la nature du signal, la perception de l'information au niveau de la cellule post-synaptique provoque l'activation ou l'inhibition de récepteurs ou de canaux ioniques membranaires (Raymond *et al.*, 2005).

L'acétylcholine est le principal neurotransmetteur excitateur pour les transmissions rapides dans le système nerveux central des insectes. Lors de l'influx nerveux, l'acétylcholine est relâchée par la membrane pré-synaptique et va interagir avec le récepteur nicotinique de l'acétylcholine (AChR). Ce récepteur forme un canal ionique dont l'ouverture dépend de la fixation de l'acétylcholine, ce qui entraîne un in-flux de Na⁺ extracellulaire et un efflux de K⁺ intracellulaire, déclenchant ainsi l'influx nerveux. La dégradation de l'acétylcholine par l'acétylcholinestérase stoppe le signal. La nicotine est un agoniste non hydrolysable de l'acétylcholine, elle reste fixée au récepteur ce qui empêche sa fermeture, et ce qui perturbe le signal en créant une hyperpolarisation de la cellule (Antonio *et al.*, 2011; Jeschke *et al.*, 2013; Ahmed 2015). Les récepteurs nicotiniques sont composés de cinq sous-unités qui forment un canal permettant le passage sélectif d'ions Na⁺, Ca²⁺, et K⁺ (Efsa, 2014). Les néonicotinoïdes, insecticides neurotoxiques agissent spécifiquement sur les récepteurs de l'acétylcholine (nAChRs) comme inhibiteur compétiteur, c'est-à-dire qu'il bloque les transmissions des impulsions des membranes synaptiques des systèmes nerveux (Figure 05). Ce dysfonctionnement cause éventuellement la tétanie (crises contractures musculaires), gèrscence neuronale et puis la mort d'insecte (Buckingham *et al.*, 1997). La majorité de ses insecticides sont à dualité d'action, agit par contact et ingestion à de très faibles doses (Matsuda *et al.*, 2001; Nauen 2006 ; He *et al.*, 2012).

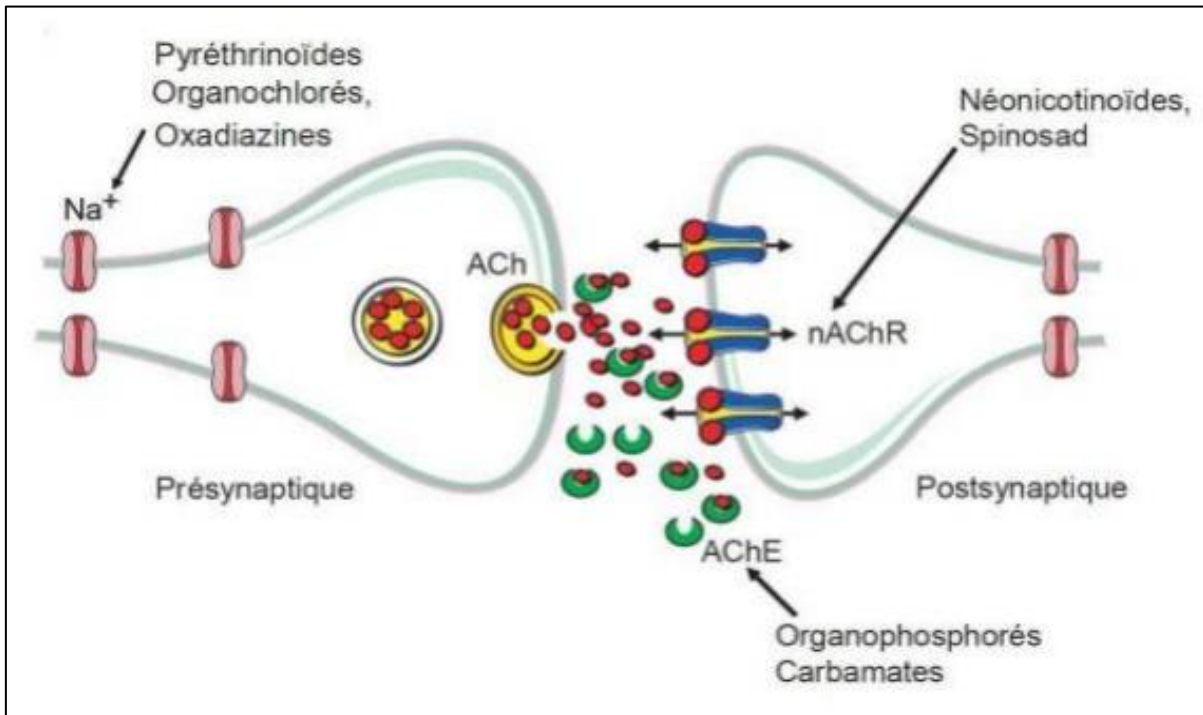


Figure 4: Représentation schématique d'une synapse cholinergique entre deux neurones avec les cibles principales des néonicotinoïdes (Delpech *et al.*, 2005).

3. Toxicité de néonicotinoïde

Les activités humaines actuelles peuvent entraîner une détérioration des écosystèmes, une perte de biodiversité et une perte des services écosystémiques. Cela affectera la santé humaine dans tous les cas à long terme, que ce soit l'impact peut varier considérablement à travers le monde (Millennium Ecosystem Assessment, 2005; Romanelli *et al.*, 2015 ; Whitmee *et al* 2015).

3.1 Toxicité aiguë

La toxicité aiguë est liée à une pénétration massive du produit dans l'organisme, les symptômes apparaissent peu de temps après le contact (24- 48 heures). Cette toxicité est généralement assez bien connue. Elle est évaluée par la DL50 ou la CL50 (dose ou concentration létale 50), ainsi que par des études sur les propriétés irritantes et allergisantes (LE CLECH, 1998). Les signes ou symptômes les plus souvent rapportés lors d'une intoxication aiguë aux pesticides sont les suivants : céphalées, nausées, vomissements, étourdissements, fatigue, perte d'appétit et irritation cutanée ou oculaire. La sévérité de l'intoxication varie

normalement en fonction de la dose absorbée. En plus de l'ingrédient actif (**SAMUEL et SAINT-LAUREN 2001**).

3.2 Toxicité chronique

La toxicité chronique est le résultat d'une exposition répétée ou continue à des doses faibles. Les signes apparaissent souvent très tardivement (**LE CLECH, 1998**). Les signes sont souvent difficiles à reconnaître et le délai avant l'apparition de la maladie peut être très long. Parfois, celle-ci survient alors que la personne n'est plus exposée aux pesticides depuis des années. Il peut, par ailleurs, être difficile de faire le lien entre l'exposition chronique aux pesticides et les symptômes observés en raison de cette période de latence caractéristique. Les symptômes peuvent se présenter sous forme de : fatigue, fréquents maux de tête, manque d'appétit, perte de poids (**SAMUEL et SAINT-LAUREN, 2001**).

4. Effets néfaste de néonicotinoïde sur les grandes fonctions de l'organisme

4.1 Système neuronal

Le système nerveux est constitué essentiellement de deux sortes de cellules : les gliales et aussi les cellules nerveuses (neurones), les cellules gliales ont un rôle de soutien mécanique ainsi que de régulation de la composition du milieu extracellulaire interstitiel (**Moulin, 2006**).

Le neurone est l'unité fondamentale du système nerveux, ce sont des cellules électriquement excitables dont la fonction première est de transmettre et de propager l'influx nerveux sous forme d'impulsions électriques sur de plus ou moins longue distances (**Moulin, 2006**).

En effet, il existe différents types de neurones, dont la morphologie et les fonctions diffèrent pour chacun d'eux. D'un point de vue fonctionnel, les neurones sensoriels sont ceux qui captent les messages des récepteurs sensoriels et les communiquent au système nerveux central. Les neurones moteurs sont ceux qui conduisent la commande motrice du cortex à la moelle épinière ou de la moelle aux muscles. Et finalement, il y a les inter-neurones, qui connectent entre eux différents neurones à l'intérieur du cerveau ou de la moelle épinière (**Save, 2017**).

4.1.1 La structure du neurone

Les neurones sont des cellules complexes et longues et sont généralement composés d'un corps cellulaire dont émergent des prolongements, Ces derniers sont de deux types, soit l'axone (unique) et les dendrites (multiples) qui peuvent constituer parfois presque 90% du neurone (**Blondeau, 2016**).

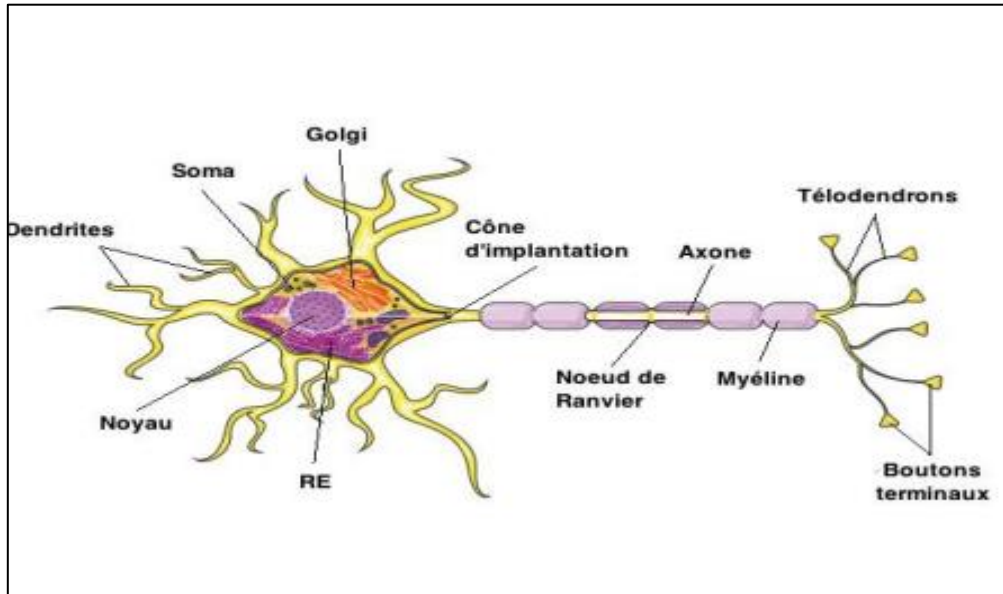


Figure 5: Structure générale d'un neurone (Blondeau, 2016).

4.1.2 Neurotoxicité de néonicotinoïde

Une fois dans le cerveau, les pesticides de néonicotinoïde peuvent exercer différents effets toxiques, qui varient en fonction du moment de la vie où l'exposition se produit. Il a été démontré que, si l'exposition se produit pendant le développement, ils peuvent modifier la transcription de nombreux gènes essentiels pour le neurodéveloppement approprié (Christen *et al.*, 2017, Kimura *et al.*, 2016). Par conséquent, un développement incomplet ou une hypoplasie cérébrale peut se produire, caractérisé par une neurogenèse réduite et une morphologie et une distribution altérées des neurones (Kimura *et al.*, 2016, Kagawa et Nagao 2018, Nakayama, 2019).

