



Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique  
Université de Larbi Tébessi –Tébessa-  
Faculté des Sciences Exactes et des Sciences de la Nature et de la Vie  
Département: Biologie Appliquée



## MEMOIRE DE MASTER

**Domaine: Sciences de la Nature et de la Vie**

**Filière: Sciences Biologiques**

**Spécialité: *Pharmaco-Toxicologie***

**Thème:**

***Pneumotoxicité D'un Néonicotinoïde  
Chez Les Rats Wistar***

**Présenté par:**

**M<sup>elle.</sup> Abdelhai Safa**

**M<sup>elle.</sup> Abdelhai Marwa**

**M<sup>elle.</sup> Oumaziz Mouna**

**Devant le jury:**

<b>Me. Bouchiha Hannane</b>	<b>M.C.A</b>	<b>U.L.T. Tébessa</b>	<b>Présidente</b>
<b>Mr. ROUABHI Rachid</b>	<b>Pr.</b>	<b>U.L.T. Tébessa</b>	<b>Rapporteur</b>
<b>Me. ROUACHDIA Roukaya</b>	<b>M.A.A</b>	<b>U.L.T. Tébessa</b>	<b>Examinatrice</b>

**Date de Soutenance: 07/06/2022**

**Note: ..... / 20. Mention : .....**



## ملخص

المبيدات الحشرية هي منتجات كيميائية تستخدم لمكافحة الكائنات الضارة في الزراعة، ويؤدي استخدامها الى العديد من الاضرار التي تصيب الانسان و الحيوان، مما يؤدي الى امراض تؤثر بشكل رئيسي على الجهاز التنفسي والجهاز الهضمي. الهدف من هذا العمل هو تسليط الضوء على التأثيرات السامة لجرعتين من ايميداكلوبريد [5 و 50 ملجم/كجم/يوم] لمدة 40 يوما على المستوى الرئوي، وشرعنا في التطبيق التجريبي على فئران من نوع [ويستار]. نموذج الحيوان التجريبي. استهدفت تجاربنا العديد من المجالات الاساسية للتجربة، بدءا من عمل الانزيمات الخلوية وموت الخلايا. تنقسم دراستنا الى ثلاثة مجالات مهمة للدراسة، دراسات معاملات الاجهاد التأكسدي [MDA، GSH، GPX، GST]، المعلمات البيوكيميائية [HDL]، معاملات التشكل [الوزن النسبي للاعضاء]. اظهرت نتائجنا ان عقار Imidaclopride يسبب اثارا ضارة على الكائن الحي مما يؤدي الى زيادة نشاط المؤشرات البيولوجية للأكسدة وانخفاض انزيمات مضادات الأكسدة في عصارات الخلايا في الرئتين مقارنة بالضوابط. كل هذه المعلمات هي علامات على حدوث تسمم رئوي محتمل.

**الكلمات المفتاحية:** ايميداكلوبريد، مبيدات الافات، ويستار، الاجهاد التأكسدي

---

## Abstract

Pesticides are chemical products used to fight harmful beings in agriculture. Their use results in many damages affecting both humans and animals, resulting in diseases affecting mainly the respiratory and digestive systems.

The objective of this work is to highlight the toxic effects of two doses of Imidacloprid (5 & 50 mg / kg / day) for 40 days at the pulmonary level and we proceeded to the experimental application on rats of the type “*Wistar*” as an experimental animal model. Our experiment targeted several basic areas of experimentation, starting with the work of cellular enzymes and cell death.

Our study is divided into three important areas of study, studies of oxidative stress parameters (MDA, GSH, GPX, and GST), biochemical parameters (HDL), morphology parameters (relative organ weight). Our results show that Imidacloprid causes harmful effects on the organism resulting in an increase in the activity of biological indicators of oxidation and a decrease in antioxidant enzymes in the cell juices of the lungs compared to controls. All of these parameters are signs of possible pneumotoxicity.

**Keywords:** Imidacloprid, pesticides, *Wistar*, oxidative stress

---

## Résumé

Les pesticides sont des produits chimiques. utilisés pour combattre les êtres nuisibles de l'agriculture, il résulte de leur utilisation de nombreux dégâts atteignant aussi l'homme, que les animaux se traduisant par des maladies touchant surtout les systèmes respiratoires et digestif.

L'objectif de ce travail est de mettre en lumière les effets toxiques de deux doses d'Imidaclopride (5 & 50 mg/kg/jour) Pendant 40 jours au niveau pulmonaire et nous avons procédé à l'application expérimentale sur des rats du type « *Wistar* » comme modèle animal d'expérimentation. Nos expériences ont ciblé plusieurs domaines d'expérimentation de base, à commencer par le travail des enzymes cellulaires et la mort cellulaire.

Notre étude est divisée en trois importants axes d'études, études des paramètres de stress oxydatif (MDA, GSH, GPX, GST), paramètres biochimiques (HDL), paramètres morphologies (Poids relative d'organe) . Nos résultats montrent que L'imidaclopride provoque des effets nocifs sur l'organisme se traduit par une augmentation de l'activité des indicateurs biologiques d'oxydation et une diminution des enzymes antioxydants dans les sucscellulaires des poumons par rapport aux témoins. L'ensemble de ces paramètres sont des signes d'une éventuelle Pneumo-toxicité.

**Mots clés :** Imidaclopride, pesticides, *Wistar*, stress oxydatif

## **REMERCIEMENT**

*C'est avec un énorme plaisir que nous réservons ces lignes en signe de gratitude et de profonde reconnaissance à tous ceux qui, de près ou de loin, ont contribué à la réalisation et à l'aboutissement de ce travail. Avant tout, nous remercions*

*Dieu le tout puissant pour nous avoir aidé à réaliser ce modeste travail.*

*Nous tenons à remercier tout particulièrement Pr.*

*ROUABHI Rachid Pour l'orientation, La confiance, la patience qui a constitué un apport considérable sans lequel ce travail n'aurait pas pu être menée au bon port.*

*Qu'il trouve dans ce travail un hommage vivant à sa haute personnalité.*

*Aussi nos vifs remerciements à notre Co-encadreur Mlle, Zouaoui Sarra pour tout ce qu'elle a fait pour nous faire réussir ce travail.. Merci pour ta disponibilité, ta gentillesse, ton humour et ton soutien.*

*Nos remerciements vont tout d'abord au corps professoral et administratif de la Faculté de science de la nature et de la vie pour la richesse et la qualité de leur enseignement et qui déploient de grands efforts pour assurer à leurs étudiants une formation actualisée.*

*Nous remercierons vivement M<sup>me</sup> Rouachdia Rokaia,*

*Ces mêmes remerciements s'adressent à M<sup>me</sup> Bouchiha Hannane, d'avoir accepté de juger le contenu du présent mémoire.*

## DÉDICACE

A la volonté du grande dieu «**ALLAH**»  
tout puissant et Bienveillant qui permis de  
réaliser ce travail qui je dédie:

- ✚ Aux êtres Les plus chers au monde qui ont œuvré pour mon bonheur, Ma mère **ZINA** et mon père **SALAH**. pour leur soutien durant ma vie et toutes mes études, que Dieu les protège et je les souhaite une santé meilleure et longue vie.
  
- ✚ A mon très chère frères: **Hicham et Fawzi**.
  
- ✚ A mon très cher sœurs: **Akila, Noura, Laila, Olaya**.
  - ✚ A mon ange et mon cœur, au petit **Barry querelleur**.
  
  - ✚ Mes sœurs, Pour ceux qui ont partagé avec moi les difficultés de ce travail, et avec qui je passais mes meilleurs jours, avec qui je me sentais en sécurité et confortable, mes jumeaux: **Marwa et Safa**.
  
  - ✚ A tous mes amis (es): **Hadjer, Houda, Fawzia, Oumaima, Chaima, Iman**.
  
  - ✚ A tous ceux qui aiment "**Mona**" sincèrement.

*Mona*

## DÉDICACE

Je remercie tout d'abord «ALLAH », tout puissant, de m'avoir donné la force pour survivre, ainsi que l'audace pour dépasser toutes les difficultés afin de réaliser ce modeste travail.

✚ Je dédie ce modeste travail : *A mes parents*: A mon père décédé, que Dieu lui fasse miséricorde et ma mère que Dieu la bénisse pour leur amour, leurs affections et pour le soutien dont ils m'ont toujours fait preuve tout au long de mes études.

✚ À mes frères et mes sœurs.

✚ À mon fiancé et future mari qui m'a tant encouragé.

✚ À mes binômes *Safa et Mouna*.

✚ À chaque membre de mes proches amies.

✚ À tous ceux qui ont contribué à ma réussite dédie cet humble travail

✚ Tous mes collègues de promotion de la classe de 2<sup>ème</sup> année Master Pharmaco-toxicologie.

*Marwa*



## DÉDICACE

*En préambule à ce mémoire nous remerciant ALLAH, le  
Clément qui manifeste sa clémence, qui nous a donné la  
force, le courage et la patience durant ces longues  
années d'étude.*

À mes chers parents **Saleh** que Dieu lui fasse miséricorde et **Daloula** que Dieu la sauve pour Votre affection et votre amour sans limite m'ont accompagné tout au long de mes études. Vos sacrifices consentis m'ont permis d'atteindre cette étape de ma vie. Qu'Allah te garde longtemps parmi nous.

✚ Je remercie mes sœurs: **Yamina, Alatra, Loubna, Chadia, Khawla** et leurs **épouses** et leurs **enfants**

✚ À mes frères,, **khaled** et **Mohammed** et les femmes de mon frères **Asma, Sabah** et leurs **enfants**

✚ À mon binômes: mon jumeau **Marwa** et ma chère amie **Mouna**.

✚ À chaque membre de ma famille du plus grand au plus petit.

✚ À mes très chères amies: **Imane, Chaima, Houda**.

✚ A mes chères collègues de promotion de la classe de 2<sup>ème</sup> année Master Pharmacotoxicologie.

✚ Et à toutes les personnes qui ont participé à l'élaboration de ce travail.

*Safa*

## *Liste des figures*

<b>Figure 01: Grossissement d'une grappe d'alvéoles à l'extrémité périphérique des voies Aériennes.....</b>	<b>2</b>
<b>Figure 02: Schéma des alvéoles pulmonaires.....</b>	<b>2</b>
<b>Figure 03: Anatomie de l'appareil respiratoire et organisation cellulaire de la muqueuse Respiratoire.....</b>	<b>3</b>
<b>Figure 04: Rats de laboratoire.....</b>	<b>4</b>
<b>Figure 05: Rats Wistar.....</b>	<b>5</b>
<b>Figure 06: Le stress oxydant une conséquence du déséquilibre de la balance oxydante.....</b>	<b>6</b>
<b>Figure 07: Modes d'exposition de l'homme aux pesticides.....</b>	<b>11</b>
<b>Figure 08: Devenir des pesticides dans l'environnement.....</b>	<b>12</b>
<b>Figure 09: Représentation schématique d'une synapse cholinergique entre deux neurones avec les cibles principales des néonicoténoïdes. ACh acétylcholine ; AChE acétylcholinestérase ; nAChR : récepteur cholinergique de type nicotinique; Na : canal sodium.....</b>	<b>15</b>
<b>Figure 10: La structure chimique de l'imidaclopride.....</b>	<b>16</b>
<b>Figure 11: Principaux métabolites de l'imidaclopride.....</b>	<b>16</b>
<b>Figure 12: Rat male <i>rattus</i> de la rat <i>wistar</i>.....</b>	<b>21</b>
<b>Figure 13: Conditions d'élevages des rats <i>Rattus rattus</i>.....</b>	<b>21</b>
<b>Figure 14: Méthode de traitement par voie oral.....</b>	<b>22</b>
<b>Figure 15: Mesure du poids dès les rats dans laboratoire.....</b>	<b>23</b>
<b>Figure 16: le sacrifice de rats.....</b>	<b>23</b>
<b>Figure 17: Prélèvement des organes.....</b>	<b>24</b>
<b>Figure 18: Schéma récapitulatif du protocole expérimental.....</b>	<b>25</b>
<b>Figure 19: Evaluation des poids relatif du poumon chez les rats témoins, traités par l'Imidaclopride (IMI) après 40 jours de traitement.....</b>	<b>32</b>
<b>Figure 20: Variation de teneur pulmonaire en GSH pulmonaire chez les rats témoins, traités par l'Imidaclopride (IMI), après 40 jours de traitement.....</b>	<b>33</b>
<b>Figure 21: Variation du taux de MDA pulmonaire (<math>\mu\text{mol/mg}</math> de protéine) chez les rats témoins et traités après 40</b>	

jours.....	34
<b>Figure 22: Activité enzymatique de GPx pulmonaire chez les rats témoins, traités par L'Imidaclopride (IMI), après 40 jours de traitement.....</b>	<b>35</b>
<b>Figure 23: Activité enzymatique de GST pulmonaire chez les rats témoins, traités par L'Imidaclopride (IMI) après 40 jours de traitement.....</b>	<b>36</b>
<b>Figure 24: Activité enzymatique de LDH pulmonaire chez les rats témoins, traités par L'Imidaclopride (IMI) après 40 jours de traitement.....</b>	<b>36</b>