La neurotransmission est un autre processus qui est modifié par l'exposition aux pesticides de néonicotinoïde. Étant donné que ces pesticides exercent leur neurotoxicité en agissant sur les nAChR, il est à prévoir que le système cholinergique neurotransmetteur soit le plus affecté chez les mammifères. Ce système joue un rôle clé dans la régulation des fonctions cognitives telles que l'apprentissage, la mémoire et l'attention, et sa dérégulation est associée au développement de diverses maladies neurodégénératives (Hampel *et al.*, 2018, Maurer et Williams 2017).

4.2 Le système hépatique

Le foie est l'organe le plus volumineux du corps humain. Il est situé dans la partie supérieure droite de la cavité abdominale. Classiquement le foie est divisé en quatre lobes, chacun étant subdivisé en un ou plusieurs segments. Huit segments sont décrits chacun étant l'objet d'une vascularisation propre (**Bismuth, 2013**).

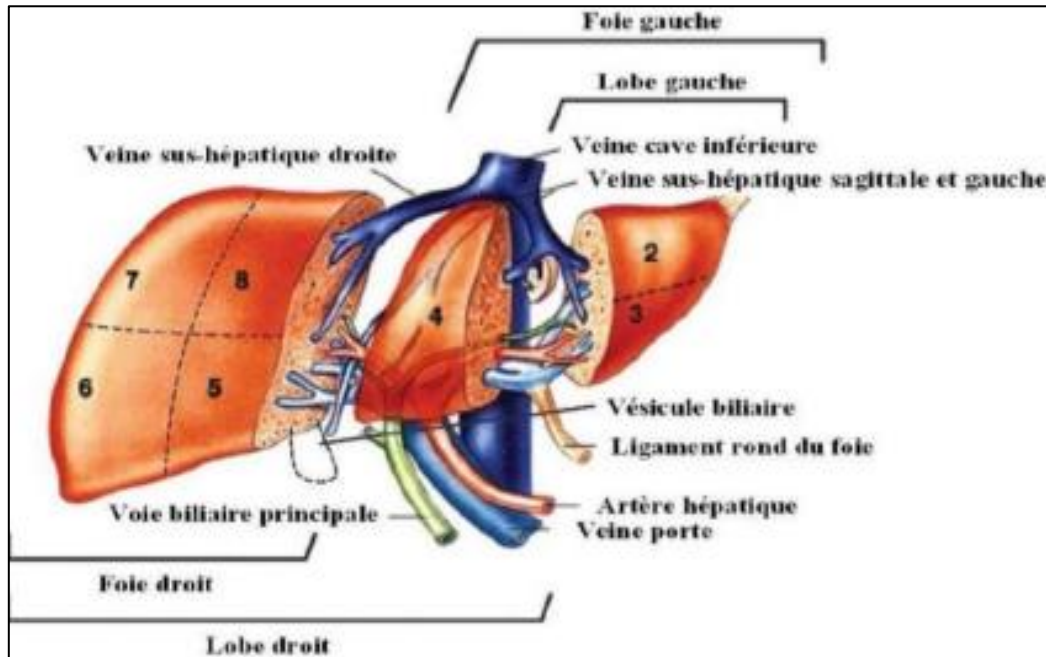


Figure 6: Anatomie du foie et vascularisation (**Walter et al., 2008**).

4.2.1 Les différentes fonctions hépatiques

- Un rôle d'épurateur : Le foie est l'organe central de détoxification permettant à l'organisme d'éliminer des substances endogènes ou exogènes (dites xénobiotiques). Alors que les substances hydro-solubles peuvent être directement éliminées par les reins, les substances lipophiles doivent au préalable être transformées par le foie (**Sendensky et Dufour, 2011**).

- Un rôle dans le système immunitaire : Le foie constitue donc une des premières lignes de défense immunitaire, après l'intestin, contre les différents pathogènes et toxines (**Sendensky et Dufour, 2011**). Il permet également de mettre en place un seuil de tolérance contre les antigènes issus de l'alimentation (**Ploton, 2018**).

- Un rôle de stockage et de production : Le foie stocke de nombreux composés, par exemple le fer ou des vitamines. Les composés stockés par le foie sont ensuite libérés dans la circulation selon les besoins de l'organisme (**Ploton, 2018**).

4.2.2 Hépatotoxicité de néonicotinoïde

Des recherches sur la toxicité d'un néonicotinoïde l'imidclopride ont rapporté des altérations de l'activité des enzymes hépatiques et une augmentation de l'activité enzymatique de la phosphatase alcaline chez les rats. Les résultats ont révélé des niveaux significativement élevés en transaminases, (TGO) et (TGP) et le taux de bilirubine par rapport aux témoins (**Bhardwaj et al., 2010**).

Pour étudier si l'acétamipride affecte la fonction hépatique, les chercheurs ont détecté des paramètres de biochimie sérique. AST et ALT sont des enzymes hépatiques, utiles dans mesurer la toxicité hépatique (**Cornelius, 1989**) les résultats montre que les concentrations d'AST et d'ALT étaient significativement augmenté (**Zhang et al., 2011**).

Bien que les enzymes soient pas connu pour avoir une fonction ou un rôle dans le plasma, mais leur augmentation du taux dans le sang indiquent des dommages cellulaires et une augmentation perméabilité de la membrane (**Sabina et al., 2013**). Les études montre que l'acétamipride était absorbé dans le corps des souris par le tractus gastro-intestinal réside principalement plus élevé dans le foie entraînant des lésions de la fonction hépatique, ainsi que Les résultats suggèrent que la vitamine E améliorer les effets de l'acétamipride sur la fonction hépatique et réduire ses dommages (**Wangetal, 2012**).

4.3 Le système reproducteur

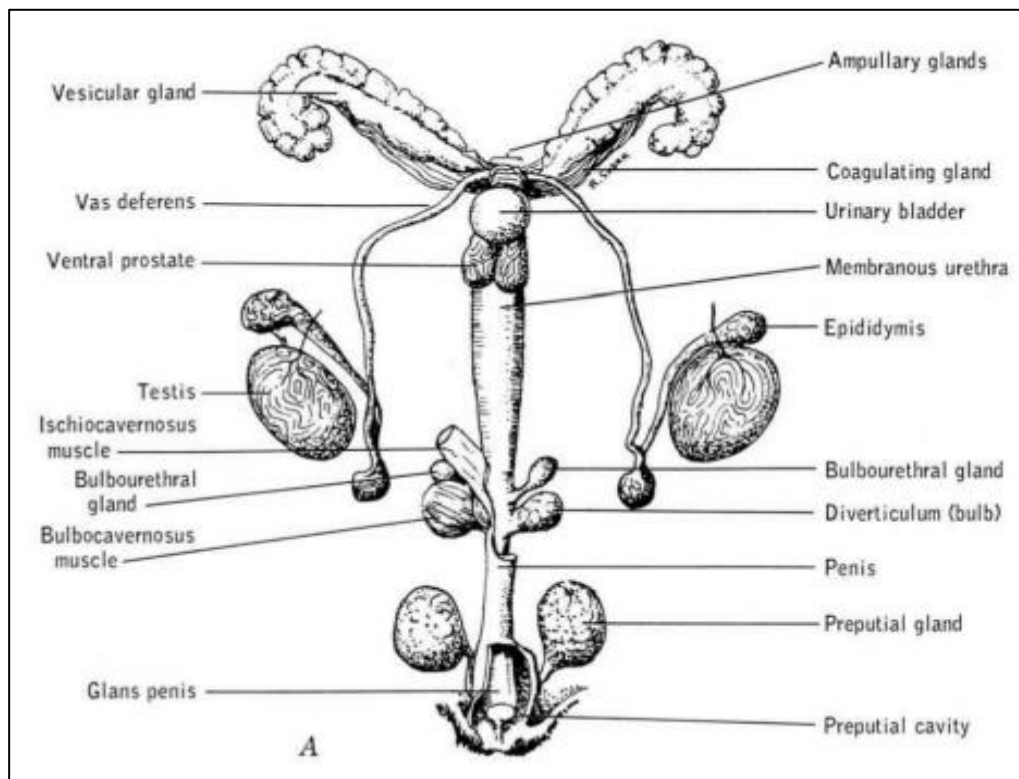
4.3.1 Appareil reproducteur mâle

L'appareil reproducteur mâle est constitué : de deux testicules, des voies excrétrices (canaux efférents, épидидymes, canaux déférents) permettant la sécrétion des spermatozoïdes vers l'extérieur, des glandes annexes (vésicules séminales, prostate et glandes de Cowper) sécrétrices du liquide qui permet de constituer avec les spermatozoïdes le sperme et du tractus uro-génital formé par l'urètre qui s'ouvre à l'extérieur par le méat urinaire (**Lakhdari, 2013**).

4.3.2 Appareil reproducteur femelle

L'ovaire est une glande sexuelle paire, de forme ovalaire, à la surface mamelonnée, de couleur blanchâtre, contrastant avec les organes de voisinage, de couleur rosée. En moyenne, l'ovaire fait 4 cm de long, 2 cm de large et 1 cm d'épaisseur (**Kamina et al., 2003**), mais ses dimensions varient selon l'âge, le statut hormonal et le cycle menstruel. L'ovaire n'est pas

recouvert de péritoine (il est rétropéritonéal) et présente 2 faces, médiale et latérale, 2 bords, libre et mésovarique, et 2 extrémités, tubaire et utérine (Lejeune., 2013).



Fi

Figure 7: Représentation schématique de l'appareil reproducteur mâle de la souris adulte (Grüneberg ,1942).

4.3.3 Reprotoxicité de néonicotinoïde

Les effets des néonicotinoïdes sur le processus de reproduction a été prouver cher les lapins (Robitaille, 2014), en effet a montré l'augmentation de testostérone chez des sujets exposés aux néonicotinoïdes dans un milieu agricole. Les travaux de ont montrés l'altération des hormones intervenant dans le processus de reproduction mais aussi le développement folliculaire chez des lapins exposés à l'acétamipride (Aïna *et al.*, 2015).

L'effet des néonicotinoïdes sur le processus de reproduction chez le rat reste mal élucidé. Les expériences de effectuées sur le rat wistar, sous des conditions de laboratoire ont montré l'impact d'un néonicotinoïde l'imidaclopride sur la reproduction. Les résultats de cette expérience confirment une diminution significative dans le taux de testostérone et la progestérone comparativement aux témoins. Le traitement des rats par l'imidaclopride affecte le nombre des follicules ovariens mais aussi le diamètre de ces follicules comparativement aux séries témoins en altérant de ce fait le processus de reproduction (Nabiuni *et al.*, 2015).

4.4 Le système hématopoïétique

Le sang est composé de cellules sanguines en suspension dans le plasma. L'ensemble est contenu dans les vaisseaux sanguins. Le volume total du sang d'un adulte humain est de 5 litres. Les cellules en suspension représentent 45% du volume total, ce qui correspond à l'hématocrite. Leur morphologie peut être étudiée sur un frottis coloré au May GrünwaldGiemsa (MGG) (KOHLER, 2010).