## *Liste des tableaux*

<b>Tableau 01 : Différents types des antioxydants.....</b>	<b>7</b>
<b>Tableau 02 : Variatione noiee ioistivo eoe nomuope edoe ioe eisséiopte .oenéiiuoptsme siomnoe.....</b>	<b>32</b>
<b>Tableau 03 : Tauxeo eré nmiuopsiio eoe iste espe ioe eisséiopte ..siomnoe oenéiiuoptsme.....</b>	<b>33</b>
<b>Tableau 04: ssme eo stn nmiuopsiio eoe iste espe ioe eisséiopte siomnoeexpérimentaux .....</b>	<b>34</b>
<b>Tableau 05: netivité operustiqmo eo ele nmiuopsiio eoe iste espe ioesiomnoe eisséiopteexpérimentaux.....</b>	<b>35</b>
<b>Tableau 06:netivité operustiqmo eo ers nmiuopsiio eoe iste espe ioeeisséioptegroupes expérimentaux.....</b>	<b>36</b>
<b>Tableau 07:netivit é operustiqmo eo ité nmiuopsiio edoe ioe iste téuoipei tiséité nsil’Imidaclopride (IMI) après 40 jours de traitement.....</b>	<b>36</b>

## *Listes des abréviations*

<b>Abréviation</b>	<b>Désignation</b>
<b>%</b>	<b>Pourcentage</b>
<b>°C</b>	<b>Degré Celsius</b>
<b>Mg</b>	<b>Microgramme</b>
<b>ADN</b>	<b>Acide désoxyribonucléique</b>
<b>SOD</b>	<b>Super-oxyde-dusmitase</b>
<b>H2O2</b>	<b>Peroxyde d'hydrogène</b>
<b>ROS</b>	<b>Reactive oxygen species</b>
<b>RL</b>	<b>Radiquaux libre</b>
<b>T</b>	<b>Témoin</b>
<b>DDT</b>	<b>Dichloro-diphényle-trichloro-éthane</b>
<b>Ca</b>	<b>Calcium</b>
<b>K</b>	<b>Potassium</b>
<b>Mg</b>	<b>Magnésium</b>
<b>Na</b>	<b>Sodium</b>
<b>CO2</b>	<b>Dioxyde de carbone</b>
<b>FAO</b>	<b>Organisation Mondiale pour l'Alimentation et l'Agriculture</b>
<b>AchE</b>	<b>Acétylcholinestérase</b>
<b>Ach</b>	<b>Acétylcholin</b>
<b>CL50</b>	<b>Concentration létal 50</b>
<b>DDT</b>	<b>Dichlorodiphényltrichl oroéthane</b>
<b>DL50</b>	<b>Dose létale 50</b>
<b>NOAEL</b>	<b>No observed adverse effect level</b>
<b>PH</b>	<b>Potentiel hydrogen</b>
<b>H</b>	<b>Heure</b>
<b>J</b>	<b>Jour</b>
<b>BBC</b>	<b>Microlitre Bleu brillant de coumassie</b>

<b>CDNB</b>	<b>1-chloro2, 4 di nitrobenzene</b>
<b>Ca<sup>++</sup></b>	<b>Calcium<sup>++</sup></b>
<b>CAT</b>	<b>Catalase</b>
<b>C</b>	<b>Concentration</b>
<b>Cd</b>	<b>Cadmium</b>
<b>Cu<sup>2+</sup></b>	<b>ion cuivrique</b>
<b>COX<sub>2</sub></b>	<b>2 Cyclooxygenase</b>
<b>Cu</b>	<b>Le cuivre</b>
<b>DO</b>	<b>Densité optique</b>
<b>DTNB</b>	<b>Acide 5,5`-dithio-bis-2-nitrobenzoïque</b>
<b>EGF</b>	<b>Dioxyde de titane (colorant alimentaire blanc)</b>
<b>EOA</b>	<b>Espèces oxygénées actives</b>
<b>ERO</b>	<b>Espèces réactives oxydantes</b>
<b>EDTA</b>	<b>Acide ethylène diamine tétra acétique</b>
<b>FGF</b>	<b>Fibroblastgrowth factor</b>
<b>Fe</b>	<b>Le fer</b>
<b>Fd</b>	<b>Facteur de dilution</b>
<b>GPx</b>	<b>Glutathions peroxydases</b>
<b>GST</b>	<b>Glutathion-S-transférase</b>
<b>GSH</b>	<b>Glutathion</b>
<b>G</b>	<b>Gramme</b>
<b>GR</b>	<b>La glutathion réductase</b>
<b>H</b>	<b>Heure</b>
<b>H<sub>2</sub></b>	<b>Dihydrogène</b>
<b>H<sub>2</sub>O</b>	<b>Eau</b>
<b>HO</b>	<b>Hydroxyle</b>
<b>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></b>	<b>Peroxyde d'hydrogène</b>
<b>HO<sub>2</sub>•</b>	<b>Radicalhydroperoxyde</b>
<b>Hcl</b>	<b>Acide chlorhydrique</b>
<b>HOCl</b>	<b>Acidehypochlorique</b>
<b>iNOS</b>	<b>Inducible nitric oxide synthas</b>