4.4.1 Type des cellules sanguines

Il existe plusieurs types cellulaires :

- Les globules rouges ou hématies, 5 tera / l (millions par mm³) (KOHLER, 2010).
- Les globules blancs ou leucocytes; 7 à 10 giga/l (*10 puissance 3 éléments par mm³) se répartissent en (KOHLER, 2010) :

- Polynucléaires ou granulocytes : 40 à 80 % des leucocytes.

- Monocytes : 2 à 10% des leucocytes.

- Lymphocytes : 20 à 40 % des leucocytes.

- Les plaquettes : 200 à 400 000 / mm³.

4.4.2 Hématotoxicité de néonicotinoïde:

L'évaluation de l'effet toxicologique de néonicotinoïde de type d'acétamipride, du sur les paramètres hématologiques chez des souris albinos mâles adultes suisses qui ont reçu 2,3 et 4,6 mg / kg / jour d'acétamipride par voie intrapéritonéale tous les jours pendant 60 et 90 jours. Il y avait diminution significative de la valeur de l'Hb, des différences significatives ont été observées dans MCV, MCH et MCHC (Preeti *et al.*, 2015).

Le néonicotinoïde est un composé qui induit également des effets hématologiques et altérations histopathologiques du sang et tissus. Ainsi, les utilisations de ces insecticides devraient être limitées (Hataba *et al.*, 2014).

4.5 Système immunitaire

Le système immunitaire est une collection de cellules, des molécules et des organes. Il représente un mécanisme d'identification capable de percevoir et de combattre le dysfonctionnement de ses propres cellules et les micro-organismes exogènes infectieux qui envahissent le corps (Mohamed *et al.*, 2020).

Le système immunitaire est la cible d'une multitude de constituants de l'environnement, ceux-ci comprennent les substances chimiques étrangères à l'organisme qui sont désignées sous le terme générique de xénobiotiques, incluant les médicaments et les polluants industriels (tels les composés organochlorés et les métaux lourds), les polluants de l'air, les toxiques naturels (telles les mycotoxines, les entérotoxines et les endotoxines), les radiations ionisantes et les radiations UV. (Kouassi *et al.*, 2003) qui peuvent entraîner une immunotoxicité (Descotes *et al.*, 2000).

4.5.1 L'architecture du système immunitaire

Le corps humain est doté par plusieurs mécanismes de défense qui s'étendent à plusieurs niveaux. La première ligne de défense est composée de barrières physiques qui sont : la peau, l'urine, les membranes muqueuses, etc. Si cette première ligne échoue d'éliminer un intrus alors le système immunitaire utilise d'autres mécanismes de défense. Le système immunitaire possède une architecture multicouche qui est constituée de deux couches inter-liées qui sont le système immunitaire inné et le système immunitaire adaptatif ou acquis (Mohamed *et al.*, 2020).

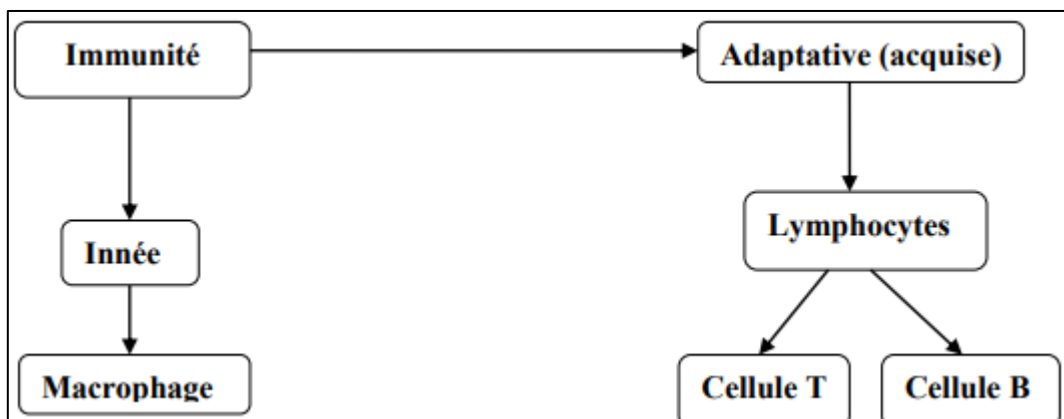


Figure 8: Architecture du système immunitaire (Mohamed *et al.*, 2020).

4.5.2 Immunotoxicité de néonicotinoïde

L'évaluation de réponses humorales et à médiation cellulaire lors de défis immunologiques d'insecticide de néonicotinoïde administré par voie orale aux doses de 27,5, 55 et 110 mg/kg pendant une période de 90 jours, les résultats montrent : Des diminutions significatives ont été observées dans l'indice de stimulation de la prolifération des lymphocytes en mitogène des lymphocytes B et dans la production de nitrite des macrophages de rats traités avec 110 mg / kg d'acétamipride (Shakthi *et al.*, 2015).

Une diminution significative de la réponse lymphoproliférative vis-à-vis du mitogène des lymphocytes B a indiqué l'incapacité des lymphocytes B à répondre à une stimulation qui pourrait augmenter les chances de sensibilité aux infections. L'acétamipride a également causé une réduction de 15 à 28 % de la production de nitrite, un signal important pour une réponse inflammatoire efficace des macrophages (Shakthi *et al.*, 2015).

4.6 Le système rénal

Les reins sont une paire d'organes en forme d'haricot qui se situent juste au-dessus du tour de taille, entre le péritoine et l'arrière de l'abdomen. Les deux reins se trouvent derrière le foie et les intestins dans le bas du dos. Ils sont partiellement protégés par la 11e et 12e paire de côtes (Tortora *et al.*, 2018).

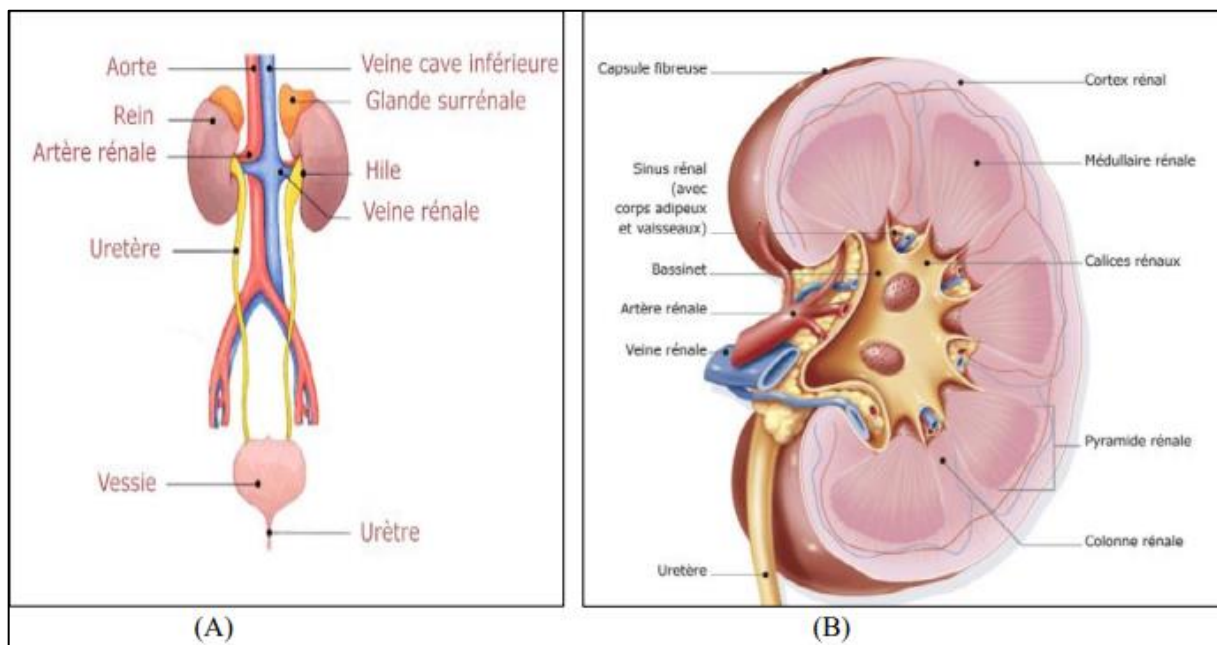


Figure 9: A) l'appareil urinaire et B) coupe sagittale du rein gauche (Cherifa, 2020).

4.6.1 Les fonctions du système rénal

Les reins sont les organes de l'appareil urinaire qui travaillent le plus. Les autres composants de l'appareil urinaire servent principalement au passage ou au stockage de l'urine. Les reins ont, entre autres, les fonctions suivantes (Tortora et al., 2018) :

- Excrétion des déchets et corps étrangers présents dans les urines.
- Régulation de différentes propriétés du sang, notamment :

- Composition ionique : en régulant les concentrations de plusieurs ions, comme celles du sodium (Na⁺), potassium (K⁺), calcium (Ca²⁺), chlorure (Cl⁻) et du phosphate (HPO₄²⁻).
- pH : en excréant les ions hydrogène (H⁺) et en conservant les ions bicarbonate (HCO₃⁻).
- Osmolarité : en régulant séparément la perte d'eau et de solutés dans les urines.
- Volume sanguin : la conservation ou l'élimination de l'eau dans les urines permettent d'augmenter ou de diminuer la tension artérielle.
 - Production d'hormones :
 - Érythropoïétine (EPO) : qui stimule la production des globules rouges (Tortora *et al.*, 2018).

4.6.2 Néphrotoxicité de néonicotinoïde

L'étude de toxicité orale de néonicotinoïde a révélé que cet insecticide présente un risque élevé chez les souris albinos au niveau des reins, il induit une congestion marquée, dégénérescence des cellules tubulaires et des cellules épithéliales, hémorragie. Il provoquant aussi une diminution du taux de filtration glomérulaire et moindre apport sanguin par entraîner une faible alimentation en nutriments entraînant la nécrose et la lyse de la cellule (Gathwan, 2016).

L'administration de néonicotinoïde type d'ACMP a entraîné une néphrotoxicité dans les tissus rénaux des rats. Même si les administrations de mélatonine et de vitamine E étaient efficaces sur la néphrotoxicité de l'ACMP séparément, la co-administration des deux était assez efficace pour prévenir la toxicité (Erdeмли *et al.*, 2020).

5. Effets néfastes de néonicotinoïde sur l'environnement

Ces dernières années, l'accent a été mis principalement sur les risques écologiques et environnementaux causés par l'utilisation des néonicotinoïdes. Les néonicotinoïdes présentent à leur tour un risque élevé pour le sol et les organismes aquatiques (Whitehorn *et al.*, 2012, Ellis *et al.*, 2017). En raison de leur longue persistance dans le sol et de leur solubilité élevée dans l'eau, ils ont tendance à passer dans les eaux souterraines, les rivières, les lacs et les mers environnants (Chrétien *et al.*, 2017).

Les néonicotinoïdes ont pour particularité d'avoir une grande solubilité dans l'eau ce qui augmente leur efficacité pour lutter contre les ravageurs car cela leur permet de se translocaliser de manière systématique dans la plante via le flux du xylème (McCornack et Ragsdale 2006).

Malheureusement, cela encourt également un risque environnemental car cette solubilité se traduit par un potentiel de lessivage important. Les néonicotinoïdes peuvent donc contaminer des surfaces non traitées, y compris lorsqu'ils sont appliqués sous forme de traitements de semences (**Krupke et al., 2012; Simon et al., 2014**).