<b>K</b>	<b>kelvin unité système international de température thermodynamique</b>
<b>K /j/mol</b>	<b>Kilo/joule /mole</b>
<b>KHz</b>	<b>Kilohertz</b>
<b>Kg</b>	<b>Kilogramme</b>
<b>LOX</b>	<b>protein-lysine 6-oxidase</b>
<b>L</b>	<b>Longueur</b>
<b>MDA</b>	<b>Malonyldialdéhyde</b>
<b>Mg</b>	<b>Milligramme</b>
<b>ml</b>	<b>Millilitre</b>
<b>Min</b>	<b>Minute</b>
<b>M</b>	<b>Mole</b>
$\square^{-1} \square \square^{-1}$	<b>Mole-1centimètre-1</b>
<b>mg/ml</b>	<b>Milligramme/millilitre</b>
<b>Mn</b>	<b>Manganèse</b>
<b>Nm</b>	<b>Nanomètre</b>
<b>NaOH</b>	<b>hydroxyde de sodium</b>
<b>NO•</b>	<b>Monoxyde d'azote</b>
<b>NP</b>	<b>Nanoparticules</b>
<b>O2</b>	<b>Oxygène</b>
<b>OH•</b>	<b>Radical hydroxyle</b>
<b>O2-</b>	<b>L'anion superoxyde</b>
<b>PbO2</b>	<b>le dioxyde de plomb</b>
<b>PDGF</b>	<b>Platelet-derived Growth Factor</b>
<b>PL</b>	<b>Phospholipids</b>
<b>P</b>	<b>risque d'erreur</b>
<b>Pb</b>	<b>Plomb</b>

<b>K</b>	<b>Potassium</b>
<b>Mg</b>	<b>Magnésium</b>
<b>Na</b>	<b>Sodium</b>
<b>CO2</b>	<b>Dioxyde de carbone</b>
<b>FAO</b>	<b>Organisation Mondiale pour l'Alimentation et l'Agriculture</b>
<b>AchE</b>	<b>Acétylcholinestérase</b>
<b>Ach</b>	<b>Acétylcholin</b>
<b>CL50</b>	<b>Concentration létal 50</b>
<b>CAT</b>	<b>Catalase</b>
<b>DDT</b>	<b>Dichlorodiphényltrichl oroéthane</b>
<b>DL50</b>	<b>Dose létale 50</b>
<b>NOAEL</b>	<b>No observed adverse effect level</b>
<b>PH</b>	<b>Potentiel hydrogène</b>
<b>H</b>	<b>Heure</b>
<b>J</b>	<b>Jour</b>



*Sommaire*

ملخص

*Abstract**Résumé**Remercîmen**Dédicace**Liste des figures*

Liste du tableau

*Liste des abréviations**Sommaire*

Introduction..... 1

*Synthèse bibliographique**Chapitre I :Généralité*

I.1.1. Généralité sur le système respiratoire.....	2
I.1.2. Définition de poumon.....	2
I.1.2.1. L'anatomie du poumon .....	3
I.1.2.2. Pathologies et Maladies pulmonaire.....	3
I.1.2.3. Rats de laboratoire.....	3
I.1.3. Caractéristiques .....	3
I.1.4. Classification du rat de laboratoire .....	4
I.1.4.1. Présentation du rats Wistar .....	5
I.1.4.2. Principales applications et domaines de recherche.....	5
I.1.4.3. Stress Oxydatif .....	5
I.1.4.4. Définition du stress oxydatif.....	5
II. Conséquences du stress oxydant .....	5
II.1.Systèmes de défense enzymatiques et Systèmes antioxydants non enzymatiques .....	5

*Chapitre II: Les Pesticides*

II.2.Les Pesticides .....	10
I. Généralité sur les pesticides.....	11
II. Définition et intérêt des pesticides.....	11

III.I.Classification des pesticides.....	12
III. Classification chimique. ....	13
III.1. Les pesticides inorganiques .....	13
III.2. Les pesticides organiques de synthèse .....	13
III.3. Les pesticides organiques d'origine végétale.....	14
I.4. Les régulateurs de croissance.....	14
III.4.Classification biologique.....	14
III.5.Classification selon l'usage .....	14
5.1. L'utilisation des pesticides .....	15
III.5.Les Voies d'exposition .....	15
III.6.Voie cutanée.....	15
III.6.1.Voie respiratoire .....	15
IV. Voie digestive (voie orale) .....	16
IV.1. Mode d'action des pesticides.....	16
IV.2. Action sur les végétaux.....	16
IV.3. Action sur les animaux .....	16
IV.4. Effets et risques pour la santé publique et les écosystèmes.....	16
IV.5. Effets et risques pour les écosystèmes.....	17
IV.6. Effets et risques pour la santé humaine.....	18
IV.7.Toxicité des pesticides.....	19
I.1. Toxicité aigüe .....	19
I.2. Toxicité chronique.....	19
I.3. Néonicotinoïdes.....	21
I.3.1. Mode d'action des néonicotinoïdes.....	21
I.3.2. Métabolisme des néonicotinoïdes.....	23
I.4. L'imidaclopride .....	23
I.5. Définition de L'imidaclopride .....	16
IV.7. Propriétés chimiques.....	17
IV.8. Utilisation de l'imidaclopride.....	17
IV.9. IV. 9.Utilisation de L'Imidaclopride dans agriculture ...	17
IV.10. Utilisation L'Imidaclopride dans l'industrie domaine vétérinaire.....	17
IV.11. eÉispoliamM é'imiésilobaié.....	17
IV 12.Effets toxicologiques.....	18

IV. 13. Toxicité aiguë.....	18
IV.14. Toxicité chronique.....	18
IV.15. Effets mutagéniques .....	18
IV.15. Toxicité pour la reproduction.....	19
IV.9. Effets Neurotoxique.....	19
IV. 10. Effets tératogènes.....	19
IV. 11. Perturbateur endocrinien.....	19
IV. 12. Effets cancérogènes.....	20
IV. 13. Effet chez l'abeille.....	20
X. Matériels & méthodes.....	21
X.1. Matériel.....	21
X. 1.1. Matériel biologique et condition d'élevage.....	21
X. 1.2. Matériel chimique.....	22
X. 2. Méthode.....	22
X. 2.1. Lotissement et traitement.....	22
X. 2.1.1. Lotissement.....	22
X. 2.2. Mesure du poids.....	23
X. 2.3. Sacrifice et prélèvement d'organes.....	23
X. 2.4. Estimation du poids relative du poumon.....	24
X. 3. Paramètres du stress oxydative.....	26
X. 3.1. Biomarqueurs non enzymatiques.....	26
X. 3.1.1 Dosage du glutathion (GSH).....	26
X. 3.1.2. Dosage du Malondialdéhyde (MDA).....	27
X. 3.2. Biomarqueurs enzymatiques.....	28
X. 3.2.1 Dosage de l'activité du glutathion peroxydase (GPx).....	28
X. 3.2.2 Dosage de l'activité de glutathion S-Transférase (GST).....	29
X. 4. Dosage de paramètres biochimiques.....	31
X. 4.1. L'activité de lactate déshydrogénase (LDH) tissulaire.....	31
XI. Résultats.....	32
X. I. 1. Effet de l'Imidaclopride (IMI) sur le Poids relative du Poumon (%) des rats.....	32
X. I. 2. Effet du l'Imidaclopride (IMI) sur les paramètres de stress dans les poumons des rats.....	33
X.I. 2. 1. Effet sur les paramètres non enzymatiques.....	33
X. I. 2.1.1. Effet sur le taux de GSH.....	33

X. I. 2.1.2 Effet sur le taux de Malondialdéhyde (MDA).....	34
X.I. 2.2. Effet sur les paramètres enzymatiques.....	35
X. I. 2.2.1. Effet sur l'activité de GPx.....	35
X. I. 2.2.2. Effet sur les variations de l'activité GST (Glutathion –S-transférase).....	36
X. I. 3. Evaluation des paramètres biochimiques.....	37
X. I. 3.1. Effet du traitement sur l'activité enzymatique de LDH.....	37
XI. Discussion	
Conclusion et. Prespective	
Références bibliographique	
Annex	

# Introduction

## Introduction

---

Les pesticides, encore appelés produits phytosanitaires, sont des composés chimiques dotés des propriétés toxicologiques, utilisés par les agriculteurs pour lutter contre les animaux ou les plantes jugés nuisibles aux plantations, ces substances sont considérées comme la troisième cause de pollution dans le monde (**Multinger et al.,2005**).

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 et al.,2018**).

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 et al.,2010**). Les néonicotinoïdes sont homologués en agriculture dans plus de 120 pays. Leur chef de file est l'imidaclopride : commercialisé pour la première fois en France depuis 1994, il est à ce jour l'insecticide le plus vendu dans le monde (**Testud et al., 2014**)

Le but du présent travail est d'évaluer la pneumo-toxicité de l'imidaclopride en utilisant un modèle animal, le rat *Wistar*. Les objectifs de ce travail sont les suivants :

- ✓ Déterminer l'effet toxique de l'imidaclopride sur les poumons (poids relatif).
- ✓ Déterminer quelques paramètres de stress oxydatif : (MDA, GSH, GST, GPX) et paramètres biochimiques (LDH).

Donc notre problématique de recherche consiste à démontrer la toxicité d'imidaclopride chez les rats à deux doses admissibles 5 et 50 mg/kg/jour. Pour

## Introduction

---

répondre à cette problématique une étude bibliographique à travers une analyse des articles était consacrée à la démonstration de l'impact des pesticides.

Dans le même but une expérimentation était menée et des protocoles expérimentaux adoptés dans le souci de bien cibler les biomarqueurs toxicologiques et biochimiques qui nous permettent de comprendre la réalité toxique de la néonicotinoïde (Imidaclopride). (**Gasmi *et al.*, 2018**).

*Partie I*  
*Synthèse*

**Bibliographique**



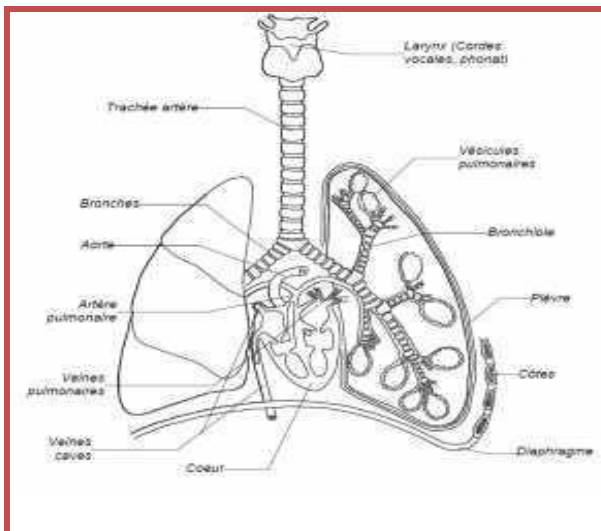
# Chapitre 01 : Généralité

## 1. Généralités sur le système respiratoire

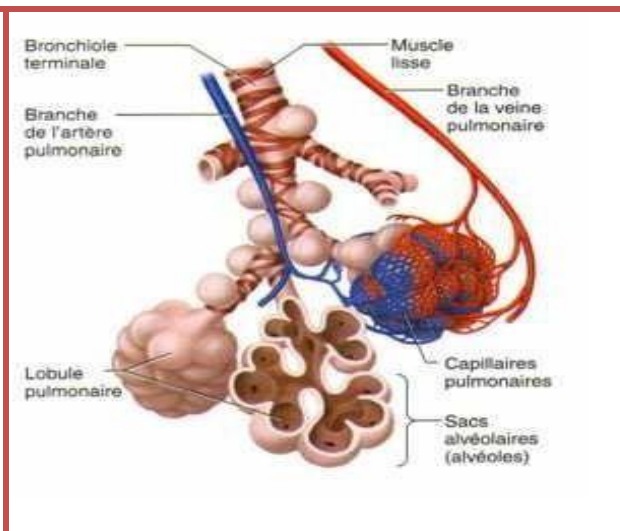
Le système respiratoire constitue le lieu privilégié d'échanges avec l'environnement extérieur, on peut distinguer les voies aériennes de conduction (nez, pharynx, larynx, trachée et bronches) et la partie respiratoire, c'est-à-dire les voies aériennes inférieures qui constituent la plus grande surface d'échanges gazeux (la majeure partie des poumons : bronchioles, canaux alvéolaires et alvéoles). (Frank *et al.*, 1992).

### 1. Définition de poumon

Les poumons sont des masses spongieuses entourées par la plèvre et contenues dans une cage osseuse fermée par le diaphragme dans sa partie inférieure. Ils occupent la majeure partie de la cage thoracique qui est formée de 12 paires de côtes partant de la colonne vertébrale ; les 10 paires supérieures sont soudées au sternum. Les poumons contiennent les bronches, les bronchioles et les alvéoles. (Becouze *et al.*, 2014).



**Figure 01** : Grossissement d'une grappe d'alvéoles à l'extrémité périphérique des voies aériennes (G. J Tortora *et al.*, 2006).