L'insecticide de néonicotinoïde présente un risque très élevé pour les abeilles sauvages et les abeilles mellifères (**Silva et al., 2017**). L'exposition à des doses déjà faibles d'insecticides produit des effets sublétaux tels qu'une immunité réduite, une désorientation et des changements de comportement et de reproduction des abeilles (**Whitehorn et al., 2012, Sandrock et al., 2014, Williams et al., 2015, Brandt et al., 2016**).

Les néonicotinoïdes ont également des effets négatifs directs ou indirects sur les populations d'oiseaux insectivores. L'imidaclopride a une toxicité modérée à élever pour plusieurs espèces d'oiseaux, particulièrement celles de petites tailles tel le moineau domestique, *Passer domesticus* et le canari *Serinus canaria*, et une toxicité très élevée pour la perdrix grise, *Perdix* (**Gibbons et al. 2015**).

5.1 Devenir dans l'eau

Les néonicotinoïdes sont des molécules relativement petites et très solubles dans l'eau. Leur devenir dans les eaux de surface dépend de nombreux facteurs (pH et température de l'eau, présence et composition de la matière organique, incidence des rayons UV, etc.) et processus (dissolution, photodégradation, adsorption sur la matière organique, sédimentation, biodégradation, etc) (**Bonmatin et al., 2015**).

Leur persistance dans l'eau entraîne une accumulation dans les aquifères ce qui représente une source de préoccupation pour l'environnement. Étant donné leur présence fréquente dans les cours d'eau, la toxicité élevée des néonicotinoïdes pour les organismes aquatiques pose un problème environnemental majeur. En effet, l'imidaclopride a une toxicité aiguë très élevée pour plusieurs espèces d'invertébrés aquatiques (**Stoughton et al. 2008, Beketov et Liess, 2008**).

Invertébrés aquatiques

Les néonicotinoïdes peuvent induire la mortalité de nombreuses espèces d'invertébrés aquatiques à des concentrations très variables d'une espèce à l'autre et selon le stade de développement de ces organismes (larve vs juvénile vs adulte) (**Osterberg et collab., 2012**). En plus de ces impacts aigus, divers effets sublétaux ont été répertoriés chez les invertébrés aquatiques exposés à ces substances chimiques. Une diminution des taux d'alimentation a été mise en évidence chez des invertébrés exposés à différentes concentrations des néonicotinoïdes (**Kreutzweiser et collab., 2008**).

5.2 Devenir dans le sol

Les néonicotinoïdes ont la capacité de se lier aux particules du sol, ce qui réduit leur susceptibilité à être lessivés à travers le profil du sol. Il a été démontré que la capacité de sorption est positivement corrélée à la teneur en matière organique et en argile minérale. À l'inverse, les néonicotinoïdes sont plus facilement désorbés à basse température et lorsque leurs concentrations dans le sol sont faibles (**Bonmatin et al., 2014**).

D'autre part, dans les cas des traitements de semences, seule une fraction du composé néonicotinoïde (entre 1,6 et 20%) est absorbé par les plantes (**Sur et Stork 2003**) alors que la majorité de l'ingrédient actif, typiquement plus de 90%, demeure dans les sols (**Goulson, 2013**).

De plus, les néonicotinoïdes fréquemment utilisés en tant que traitement de semence possèdent un temps de demi-vie dans le sol (Voir Tableau 5) oscillant généralement entre 200 à plus de 1000 jours (28 à 1 250 jours pour l'imidaclopride, 7 à 3 001 jours pour le thiaméthoxame et 148 à 6 931 jours pour la clothianidine) Compte tenu de leur persistance dans les sols, il est attendu que les néonicotinoïdes s'accumulent dans les sols lorsqu'ils sont appliqués lors d'années successives (**Goulson, 2013**).

Tableau 5: Persistance des néonicotinoïdes dans les sols aérobiques (Goulson, 2013).

Néonicotinoïdes	Demi-vie dans le sol (conditions aérobiques)
Acétamipride	1 - 8 jours
Clothianidine	148 - 1 155 jours
Dinotéfurane	138 jours
Imidaclopride	40 - 997 jours
Thiaclopride	1 - 27 jours
Thiaméthoxame	25 - 100 jours

5.3 Devenir dans l'air

Aucun des insecticides néonicotinoïdes ne possède une pression de vapeur élevée. En général, les valeurs sont comprises entre $2,8 \times 10^{-8}$ et 0,002 mPa à 25 °C pour ces composés. Le faible potentiel de volatilisation de ces substances indique que ces pesticides ne sont présents à l'état gazeux que pendant une très courte période de temps lors des applications par pulvérisation (Bonmatin et al. 2014).

Partie pratique :
analyse des articles

1. Résultat

1.1. Effet de néonicotinoïde sur les neurones

Tableau 6: l'effet des quelques néonicotinoïde sur les neurones.

famille	Animal	Dose / voie/ Molécule	Effet	Auteur
Acétamipride	12 rats mâles Wistar blancs, pesant de 220 à 240 g et âgés de 7 semaines	la dose de 3,14 mg / kg (1/60 dose létale) par jour pendant 3 mois. Le traitement est effectué par l'administration des solutions préparées par gavage gastrique à l'aide d'une sonde attachée à une seringue.	<ul style="list-style-type: none"> • Une amélioration significative du cytochrome-c et les activités de la caspase-3 dans les lysats cérébraux de groupe traité qui est corrélé à l'induction de l'apoptose. • Evaluation des neurotransmetteurs les cellules cérébrales ont enregistré une augmentation significative du taux d'adrénaline et une diminution significative au niveau cérébral de dopamine, sérotonine et l'acétylcholine estérase dans le même groupe comparer au contrôle. • Neurocomportemental étude a montré une forte corrélation entre les déséquilibres observés dans l'homéostasie des neurotransmetteurs et la perte significative d'apprentissage, de mémorisation et le potentiel de la locomotive 	(Gasmi <i>et al.</i> , 2019).

Thiaméthoxame	Rats	50 ou 100 mg/kg de thiaméthoxame	<ul style="list-style-type: none">Il y avait une diminution significative de l'activité de l'HACU et de l'acétylcholinestérase, cela produirait une altération de la transmission cholinergique, modulant le comportement anxieux, les niveaux d'acétylcholinestérase l'HACU.	(Benzidane <i>et al.</i>, 2010)
Thiaclopride	Poule	0,1, 1, 10 et 100 ug/œuf	<ul style="list-style-type: none">Le TH à augmenté les taux de mortalité et d'anomalies et a modifié les paramètres neurochimiques des embryons exposés en fonction de la dose.Diminué le niveau cérébral des monoamines et des neurotransmetteurs d'acides aminés et diminué les activités de l'acétylcholine estérase (AchE) et de la Na⁺/K⁺-ATPase.	(Mayada <i>et al.</i>, 2022).
Imidaclopride	Rat Wistar	0,5, 2 ou 8 mg/kg/jour par voie orale pendant 3 mois	<ul style="list-style-type: none">Le traitement avec 2 et 8 mg/kg a induit une diminution de l'apprentissage chez les rats nourrissons et avec la dose de 8 mg/kg chez les rats adultes.Augmentation de l'expression du récepteur M1 à des doses de 2 et 8 mg/kg chez le rat adulte.	(kara <i>et al.</i>, 2015).

Clothianidine	Souris C57BL/6J	5 mg/kg par voie orale Dose unique	<ul style="list-style-type: none">• Diminution de l'activité locomotrice chez les souris âgées, mais pas chez les souris adultes• Des concentrations plus élevées de CLO et de ses métabolites dans le cerveau des souris âgées que chez les souris adultes	(Hirano <i>et al.</i> , 2021)
Dinotéfurane	Souris C57BL/6N	100, 500 ou 2500 mg/kg/jour par voie orale pendant 6 semaines	<ul style="list-style-type: none">• Augmentation de l'activité locomotrice de manière dose-dépendante, mais pas de modification du comportement de type anxieux.	(Yoneda <i>et al.</i> , 2018)

1.2. Effets de néonicotinoïde sur le système hépatique

Tableau 7: l'effet des quelques néonicotinoïdes sur le système hépatique.

Famille	Animal	Dose/voie	Effet	Auteur
Thiaméthoxame	Lapins mâles	250 mg de TMX Voie orale	<ul style="list-style-type: none"> • Augmentations significatives des niveaux de malondialdéhyde et des activités des enzymes antioxydantes (glutathion transférase et catalase) ainsi qu'une diminution des niveaux de glutathion. • Fait intéressant, le niveau élevé d'antigène carcinoembryonnaire et l'apparition d'hépatocytes ressemblant à du verre dépoli suggèrent que le TMX a exercé un effet pro-cancérigène. • Le TMX exerce des effets potentiellement hépatotoxiques et pro-cancérigènes sur les lapins en modulant le statut oxydatif/antioxydant et la production de cytokines pro-inflammatoires, en inhibant l'apoptose et en activant les voies de survie cellulaire. 	(Khafaga, Mohamed 2018)

Acétamipride	souris mâles (25-30 g).	(30 mg par kg /souris par jour pendant 35 jrs. Gavage oral	<ul style="list-style-type: none"> • Augmenté l'activité de l'alanine transaminase (ALT), de l'aspartate aminotransférase (AST) et de la phosphatase alcaline (ALP). • Diminué l'activité de la protéine totale (TP) et de l'albumine. 	(Yi-wang <i>et al.</i>, 2012).
Imidaclopride	Rat wister	10 mg d'imidaclopride	<ul style="list-style-type: none"> • Augmentations significatives des concentrations d'oxyde nitrique dans les échantillons de cerveau, de foie et de plasma. • Les analyses transcriptionnelles quantitatives de l'ARNm ont démontré que la production élevée de NO par l'imidaclopride en raison de l'induction de l'iNOS dans le foie • Les activités des enzymes génératrices d'oxydante xanthine oxydase et myéloperoxydase dans les deux tissus étaient élevées et une peroxydation lipidique significative dans le foie et le plasma a été observée. 	(Vesile et Suat 2008)

Thiaclopride	Rats femelles Wistar.	350 mg/kg pc/jour	<ul style="list-style-type: none">• Des augmentations du poids du foie ont été observées et l'examen histopathologique a révélé une hypertrophie hépatocellulaire centrolobulaire et une dégénérescence du cytoplasme pour toutes les conditions de traitement. Aucune accumulation de triglycérides hépatiques n'a été signalée.• L'analyse des résidus de tissus a montré des résidus de pesticides altérés dans le foie et les reins lorsqu'ils étaient mélangés par rapport aux niveaux de résidus de pesticides pour le traitement composé unique, indiquant de possibles interactions toxicocinétiques.	(Julia et al., 2020)
Nitenpyram	Poissons zèbres	(0,6, 1,2, 2,5 et 5,0 mg L ⁻¹) pendant 28 jours,	<ul style="list-style-type: none">• Les activités du superoxyde dismutase (SOD) et de la catalase (CAT) ont été considérablement inhibées à la plupart des temps d'exposition par rapport au groupe témoin, à l'exception de la SOD à faible concentration.• Cette différence est due à l'excès d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) produites et à l'augmentation de la teneur en malondialdéhyde (MDA) dans le foie des poissons zèbres.	(Saihong et al., 2015)

- L'activité de la glutathion S-transférase (GST) a augmenté dans les groupes de traitement à une concentration plus élevée par rapport au groupe témoin.
 - Nous avons constaté que l'exposition au nitenpyram pouvait affecter les enzymes antioxydantes et les dommages à l'ADN dans les foies de poisson zèbre exposés. De plus, les changements dans les activités enzymatiques antioxydantes pourraient être une réponse adaptative protégeant contre la toxicité induite par le nitenpyram
-

1.3. Effet de néonicotinoïde sur la reproduction

Tableau 8: l'effet des quelques néonicotinoïdes sur la reproduction.

Famille	Animal	Dose/Voie	Effet	Auteur
Acétamipride	32 rats Wistar mâles adultes.	27 mg / kg / jour pendant 45 jours. gavage oral	<ul style="list-style-type: none"> • Diminution du poids absolu des organes reproducteurs (testicules, épидидyme et vésicules séminales) affecte nettement les caractéristiques du sperme à travers une réduction du nombre de spermatides testiculaires, du nombre de spermatozoïdes épидидymaires, de la motilité et de la viabilité et une augmentation de la morphologie anormale des spermatozoïdes. • Diminution du taux de testostérone plasmatique. 	(Mosbah <i>et al.</i> , 2018)
Thiaméthoxame	Abeilles mellifères	4,28 ng. 8,56ng par Voie orale.	<ul style="list-style-type: none"> • Les résultats montrent également une diminution du nombre de spermatozoïdes dans les spermathèques de la reine des abeilles qui ont reçu la double dose de thiaméthoxame. 	(Akyol <i>et al.</i> , 2008)

Imidaclopride	Rats mâles adultes	0.5 (IMI-0.5), 2 (IMI-2) 8 mg IMI/kg par voie oral	<ul style="list-style-type: none"> • La détérioration de la motilité des spermatozoïdes dans le groupe IMI-8 et la concentration épидидimale des spermatozoïdes dans les groupes IMI-2 et IMI-8 et l'anomalie de la morphologie des spermatozoïdes dans l'IMI-8 étaient significatives. • Les niveaux de testostérone (T) et de GSH ont diminué de manière significative dans le groupe IMI-8 par rapport au groupe témoin. • Augmenté de manière significative que dans les cellules germinales des tubules séminifères du groupe IMI-8 par rapport au groupe témoin. 	(Ramazan et al., 2011).
Clothianidine	Cailles	0, 0,02, 1 ou 50 mg de CTD/kg de poids corporel. Voie oral	<ul style="list-style-type: none"> • La CTD affectait la reproduction de la caille mâle par la fragmentation des cellules germinales et l'inhibition ou le retard du développement embryonnaire. • Il n'y avait pas de différences significatives dans le poids des œufs et les 	(Tokumoto et al., 2013)

taux de fécondation entre les groupes, mais certains œufs des groupes CTD1 et CTD50 ne se sont pas développés et la longueur embryonnaire a diminué en fonction de la dose.

- La vacuolisation et le nombre de cellules germinales ayant un ADN fragmenté dans les tubules séminifères, ainsi que le nombre et la taille des vacuoles dans les hépatocytes ont augmenté en fonction de la dose.
-

1.4 Effets de néonicotinoïde sur le système immunitaire

Tableau 9: l'effet des quelques néonicotinoïdes sur le système immunitaire.

Famille	Animal	Dose/Voie	Effet	Auteur
Acétamipride	72 rats femelles Wistar en quatre groupes (18 chacun)	Trois concentrations différentes (25, 100 et 200 mg / kg de poids corporel) Par voie orale	<ul style="list-style-type: none"> Diminution des valeurs moyennes du nombre total de leucocytes et le nombre relatif de lymphocytes chez le rat. La globuline était également diminuée de manière significative chez les rats traités à l'acétamipride par rapport au contrôle. Examen histopathologique de la rate a révélé une déplétion des lymphocytes de Corpuscules de Malpighi dans tous les groupes traités dans une dose de manière dépendante. Il y a eu une diminution significative du poids de la rate chez les rats traités avec de dose 200 mg / kg. 	(Mondal <i>et al.</i> , 2009).

Thiaméthoxame	Poussins de chair	50, 100, 200 et 400 mg/kg pc/jour	<ul style="list-style-type: none"> • Les paramètres immunologiques, y compris la réponse aux globules rouges de mouton, les réponses à la tuberculine aviaire et le test de clairance du carbone ont été consultés. • Il a été observé que la réponse aux globules rouges de mouton, y compris les IgM et IgG, la tuberculine aviaire et les réponses phagocytaires sont affectées de manière dose-dépendante avec la toxicité du TMX. • Par conséquent, il a été conclu à partir des résultats que le TMX est responsable de l'immunosuppression chez les poulets de chair, même à différentes doses sublétales. 	(Benzidane <i>et al.</i>, 2010).
Imidaclopride	Poussins mâles WLH	1 ml/kg) (1,25 mg/kg) (1,67 mg/kg), (0,5 (2,5 mg/kg). /kg), (2,5(mg/kg) Voie oral	<ul style="list-style-type: none"> • Il y avait une diminution significative du nombre total de leucocytes après 28 jours d'exposition chez les oiseaux. • Après 28 jours, Il y avait une diminution significative du poids du foie: corps. rapport des oiseaux et diminution du rapport thymus/poids corporel des oiseaux dans tous les groupes de traitement. 	(Balani <i>et al.</i>, 2008).

- Bien qu'aucun effet significatif n'ait été observé dans la bourse : le poids corporel. ratio et rate: poids corporel. proportion d'oiseaux.
 - L'immunité à médiation cellulaire telle que testée par le test au colorant n'a révélé aucune différence significative. Sur le plan histopathologique, la bourse et la rate ont montré une légère déplétion des lymphocytes.
-

1.5 Effet de néonicotinoïde sur les reins

Tableau 10: L'effet des quelques néonicotinoïdes sur le système rénal.

Famille	Animal	Dose	Effet	Auteur
Acétamipride	Balb-c souris	25 mg / kg / jour dans 0,5 ml d'eau distillée Pendant 21 jours. Gavage gastrique	<ul style="list-style-type: none"> • Des lésions épithéliales légères à modérées étaient fréquentes dans les tubules distaux de coupes rénales. • Infiltration de cellules inflammatoires ont été observés dans le parenchyme rénal. • Un effondrement capillaire important était présent dans les glomérules. • Une congestion importante a été observée dans structures vasculaires péri-tubulaires. • Une augmentation de taux de créatinine. 	(Erdemli <i>et al.</i>,2020)
Imidaclopride	Rats Wistar	80 mg/kg poids corporel)	<ul style="list-style-type: none"> • Une augmentation significative de la créatinine sérique et une diminution de la concentration de GSH dans les reins ont été observées 	(Soujanya, 2013).

Thiamethoxam	Poissons d'eau douce laboe rohita	(0, 0.5, 1, 1.5, 2 mg/l)	<ul style="list-style-type: none">• Augmentation significative des concentrations d'urée et de créatinine chez les poissons traités au thiaméthoxame par rapport aux poissons témoins non traités.• Les concentrations des tests de la fonction hépatique (aspartate aminotransférase, aspartate aminotransférase et phosphatase alcaline), des tests de la fonction cardiaque (cholestérol, triglycérides) et du produit de peroxydation lipidique (concentrations de malondialdéhyde) ont augmenté de manière significative, tandis que les protéines sériques totales et la globuline ont été significativement diminuées chez les poissons exposés au thiaméthoxame.• La teneur en ADN sanguin a considérablement augmenté chez les poissons traités au thiaméthoxame. Au niveau histopathologique, une infiltration grasseuse, une congestion, une perturbation et des dégénérescences des voies biliaires, des sinusoides anormaux, une fragmentation nucléaire.	(Hussain <i>et al.</i> , 2020)
---------------------	-----------------------------------	--------------------------	--	--------------------------------

2. Discussion

2.1 Néonicotinoïde et neurones

Les six études traitées concernant l'effet de quelques familles de néonicotinoïdes sur le neurones où était l'effet de L'acétamipride dans Une amélioration significative du cytochrome-c et les activités de la caspase-3 dans les lysats cérébraux de groupe traité qui est corrélé à l'induction de l'apoptose et Neurocomportemental étude a montré une forte corrélation entre les déséquilibres observés dans l'homéostasie des neurotransmetteurs et la perte significative d'apprentissage, de mémorisation et le potentiel de la locomotive (**Gasmi, 2018**).

Ensuite, l'étude des effets de thiaméthoxame sur les neurones avait une diminution significative de l'activité de l'HACU et de l'acétylcholinestérase, cela produirait une altération de la transmission cholinergique, modulant le comportement anxieux, les niveaux d'acétylcholinestérase l'HACU (Benzidane *et al.*, 2010).

Les expériences de **Mayada et al** ont montré que Thiaclopride Conduit à Diminué le niveau cérébral des monoamines et des neurotransmetteurs d'acides aminés et diminué les activités de l'acétylcholine estérase (AChE) et de la Na⁺/ K⁺-ATPase (**Mayada et al., 2022**).

Autre étude a été réalisée sur les rats wistar ont enregistré que imidaclopride affectent a été réalisées ont de montré une augmentation de l'expression du récepteur M1 à des doses de 2 et 8 mg/kg chez le rat adulte (kara *et al.*, 2015). Les résultats étaient clothianidine est la vacuolisation et le nombre de cellules germinales ayant un ADN fragmenté dans les tubules séminifères, ainsi que le nombre et la taille des vacuoles dans les hépatocytes ont augmenté en fonction de la dose (Tokumoto *et al.*, 2013).

2.2 Néonicotinoïde et système hépatique

Les résultats de l'étude des cinq familles ont démontré l'effet des néonicotinoïdes sur le système hépatique où les résultats ont été affichés (**Yi-wang et al.,2012**). L'acétamipride a augmenté l'activité de l'alanine transaminase (ALT), de l'aspartate aminotransférase (AST) et de la phosphatase alcaline (ALP). Il a diminué l'activité de la protéine totale (TP) et de l'albumine (ALB). et augmentations significatives des niveaux de malondialdéhyde et des activités des enzymes antioxydants (glutathion transférase et catalase) ainsi qu'une diminution des niveaux de glutathion, l'apparition d'hépatocytes ressemblant à du verre dépoli suggèrent que le TMX exerce des effets potentiellement hépatotoxiques et pro-cancérigènes (**Khafaga, Mohamed 2018**)

L'exposition à l'imidaclopride a entraîné des augmentations significatives des concentrations d'oxyde nitrique dans les échantillons de cerveau, de foie et de plasma et les activités des enzymes génératrices d'oxydants xanthine oxydase et myéloperoxydase dans les deux tissus étaient élevées et une peroxydation lipidique significative dans le foie et le plasma a été observée (**Vesile et Suat 2008**).