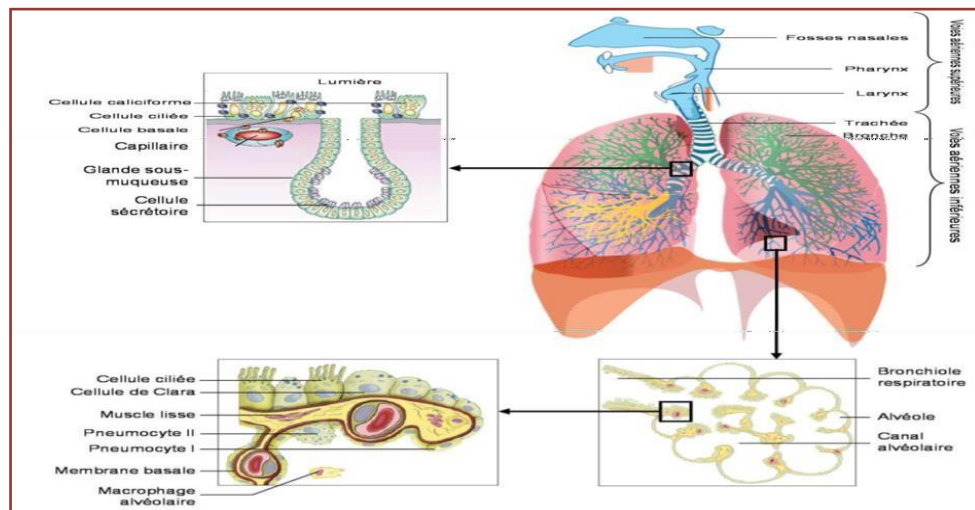
**Figure 02** : Schéma des alvéoles pulmonaires (College *et al.*, 2013).

### 1. L'anatomie du poumon

Les poumons sont des organes pairs et symétriques : le poumon droit et le poumon gauche. Le poumon droit comporte trois lobes et le poumon gauche que deux lobes. Les deux poumons sont séparés par la région du médiastin qui contient le cœur, la trachée, l'œsophage, de grosses artères, des veines et des ganglions lymphatiques.

# Chapitre 01 : Généralité

Dans chaque lobe pulmonaire, la trachée donne naissance à deux bronches qui se divisent à l'intérieur du parenchyme pulmonaire. Les divisions successives des bronches en calibre de plus en plus petit conduisent à la formation de l'arbre bronchique intra-parenchymateux. Les dernières ramifications sont appelées les bronchioles terminales. Ces dernières s'ouvrent sur les alvéoles richement vascularisées, les alvéoles sont le siège des échanges gazeux. (Lacour B and Belo JB *et al.*,2015).



**Figure 03:** Anatomie de l'appareil respiratoire et organisation cellulaire de la muqueuse respiratoire (Billet *et al.*,2008).

## 1.Pathologies et Maladies pulmonaire

La pathologie est une partie de la médecine qui traite la nature les causes et les symptômes des maladies. Il y a plusieurs pathologies de système respiratoire comme: les tumeurs carcinome bronchique, mésothéliom pleural), abcès du poumon, tuberculose, pneumonie asthme (Rose et Wilson *et al.*,2011). Il y a d'autres maladies qui sont causé par un xénobiotique par exemple :

- Asthme, Brounchiteaiguë
- Brounchite chronique, Broncho-pneumopathie
- chronique obstructive(BPCO), Dilatation des bronches
- Emphysème pulmonaire, Edème aigu du poumon.
- Pleurésie, Pneumonie
- Polyglobulie
- Primitive
- SRAS

# Chapitre 01 : Généralité

---

## 1. Rats de laboratoire

### 5.1 Caractéristiques

On appelle rat de laboratoire des souches ou lignées de rats sélectionnées et élevés et reproduits pour les besoins de l'expérimentation animale en laboratoires, ou parfois pour les leçons d'anatomie et de dissection. (George *et al.*,2000).



**Figure 04:** Rats de laboratoire (George *et al.*,2000).

### 5.2. Classification du rat de laboratoire

- **L'embranchement** : Vertébrés
- **Classe** : Mammifères
- **Ordre** : Rongeurs
- **Sous- ordre** : Myomorphes
- **Famille** : Muridés
- **Sous famille** : Muridés.

Il existe au total plus de 1400 souches et sous-couches répertoriées et utilisées en recherche biomédicale (Descat *et al.*,2002).

### 5.3. Présentation du rats *Wistar*

Cette souche a été sélectionnée par DONALDSON au *Wistar* Institute (USA) en 1906 à partir d'un stock de l'université de Chicago (Russel-Lindsay *et al.*,1979). Le *Wistar* est une souche non consanguine polyvalente utilisée dans toutes les disciplines de la recherche médicale et biologique. Sa longévité ainsi que sa pathologie tumorale en font un modèle de choix pour les études à long terme, notamment pour les études de vieillissement. Rat albinos de manipulation

# Chapitre 01 : Généralité

---

aisée, il présente une moins bonne performance d'apprentissage que le rat long Evans. (**Souris Et Rats Wistar En Algérie**)



**Figure 05: Rats Wister (Souris et Rats Wistar en Algérie 28 juin 2021)**

## **5.4. Principales applications et domaines de recherche**

Après la souris d'expérimentation, le rat est le mammifère d'expérimentation le plus utilisé comptant pour à peu près 20 % du nombre total de mammifères utilisés en recherche (**Festing et al.,1979**). Depuis les quatre-vingts dernières années, le rat a été utilisé dans presque tous les aspects de la recherche biomédicale et comportementale et de la toxicologie. Les mutations génétiques et la sélection ont produit de nombreux modèles de recherche extrêmement valables dont nous donnerons des exemples à l'item.

Une publication récente sur les applications en recherche biomédicale donne une liste de domaines de recherche dans lequel le rat est largement utilisé et particulièrement utile: toxicologie, tératologie, oncologie expérimentale, gérontologie expérimentale, recherche cardiovasculaire, immunologie, recherche dentaire, immunogénétique et parasitologie expérimentale.