Les résultats ont montré une hypertrophie hépatocellulaire centrolobulaire et une dégénérescence du cytoplasme pour toutes les conditions de traitement. Aucune accumulation de triglycérides hépatiques n'a été signalée (**Julia et al., 2020**).

L'activité de la glutathion S-transférase (GST) a augmenté dans les groupes de traitement à une concentration plus élevée par rapport au groupe témoin. Nous avons constaté que l'exposition au nitenpyram pouvait affecter les enzymes antioxydantes et les dommages à l'ADN dans les foies de poisson zèbre exposés (**Saihong et al., 2015**).

2.3 Néonicotinoïde et système reproducteur

Les quatre études ont démontré les effets indésirables de différents types de néonicotinoïdes sur le système reproducteur. Chez les souris traitées à l'ACMP, les caractéristiques des spermatozoïdes étaient significativement affectées par une diminution du nombre, de la motilité et de la vitalité, une augmentation de la morphologie anormale des spermatozoïdes et une diminution des taux plasmatiques de testostérone (**Masbah et al., 2018**).

L'étude d'**Akyol et al** sur les abeilles thiaméthoxam par voie orale a également montré une diminution du nombre de spermatozoïdes dans le sperme d'une reine des abeilles lorsqu'une double dose de thiaméthoxam a été prise (**Akyol et al., 2008**). L'étude sur l'imidaclopride a montré que la détérioration de la motilité des spermatozoïdes dans le groupe IMI-8, la concentration de spermatozoïdes B dans les groupes IMI-2 et IMI-8 et la morphologie anormale des spermatozoïdes dans le groupe IMI-8 étaient significatives. Les taux de testostérone (T) et de GSH étaient significativement diminués dans le groupe IMI-8 par rapport au groupe témoin. Au cours du traitement par IMI, l'indice d'apoptose n'a été significativement augmenté que dans les cellules germinales des tubules séminifères du groupe IMI-8 par rapport au groupe témoin (**Ramadan et al., 2011**).

Les recherches pratiquées par **Tokumoto et al** en **2013** ont montré que la molécule de clothianidine affectait la reproduction de la caille mâle par la fragmentation des cellules germinales et l'inhibition ou le retard du développement embryonnaire, Il n'y avait pas de

différences significatives dans le poids des œufs et les taux de fécondation entre les groupes, mais certains œufs des groupes CTD1 et CTD50 ne se sont pas développés et la longueur embryonnaire a diminué en fonction de la dose. La vacuolisation et le nombre de cellules germinales ayant un ADN fragmenté dans les tubules séminifères, ainsi que le nombre et la taille des vacuoles dans les hépatocytes ont augmenté en fonction de la dose (**Tokumoto et al., 2013**).

2.4 Néonicotinoïde et système immunitaire

Les résultats de ces études une diminution des valeurs moyennes du nombre total de leucocytes et le nombre relatif de lymphocytes chez le rat et la globuline était également diminuée de manière significative chez les rats traités à l'acétamipride par rapport au contrôle. Examen histopathologie de la rate a révélé une déplétion des lymphocytes de Corpuscules de Malpighi dans tous les groupes traités dans une dose de manière dépendante (**Mondal et al., 2014**).

Les résultats de l'essai concernant l'imidaclopride étaient diminution significative du nombre total de leucocytes après 28 jours d'exposition chez les oiseaux. Il n'y avait aucun effet significatif sur les titres d'anticorps sériques contre la ND par rapport aux témoins. Après 28 jours, Il y avait une diminution significative du poids du foie (**Balani et al., 2008**).

Pour le thiaméthoxame, les résultats étaient les suivants Les paramètres immunologiques, y compris la réponse aux globules rouges de mouton (SRBC), les réponses à la tuberculine aviaire et le test de clairance du carbone ont été consultés. Il a été observé que la réponse aux SRBC, Il y comprit les IgM et IgG, la tuberculine aviaire et les réponses phagocytaires sont affectées de manière dose-dépendante avec la toxicité du TMX. Par conséquent, il a été conclu à partir des résultats que le TMX est responsable de l'immunosuppression chez les poulets de chair, même à différentes doses sublétales (**Benzidane et al., 2010**).

2.5 Néonicotinoïde et système rénal

Des études des effets indésirables des néonicotinoïdes sur le système rénal ont démontré l'effet de l'acétamipride sur les reins selon **Erdemli et al., en 2020** sur une souris Balb-c où une infiltration de cellules inflammatoires a été observée dans le parenchyme rénal. perte de cheveux sévère, Ils sont présents dans les glomérules. Une congestion importante des vaisseaux sanguins entourant le tube a été observée avec Augmentation des niveaux de créatinine (**Erdemily et al., 2020**).

Pour la molécule de thiamethoxam les résultats ont montré une augmentation significative des concentrations d'urée et de créatinine chez les poissons traités au thiaméthoxame par rapport aux poissons témoins non traités avec les concentrations des tests de la fonction hépatique (aspartate aminotransférase, aspartate aminotransférase et phosphatase alcaline), des tests de la fonction cardiaque (cholestérol, triglycérides) et du produit de peroxydation lipidique (concentrations de malondialdéhyde) ont augmenté de manière significative, tandis que les protéines sériques totales et la globuline ont été significativement diminuées chez les poissons exposés au thiaméthoxame et la teneur en ADN sanguin a considérablement augmenté chez les poissons traités au thiaméthoxame. Au niveau histopathologique, une infiltration graisseuse, une congestion, une perturbation et des dégénérescences des voies biliaires, des sinusoides anormaux, une fragmentation nucléaire, une condensation et des noyaux excentriques ont été observés dans le foie des poissons traités au thiaméthoxame. L'observation histologique des reins des poissons traités a montré un œdème, une dégénérescence des tubules rénaux, une congestion, une nécrose des cellules tubulaires rénales, une dégénérescence glomérulaire et un détachement de l'épithélium tubulaire. Les dommages à l'ADN par le test des comètes ont été significativement augmentés dans les hépatocytes, les reins et les cellules sanguines (**Riaz *et al.*, 2020**).

Les résultats de imidaclopride chez les rats Wistar une augmentation significative de la créatinine sérique et une diminution de la concentration de GSH dans les reins ont été observées (**Soujanya, 2013**).

Conclusion

L'exposition aux pesticides et autres polluants a ravivé la préoccupation des toxines environnementales avec les problèmes de santé associés aux pesticides, et leur potentiel de toxicité importante qui peut éventuellement conduire à un certain nombre maladies.

Ce travail reste une étape préliminaire, nous incitons donc d'approfondir cette recherche par des tests expérimentaux et nous orientons sur les perspectives suivantes :

- L'exploration de l'effet cancérigène de ce composé sur d'autres organe comme les ovaires ou encore le cancer du sang (leucémie).
- L'exploration de pouvoir pesticide de ces composés sur d'autres biomarqueurs de détoxification. La réalisation des études plus approfondies sur la génotoxicité pour la recherche d'un dommage de l'ADN ou des études de biologie moléculaire permettant de savoir si une atteinte de l'ADN serait déclenchée.
- Étudier le potentiel de détoxification des pesticides par certaines plantes médicinales et tester leurs propriétés phytothérapeutiques sur un modèle de laboratoire.

Références
Bibliographique

Références Bibliographique

- ✓ Ahmed Mai, Vogel CF, et Matsumura F. Unique biochemical and molecular biological mechanism of synergistic actions of formamidine compounds on selected pyrethroid and neonicotinoid insecticides on the fourth instar larvae of *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae). *Pesticide biochemistry and physiology*. 2015; 120 : 57-63.
- ✓ Aïna MP, Agbohessi P, Toko II, et Scippo ML. Effets toxicologiques et méthodes d'analyse de la lambda-cyhalothrine et de l'acétamipride utilisés dans la protection phytosanitaire du cotonnier au Bénin. *International Journal of Biological and Chemical Sciences*. 2015; 9(4): 2184-2199.
- ✓ Anderson, J.C., C. Dubetz et V.P. Palace (2015). "Neonicotinoids in the Canadian aquatic environment: A literature review on current use products with a focus on fate, exposure, and biological effects". *Science of the Total Environment* 505: 409-422.
- ✓ Antonio-Arreola GE, López-Bello R, Romero-Moreno DK, et Sánchez D. Laboratory and field evaluation of the effects of the neonicotinoid imidacloprid on the oviposition response of *Aedes (Stegomyia) aegypti* Linnaeus (Diptera: Culicidae). *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*. 2011; 106(8): 997-1001.
- ✓ Armbrust, K. et Peeler, H., 2002. Effects of formulation on the run-off of imidacloprid from turf. *Pest Manag Sci*. 58, Pages 702-706.
- ✓ Ayad-Mokhtari N, 2012, identification des pesticides dans l'agriculture et les problèmes d'environnement liés, mémoire de magister, Université d'oran, p 8.
- ✓ Baldi, I., Mohamed Brahim, B., Brochard, P., Dartigues, J. F. & Salamon, R. (1998). Effets retardés des pesticides sur la santé: état des connaissances épidémiologiques. Elsevier, Issy les Moulineaux, France. Vol. 46, No 2, PP. 134-142.
- ✓ Barbee, G. C., & Stout, M. J. (2009). Comparative acute toxicity of neonicotinoid and pyrethroid insecticides to non-target crayfish (*Procambarus clarkii*) associated with rice-crayfish crop rotations. *Pest Management Science: formerly Pesticide Science*, 65(11), 1250-1256.
- ✓ Bazzi LH. 2010. Etude de la persistance de quelques pesticides dans la culture du haricot vert dans la région de Souss Massa, Thèse de doctorat en science, Spécialité environnement, Université Ibn Zohr, Ecole nationale des sciences appliquées, Agadir, p139.
- ✓ Beketov, M.A. et M. Liess (2008a). Acute and delayed effects of the neonicotinoid insecticide thiacloprid on seven freshwater arthropods. *Environ Toxicol Chem* 27(2): 461-470.

Références Bibliographique

- ✓ Benziane C., 2012. Effet toxique des résidus des pesticides utilisés Sur la flore de la région de Sétif. These présenté pour l'obtenir diplôme de doctorat. pp : 83
- ✓ Bhardwaj S, Srivastava MK, Kapoor U, et Srivastava LP. A 90 days oral toxicity of imidacloprid in female rats: morphological, biochemical and histopathological evaluations. Food and chemical toxicology . 2010; 48(5): 1185-1190.
- ✓ Blondeau, A. (2016). Implication de la Voie de Signalisation DLK Dans la Réponse Des Neurones À la Dépolymérisation Des Microtubules, Un Signal de Dégénérescence (Doctoral dissertation, Université de Sherbrooke)
- ✓ Bodereau, B. (2011). Récepteurs nicotiniques neuronaux d'insectes et insecticides: caractérisation de facteurs cellulaires impliqués dans la modulation de l'efficacité des néonicotinoïdes (Doctoral dissertation, Université d'Angers. P196
- ✓ Bonmatin, J.-M., C. Giorio, V. Girolami, D. Goulson, D. P. Kreutzweiser, C. Krupke, M. Liess, E. Long, M. Marzaro, E. A. D. Mitchell, D. A. Noome, N. Simon-Delso & A. Tapparo, 2014. Environmental fate and exposure; neonicotinoids and fipronil. Environmental Science and Pollution Research. DOI: 10.1007/s11356-014-3332-7.
- ✓ Bonmatin, J.M., C. Giorio, V. Girolami, D. Goulson, D.P. Kreutzweiser, C. Krupke, M. Liess, E. Long, M. Marzaro, E.A.D. Mitchell, D.A. Noome, N. Simon-Delson et A. Tapparo (2015).
- ✓ Bonmatin, J.M., C. Giorio, V. Girolami, D. Goulson, D.P. Kreutzweiser, C. Krupke, M. Liess, E. Long, M. Marzaro, E.A.D. Mitchell, D.A. Noome, N. Simon-Delson et A. Tapparo (2015). Environmental fate and exposure; neonicotinoids and fipronil. Environmental Science and Pollution Research 22: 35-67.
- ✓ Boukrou Lydia, ChaboubTinhinane. 2018. Etude préliminaire portant sur l'adsorption de deuxpesticides (abamectine et deltaméthrine) sur quelquesbiomassesbactériennes sèches, Mémoire de Master.UNIVERSITE MOULOUDE MAMMERI DE TIZI-OUZOU,Spécialité ,Biotechnologiemicrobienne ,P4-5.
- ✓ Brtles., 1988. Guide des plantes du bassin méditerranéen Ed française p :252.
- ✓ Buckingham SD, Lapied B, Le-Corronc H, Grolleau F. and Sattelle DB. Imidaclopride actions on insect neuronal acetylcholine receptors . J. Exp. Biol, 1997; 200: 2685-2692.
- ✓ Buckley NA., Eddleston M., Li Y., Bevan M., Robertson J., Oximes. 2011. « For acute organophosphate pesticide poisoning». Cochrane SystRev.
- ✓ Carbo, L, E.F.G.C. Dores et M.L. Ribeiro (2008). Determination of pesticides multiresidues in shallow groundwater in a cotton-growing region of Mato Grosso, Brazil. J Braz Chem Soc :1111--1117

Références Bibliographique

- ✓ Casida JE, Durkin KA (2013) Insecticides neuroactifs : cibles, sélectivité, résistance et effets secondaires. *Annu Rev Entomol* 58: 99-117.
- ✓ Chagnon, M., Kreuzweiser, D., Mitchell, E. A., Morrissey, C. A., Noome, D. A., & Van der Sluijs, J. P. (2015). Risks of large-scale use of systemic insecticides to ecosystem functioning and services. *Environmental Science and Pollution Research*, 22(1), 119-134.
- ✓ Chang HY, Daugherty L, Mitchell A (2013) Bee peur, abeille très peur - néonicotinoïdes et la famille nAChRs. *InterPro Protein Focus* 25 septembre : 1–8.
- ✓ Chen M, Tao L, McLean J, Lu C (2014) Quantitative analysis of neonicotinoid insecticide residues in foods: implication for dietary exposures. *Journal Agric Food Chem* 62(26): 82-90 p
- ✓ Christen, V.; Rusconi, M.; Crettaz, P.; Fent, K. Developmental neurotoxicity of different pesticides in PC-12 cells In Vitro. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2017, 325, 25–36. [Google Scholar] [CrossRef]
- ✓ Christen, V.; Rusconi, M.; Crettaz, P.; Fent, K. Developmental neurotoxicity of different pesticides in PC-12 cells In Vitro. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2017, 325, 25-36.
- ✓ Costa L.G., Aschner., M., Vitalone., A., Syversen., T., and Soldin., O. P., 2004. «Developmental neuropathology of environmental agents». *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 44: 87-110.
- ✓ David D, George IA, Peter JV. Toxicology of the newer neonicotinoid insecticides: imidacloprid poisoning in a human. *Clin Toxicol* 2007;45:485–6.
- ✓ EFSA (European Food Security Authority), Reasoned opinion on themodification of the existing MRL for acetamiprid in bananas. *EFSA Journal.* 2014; 12(9): 3824.
- ✓ Ehrmann D.A., (2012). Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 352: 1223.
- ✓ El habib El., (2013). Processus physico-chimique d'élimination des pesticides dans l'environnement: cas de l'Imazéthapyrm thèse de doctorat., université Mohammed V-AGDAL Rabat., pp 109.
- ✓ Environmental fate and exposure; neonicotinoids and fipronil. *Environmental Science and Pollution Research* 22: 35-67.
- ✓ Fillatre Y. 2011. Produits phytosanitaires, Développement d'une méthode d'analyse multi résidus dans les huiles essentielles par couplage de la chromatographie liquide avec la spectrométrie de masse en mode tandem. Thèse de doctorat, spécialité chimie analytique, Université ANGERS, p267.

Références Bibliographique

- ✓ Fillatre Y. 2011. Produits phytosanitaires, Développement d'une méthode d'analyse multi résidus dans les huiles essentielles par couplage de la chromatographie liquide avec la spectrométrie de masse en mode tandem. Thèse de doctorat, spécialité chimie analytique, Université ANGERS, p267.
- ✓ Gasmi Salim, Neurotoxicité de deux pesticides (Acetamipride et Deltaméthrine) et la prévention de cette toxicité par la quercétine chez le rat, 2018, Thèse Doctorat, Université de Tébessa. 217p.
- ✓ Gasmi, S., Chafaa, S., Lakroun, Z., Rouabhi, R., Touahria, C., Kebieche, M., & Soulimani, R. (2019). Neuronal apoptosis and imbalance of neurotransmitters induced by acetamiprid in rats. *Toxicology and Environmental Health Sciences*, 11(4), 305-311.
- ✓ Gasmi, S., 2018. Neurotoxicité de deux pesticides (Acetamipride et Deltaméthrine) et la prévention de cette toxicité par la quercétine chez le rat, thèse Doctorat, Université de Tébessa, pp.217.
- ✓ Goulson D (2013) REVIEW: An overview of the environmental risks posed by neonicotinoid insecticides. *J Appl Ecol* 50: 977–987. doi : 10.1111/1365-2664.12111.
- ✓ Greatti, M., Sabatini, A.G., Barbattini, R., Rossi, S., Stravisi, A., 2003. Risk of environmental contamination by the active ingredient imidacloprid used for corn seed dressing. Preliminary results. *Bull Insectol* 56:69–72.
- ✓ Hampel, H.; Mesulam, M.M.; Cuello, A.C.; Farlow, M.R.; Giacobini, E.; Grossberg, G.T.; Khachaturian, A.S.; Vergallo, A.; Cavado, E.; Snyder, P.J.; et al. The cholinergic system in the pathophysiology and treatment of Alzheimer's disease. *Brain* 2018, 141, 1917–1933. [Google Scholar] [CrossRef]
- ✓ Hataba, A. A., Keshta, A. T., Mead, H., & El-Shafey, N. (2014). Hematological, Biochemical and Histological alterations induced by oral administration of Thiamethoxam and Acetamiprid in male rats. *Biochemistry Letters*, 10(1), 113-125.
- ✓ He Y, Zaho J, Zheng Y, Deesneux, We K . Lethal effect of imidacloprid on the coccinellid predator *Serangium japonicum* and sublethal effects on predator voracity and on functional response to the whitefly *tabaci* . *Ecotox.*2012; 21(5): 1291-1300.
- ✓ Houchat, J.N.; Cartereau, A.; Le Mauff, A.; Taillebois, E.; Thany, S.H. An overview on the effect of neonicotinoid insecticides on mammalian cholinergic functions through the activation of neuronal nicotinic acetylcholine receptors. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2020, 17, 3222. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
- ✓ Jeschke P, Nauen R, Schindler M, Elbert A. Overview of the status and global strategy for neonicotinoids. *J Agric Food Chem* 2011;59:2897–908.

Références Bibliographique

- ✓ Jeschke PR, Nauenet, Beck ME. Nicotinic acetylcholine receptor agonists: à milestone for modern crop protection. *Angewandte Reviews*.2013; 52: 9464–9485.
- ✓ Jeschke, P., Nauen R., Schindler, M., Elbert, A., 2011. Overview of the status and global strategy for neonicotinoids. *J Agric Food Chem*, 59 (2011), pp. 2897–2908.
- ✓ Jeschke, P., Nauen, R., Schindler, M., & Elbert, A. (2011). Overview of the status and global strategy for neonicotinoids. *Journal of agricultural and foodchemistry*, 59(7), 2897-2908.
- ✓ Jeschke, P., R. Nauen et M.E. Beck (2013). “Nicotinic acetylcholine recpetor agonists: à milestone for modern crop protection”. *Angewandte Chemie International Edition* 52: 9464-9485.
- ✓ JESSE UNEKE C. 2007. *Integrated Pest Management for Developing Countries: A SystemicOverview*. Ed. Nova Publishers, New York. 203p.
- ✓ Kagawa, N.; Nagao, T. Neurodevelopmental toxicity in the mouse neocortex following prenatal exposure to acetamiprid. *J. Appl. Toxicol.* 2018, 38, 1521–1528. [Google Scholar] [CrossRef]
- ✓ Kamina, P. (2013). *Anatomie clinique tome 5: Neuro-anatomie*. Maloine dit, Paris.
- ✓ Kapoor, U.; Srivastava, M.K.; Trivedi, P.; Garg, V.; Srivastava, L.P. Disposition and acute toxicity of imidacloprid in female rats after single exposure. *Food Chem. Toxicol.* 2014, 68, 190–195. [Google Scholar] [CrossRef]
- ✓ Kara, M.; Yumrutas, O.; Demir, C.F.; Ozdemir, H.H.; Bozgeyik, I.; Coskun, S.; Eraslan, E.; Bal, R. Insecticide imidacloprid influences cognitive functions and alters learning performance and related gene expression in a rat model. *Int. J. Exp. Pathol.* 2015, 96, 332–337. [Google Scholar] [CrossRef]
- ✓ Katić, A.; Kašuba, V.; Kopjar, N.; Lovaković, B.T.; Marjanović Čermak, A.M.; Mendaš, G.; Micek, V.; Milić, M.; Pavičić, I.; Pizent, A.; et al. Effects of low-level imidacloprid oral exposure on cholinesterase activity, oxidative stress responses, and primary DNA damage in the blood and brain of male Wistar rats. *Chem. Biol. Interact.* 2021, 338, 109287. [Google Scholar] [CrossRef]
- ✓ Kimura-Kuroda, J.; Nishito, Y.; Yanagisawa, H.; Kuroda, Y.; Komuta, Y.; Kawano, H.; Hayashi, M. Neonicotinoid insecticides alter the gene expression profile of neuron-enriched cultures from neonatal rat cerebellum. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2016, 13, 987. [Google Scholar] [CrossRef]