# Chapitre 01 : Généralité

## 1. Stress Oxydatif

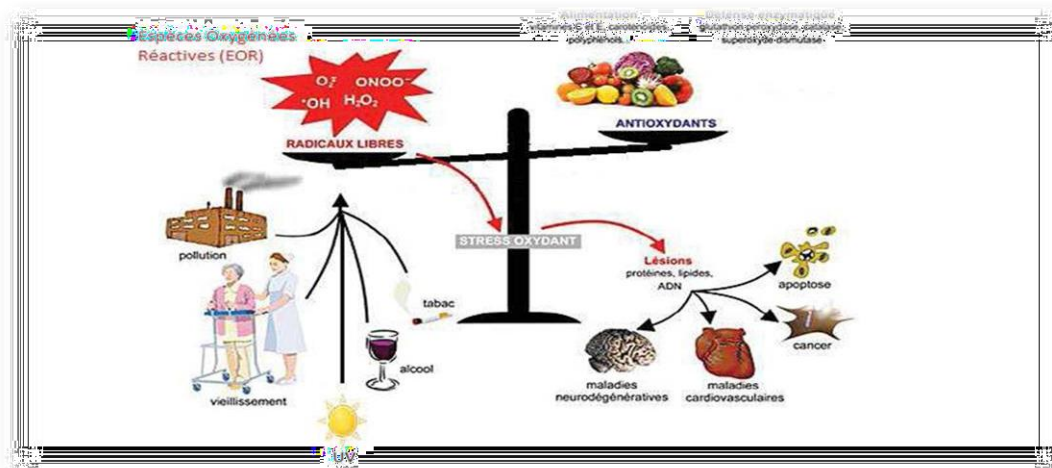
### 6.1 Définition du stress oxydatif

Lorsque l'un des systèmes protectifs de l'organisme contre la toxicité des radicaux libres (RL) montre un échec, l'action des radicaux libres devient incontrôlable, ce qui conduit à des dommages au niveau des molécules, des cellules, des organes et potentiellement à la mort de l'organisme (**Durackova et al., 2008**).

La conséquence des effets nocifs des RL et des métabolites réactifs est dite «Stress Oxydant». Ce terme est défini initialement comme étant un déséquilibre profond de la balance entre les pro oxydants et les antioxydants en faveur des premiers (**Barouki et al., 2006 ; Jenkins et al., 2007**).

Cette définition ne signale aucun effet délétère d'un tel changement sur la fonction des tissus et n'indique pas l'origine de ce déséquilibre s'il est dû à une augmentation de la production des oxydants ou à une diminution de la capacité réductrice des tissus (**Barouki et al., 2006**).

Selon les points de vue actuels, le stress oxydant peut être défini comme étant un déséquilibre entre la production et l'élimination des métabolites réactifs de l'oxygène et du nitrogène en faveur de leur production conduisant à des dommages potentiels (**Durackova et al., 2008**) et à des dégâts cellulaires irréversibles (**Kehili et al., 2018** et **Abuja et Albertini et al., 2001**).



**Figure 06** : le stress oxydant : une conséquence du déséquilibre de la balance oxydante (**Rosell et al., 2018**).

## Chapitre 01 : Généralité

### 6.2 Conséquences du stress oxydant

La production excessive de radicaux libres provoque des lésions directes de molécules biologiques (oxydation de l'ADN, des protéines, des lipides, des glucides), mais aussi des lésions secondaires dues au caractère cytotoxique et mutagène des métabolites libérés notamment lors de l'oxydation des lipides (**Avimadj M *et al.*,2008**)

L'organisme peut aussi réagir contre ces composés anormaux par production d'anticorps, qui malheureusement peuvent aussi être des auto-anticorps créant une troisième vague d'attaque chimique. Conséquences biochimiques Les lipides et principalement leurs acides gras polyinsaturés sont la cible privilégiée de l'attaque par le radical hydroxyle capable d'arracher un hydrogène sur les carbones situés entre deux doubles liaisons, pour former un radical diène conjugué, oxydé en radical peroxy. Cette réaction appelée peroxydation lipidique forme une réaction en chaîne car le radical peroxy formé se transforme en peroxyde au contact d'un autre acide gras qui forme un nouveau radical diène conjugué (**Avimadj M *et al.*,2008**).

### 6.2. Systèmes de défense enzymatiques et Systèmes antioxydants non enzymatiques

Pour se protéger des effets délétères des EOA, l'organisme dispose d'un ensemble complexe de défenses antioxydantes (**Tableau 01**).

**Tableau 01:** Différents types des antioxydants (**Haleng *et al.*,2007**).

Les antioxydants endogènes (enzymatiques)	Les antioxydants exogènes (non enzymatiques)
la catalase (CAT)	vitamine C
Superoxyde dismutase (SOD)	vitamine E
la glutathione peroxydase (GPx)	Caroténoïdes
la glutathione réductase (GRx)	Composés phénoliques

### Les Pesticides

#### I. Généralité sur les pesticides

Les pesticides ont été appliqués de manière préventive afin de repousser ou d'atténuer les effets des organismes nuisibles. Bien que la plupart d'entre eux aient été interdits dans de nombreux pays en raison d'effets mutagènes et cancérigènes, les pesticides et leur métabolites sont toujours présents dans l'environnement, en particulier dans les sols et les sédiments, en raison de leur persistance et leur propriétés lipophiles.

La quantité de pesticides en contact direct avec les microorganismes ciblés est extrêmement faible par rapport à la quantité appliquée. Des effets secondaires indésirables peuvent alors se produire sur certaines espèces, Sur les communautés ou sur l'écosystème (**Ayad-mokhtari et al.,2012**).

#### 2. Définition et intérêt des pesticides

Le terme pesticide est un mot latin. Il contient la racine anglaise « pest », qui signifie animal, insecte ou plante nuisible et le suffixe « cide » qui signifie tuer. Il désigne donc toutes les substances chimiques naturelles ou de synthèse destinées à prévenir, contrôler, attirer, repousser, détruire ou combattre les différentes sortes d'agents nuisibles y compris tous les vecteurs de maladies humaines et animales. Ils regroupent ainsi un grand nombre de composés aux usages variés (insecticides, herbicides, fongicides,...etc.) et de familles chimiques très différentes (organochlorés, organophosphorés, carbamates, ,...etc.).

Leur utilisation massive et incorrecte fait encourir des risques écologiques et sanitaires.

Leurs résidus qui s'accumulent dans les tissus végétaux ou animaux, dans les eaux souterraines et de surface menacent la santé des humains et des animaux conduisant à des effets toxicologiques différents. (**Mosbah et al.,2008**)

#### 3. Classification des pesticides

Les pesticides disponibles aujourd'hui sur le marché sont caractérisés par une telle variété de structure chimique, de groupes fonctionnels et d'activité que leur classification est complexe .D'une manière générale, ils peuvent être classés en fonction de la nature de l'espèce à combattre mais aussi en fonction de la nature chimique de la principale substance active majoritaire qui les compose (**Merihi et al.,2008**).