Références Bibliographique

- ✓ Kreutzweiser, D.P., K.P. Good, D.T. Chartrand, T.A. Scarr et D.G. Thompson (2008). Are leaves that fall from imidacloprid-treated maple trees to control Asian longhorned beetles toxic to non-target decomposer organisms? *J Environ Qual* 37(2): 639-646.
- ✓ Lakhdari, N. (2013). Programmation néonatale de l'infertilité mâle: rôle de la dérégulation de l'expression des microARNs dans l'apoptose des cellules germinales (Doctoral dissertation, Université Paris Sud-Paris XI), pp 305.
- ✓ LE CLECH, 1998- Environnement et agriculture, Ed. Synthèse Agricole, France, 2ème édition, 334p.
- ✓ Lejeune, J. (2011). Caractéristiques médico-légales de l'examen gynécologique normal comparé à celui de victimes d'agression sexuelle (Doctoral dissertation, UHP-Université Henri Poincaré) pp 224.
- ✓ Liu, W., W. Zheng et J. Gan (2002). Competitive sorption between imidacloprid and imidaclopridurea on soil clay minerals and humic acids. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 50: 6823-6827.
- ✓ Mairif S., contribution à l'étude de l'effet toxique des pesticides à usage domestique utilisé en Algérie., 2015. thèse de doctorat. université 8 mai 1945 Guelma.,154p.
- ✓ Matsuda K, Buckingham DS, Kleier JJ, Rauh M, Grausoet, SattelleDB. Neonicotinoids: insecticides acting on insect nicotinic acetylcholine receptors. *Trends in pharmacological sciences*. 2001; 22: 573–580.
- ✓ Maurer, S.V.; Williams, C.L. The cholinergic system modulates memory and hippocampal plasticity via its interactions with non-neuronal cells. *Front. Immunol.* 2017, 8, 1489. [Google Scholar] [CrossRef].
- ✓ Mohamed, A., Samira, B., Nefissa, B. N., &Abla, B. (2020). République Algérienne Démocratique et Populaire Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique (Doctoral dissertation, Université de Mostaganem).
- ✓ Mondal, S., Ghosh, R. C., Mate, M. S., &Karmakar, D. B. (2009, December). Effects of acetamiprid on immune system in female Wistar rats. In *Proceedings of the Zoological Society* (Vol. 62, No. 2, pp. 109-117). Springer-Verlag
- ✓ Morrissey, C., Mineau, P., Devries, J., Sanchez-Bayo, F., Liess, M., Cavallaro, M., Liber, K., 2015. Neonicotinoid contamination of global surface waters and associated risk to aquatic invertebrates: A review, *Environment International*, Volume 74, January 2015, Pages 291-303, ISSN 0160-4120.

Références Bibliographique

- ✓ Moulin, C. (2006). Contribution à l'étude et à la réalisation d'un système électronique de mesure et excitation de tissu nerveux à matrices de microélectrodes. Thèse de doctorat.
- ✓ Nabiuni M, Parivar K, Noorinejad R, Falahati Z, Khalili F, et Karimzadeh L. The reproductive side effects of Imidacloprid in pregnant Wistar rat. *International Journal of Cellular & Molecular Biotechnology*. 2015; (1): 10-18.
- ✓ Nakayama, A.; Yoshida, M.; Kagawa, N.; Nagao, T. The neonicotinoids acetamiprid and imidacloprid impair neurogenesis and alter the microglial profile in the hippocampal dentate gyrus of mouse neonates. *J. Appl. Toxicol.* 2019, 39, 877–887. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
- ✓ Nauen R . Insecticide mode d'action of action : return of the ryanodine receptor. *Pest Man Sci.* 2006; 62: 690-692.
- ✓ OMS.2009. La classification recommandée par l'OMS de la dangerosité des pesticides & les Directives.
- ✓ Osterberg, J.S., K.M. Darnell, T.M. Blickley, J.A. Romano et D. Rittschof (2012). Acute toxicity and sub-lethal effects of common pesticides in post-larval and juvenile blue crabs, *Callinectes sapidus*. *Journal of Experimental Marine Biology and Ecology* 424-425: 5-14.
- ✓ Park, J.; Taly, A.; Bourreau, J.; De Nardi, F.; Legendre, C.; Henrion, D.; Guérineau, N.C.; Legros, C.; Mattei, C.; Tricoire-Leignel, H. Partial Agonist Activity of Neonicotinoids on Rat Nicotinic Receptors: Consequences over Epinephrine Secretion and In Vivo Blood Pressure. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 5106. [Google Scholar] [CrossRef]
- ✓ Pisa LW, Amaral-Rogers V, Belzunces LP, Bonmatin JM, Downs CA, Goulson D, Kreuzweiser DP, Krupke C, Liess M, McField M, Morrissey CA, Noome DA, Settele J, Simon-Delso N, Stark JD, Van der Sluijs JP, Van Dyck H, Wiemers M (2015) Effets des néonicotinoïdes et du fipronil sur les invertébrés non ciblés. *Environ Sci Pollut Res Int* 22:68–102.
- ✓ Qiong, R. A. O., Xu, Y. H., Chen, L. U. O., Zhang, H. Y., Jones, C. M., Devine, G. J., ... & Denholm, I. (2012). Characterisation of neonicotinoid and pymetrozine resistance in strains of Bemisiatabaci (Hemiptera: Aleyrodidae) from China. *Journal of Integrative Agriculture*, 11(2), 321-326.

Références Bibliographique

- ✓ Raoul calvet, Barriuso E, Benoit C, M. P: Charnay, Coquet Y., 2005. Les pesticides dans le sol: conséquences agronomiques et environnementales. Edition France agricole. P : 69, 70, 71,93, 341, 347, 245.Reproductive toxicology.vol 20, Issue 2, p : 267-270.
- ✓ Raymond-Delpech V, Matsuda K, Sattelle BM, Rauh JJ, etSattelle DB. Ion channels: molecular targets of neuroactive insecticides. Invertebrate Neuroscience. 2005; 5(3-4) :119-133.
- ✓ Raymond-Delpech V, Matsuda K, Sattelle BM, Rauh JJ, etSattelle DB. Ion channels: molecular targets of neuroactive insecticides. Invertebrate Neuroscience. 2005; 5(3-4): 119-133.
- ✓ Robitaille CN. Effets antiandrogéniques de pesticides dans les cellules cancéreuses corticosurrénales humaines et de la prostate humaine (Doctoral dissertation, Université du Québec, Institut National de la Recherche Scientifique). 2014. P130.
- ✓ Rosell, G., Quero, C., Coll, J., & Guerrero, A. (2008). Biorational insecticides in pest management. *Journal of Pesticide Science*, 33(2), 103-121.
- ✓ SAMUEL O., et SAINT-LAURENT L., 2001- Guide de prévention pour les utilisateurs de pesticides en agriculture maraîchère, l'Institut de Recherche en Santé et en Sécurité du Travail du Québec IRSST, 89 p
- ✓ Sanchez-Bayo F, Goka K (2014) Pesticide residues and bees-a risk assessment. *PLoS One* 9: e94482. doi:10.1371/journal.pone.0094482.
- ✓ Save, L. (2017). Spécification développementale de la diversité morpho-fonctionnelle des neurones glutamatergiques du gyrus denté de la souris adulte (Doctoral dissertation, Aix-Marseille
- ✓ Seifert J (2005) Neonicotinoids. In: Wexler P, editor. *Encyclopedia of toxicology*. Elsevier 196-200
- ✓ Shakthi Devan, Akhilesh Mishra, P.C. Prabu, T.K. Mandal &S.Panchapakesan(2015) Subchronic oral toxicity of acetamiprid in Wistar rats, *Toxicological & Environmental Chemistry*, 97:9, 1236-1252, DOI:10.1080/02772248.2015.1092542
- ✓ Sheets LP (2010) Imidacloprid: a neonicotinoid insecticide. In: Hayes handbook of pesticide toxicology. Paris: Elsevier. 20: 55-64
- ✓ Shideler, K.K.; Yan, J. M1 muscarinic receptor for the development of auditory cortical function. *Mol. Brain* 2010, 3, 29. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
- ✓ Simon-Delso, N., Amaral-Rogers, V., Belzunces, L. P., Bonmatin, J. M., Chagnon, M., Downs, C., ...&Wiemers, M. (2015). Systemic insecticides (neonicotinoids and

Références Bibliographique

- fipronil): trends, uses, mode of action and metabolites. *Environmental Science and Pollution Research*, 22(1), 5-34.
- ✓ Stoughton, S.J., K. Liber, J. Culp et A. Cessna (2008). Acute and chronic toxicity of imidacloprid to the aquatic invertebrates *Chironomus tentans* and *Hyalella azteca* under constant- and pulse-exposure conditions. *Arch Environ Contam Toxicol* 54(4): 662-673.
 - ✓ Suchail S, Guez D, Belzunces LP. Discrepancy between acute and chronic toxicity induced by imidacloprid and its metabolites in *Apis mellifera*. *Environ Toxicol Chem.* 2003; 20:2482-6.
 - ✓ Sur R, Stork A (2003) Uptake, translocation and metabolism of imidacloprid in plants. *Bull Insectology* 56: 35–40.
 - ✓ Testud F, Grillet JP. Insecticides organophosphorés, carbamates, pyréthrinoïdes de synthèse et divers. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Toxicologie-Pathologie Professionnelle, 16-059-C-10, 2007.
 - ✓ The Pesticide Manual, 2006. 14th edition, edited by Clive Tomlin, BCPC November 2006, 1349 p.
 - ✓ Tomizawa M, Casida JE (2005) Toxicologie des insecticides néonicotinoïdes : mécanismes d'action sélective. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 45:247–268.
 - ✓ Tomlin CDS. 2006. The Pesticide Manual. 13ème édition. BritishCropProtectionCouncil, Surrey. P 697-698.
 - ✓ Tron, I., Piquet, O. & Cohuet, S., (2001). Effets chroniques des pesticides sur la santé : état actuel des connaissances. Eds : ORS Bretagne, p. 9
 - ✓ Truchon G., Tardif R J., Drolet D., Levesque M., Boucher J., (2012). « Guide technique T-03. Guide de surveillance biologique de l'exposition. Stratégie de prélèvement et interprétation des résultats ». Québec : L'institut de recherche Robert- Sauvé en santé et en sécurité du travail (IRSST).
 - ✓ Uneme, H. (2011). "Chemistry of clothianidin and related compounds". *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 59: 2932-2937.
 - ✓ Vohra, P.; Khera, K.S.; Sangha, G.K. Physiological, biochemical and histological alterations induced by administration of imidacloprid in female albino rats. *Pestic. Biochem. Physiol.* 2014, 110, 50–56. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
 - ✓ Wakita, T. (2011). "Molecular design of dinotefuran with unique insecticidal properties". *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 59: 2938-2942.
 - ✓ Ware, G. W., & Whitacre, D. M. (2004). An introduction to insecticides. The pesticide book, p 6. 40.

Références Bibliographique

- ✓ Yang L, Zhao YL, Zhao CY, Li HH, Wang MJ, Morris-Natschke SL, Qian K, Lee KH, Liu YQ (2014) Etudes de conception, de synthèse, de structure cristalline, de bioactivité et d'amarrage moléculaire d'un nouveau néonicotinoïde dérivé de sulfonlamidine analogues. *Med Chem Res* 23:5043–5057.
- ✓ Yassine Benzidane, Sarra Touinsi, Emilie Motte, Alain Jadas-Hécart, Pierre-Yves Communal, Lionel Leduc, Steeve H Thany *Pest management science* 66(12), 1351-1359, 2010.