## Chapitre 02 : Les Pesticides

---

### 3.1. Classification chimique

Les pesticides se classent en fonction de leur structure chimique ou de leur origine, en insecticides minéraux ou organiques, ou insecticides naturels ou de synthèse.

Quatre groupes principaux sont distingués: les insecticides non organiques, insecticides organiques d'origine végétale ou de synthèse et les régulateurs de croissance.

(Habbes *et al.*,2013)

#### 3.1. Les pesticides inorganiques

Les pesticides non organiques comportent : les produits arsenicaux est un insecticide d'ingestion particulièrement contre les insectes broyeur (Fabre *et al.*,1954 ; Abednnour *et al.*,2016) ; les composés soufrés sous forme d'un insecticide poudre peu actif utilisé contre les acariens (Winteringhan *et al.*,1952 ; Abednnour *et al.*, 2016) ; l'acide cyanhydrique est une gaz très toxiques et s'applique sur les arbres recouverts d'un bâche (Mullins *et al.*,1955); et l'acide borique est un pesticide très efficace agit par ingestion (Ford *et al.*,2000 ; Goreet Achal *et al.*,2004 ; Morachiet *et al.*,2005 ; Habbes *et al.*,2013).

#### 3.1. Les pesticides organiques de synthèse

Les pesticides organiques de synthèse, d'une forte toxicité pour l'homme et l'environnement (Honde *et al.*,2005 ; Woignie *et al.*,2015) regroupent : les organochlorés (aldrine, chlordante, lindana, dicamba, dieldrine et DDT) très peu volatiles non solubles dans l'eau, mais solubles dans les solvants organiques, sont des modulateurs des canaux sodium et dépresseurs de système nerveux, endocrinien et immunitaire (Mary et Ambur *et al.*,2000); les phyréthrénoïdes (deltaméthine, cyperméthine et cyfluthine) dérivés du pétrol ,sont des modulateurs des canaux sodium. Les carbamates comme le carbaryle, le méthyle, le propoxure et récemment le benfuracarbe de moindre toxicité sont susceptibles de provoqué des perturbations comportementales affectant plus particulièrement la locomotion et l'équilibre (Saglioet *et al.*,1998 ; Pauli *et al.*,2000).

#### 3.1. Les pesticides organiques d'origine végétale

Les pesticides organiques d'origine végétale regroupent la nicotine, le pyrèthre, ou encore la roténone. La nicotine est le principal alcaloïde, extrait du tabac, insecticide fumigène agissant sur les synapses du système nerveux central des insectes (Schrader *et al.*,1987). Le pyrèthre, extrait des fleurs de Chrysanthème (*Chrysanthemum cinérariaefolium*), agit par



## Chapitre 02 : Les Pesticides

---

contact sur le système nerveux des insectes, provoquant une perte d'équilibre, des phénomènes convulsifs, une paralysie et finalement la mort (**Gaudin et al.,2001**). La roténone, extrait de la racine de *Derris* ou de *Lonchocarpus* agit par contact et ingestion en bloquant l'absorption de l'oxygène par les cellules (**Corbette et al.,1994**). En outre, la famille des néonicotinoïdes qui regroupent plusieurs molécules tel que l'acétamipride, le fipronil, s'est enrichie d'une molécule récente, l'imidaclopride, qui est un composé neurotoxique a un mode d'action semblable à la nicotine, en agissant par contact ou ingestion sur les récepteurs acétylcholiniques-nicotiniques du système nerveux chez les insectes (**Maiza et al.,2013 ; Kilani-Morackchi et al.,2014 ; Messiad et al.,2015**). Cette gamme d'insecticides a été largement utilisée pour la lutte contre les fléaux.

### 3.2. Les régulateurs de croissance

Les régulateurs de croissance des insectes (IGRs) sont de nouvelles molécules. Ces composés naturels et/ou synthétiques agissent de manière spécifique en perturbant des éléments vitaux dans le développement de l'insecte visé. Les IGRs sont répartis en trois grands groupes: les agonistes et antagonistes de l'hormone juvénile (JH), les inhibiteurs de la synthèse de la chitine et les agonistes et antagonistes de l'hormone de mue. Ils inhibent en effet, soit la régulation des deux principales hormones du développement, l'hormone juvénile (J.H) et les écdystéroïdes, soit le processus de mue (**Dhadialla et al.,2005 ; Aribi et al.,2006**).

### 3.3. Classification biologique

En se basant sur le deuxième critère qui est l'action sur le parasite, les pesticides sont classés en: insecticides, acaricides, fongicides, antibiotiques à usage agricole, herbicides, molluscicides, rodenticides, nematicides, corvicides (**El- Bakouri et al.,2006; Bazzi et al., 2010**).

### 3.4. Classification selon l'usage

Les pesticides sont utilisés dans plusieurs domaines d'activités pour lutter contre des organismes vivants nuisibles. Il existe six catégories de pesticides selon leur destination de traitement, à savoir : les cultures, les bâtiments d'élevage, les locaux de stockage des produits végétaux, les zones non agricoles, les bâtiments d'habitation, l'homme et les animaux. L'agriculture est de loin l'activité la plus consommatrice de pesticides. L'usage non agricole ne représente en effet que 12% du marché global (**Fillatre et al.,2011**).

## Chapitre 02 : Les Pesticides

---

### 4. l'utilisation des pesticides

- **En Agriculture:** sont utilisés pour lutter contre les insectes, les champignons etc.....
- **En Domestiques:** Sont utilisée dans des applications comme la protection du bois contre les champignons etc.....
- **En Médecine:** sont utilisés dans le cadre de programmes de santé publique, afin de lutter contre certaines maladies humaines, surtout dans les zones rurales
- **En l'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-Mokhtari et al.,2012**).

### 5.1.Les Voies d'exposition

#### 4.1.Voie cutanée

La peau constitue généralement une barrière relativement imperméable aux substances chimiques. Toutefois, la majorité des pesticides peuvent être absorbés à travers toute la surface corporelle et ce, en quantité suffisante pour causer des effets systémiques tant aigus que chroniques en plus des effets dermatologiques et oculaires possibles. Les pesticides peuvent être absorbés plus facilement par certaines régions corporelles comme le cuir chevelu, le front, les yeux et les organes génitaux (**Samuel Et Saint-Laurent et al.,2001**). La durée d'exposition, les conditions de la peau, la température et l'humidité influencent le degré d'absorption (**Piche et al.,2008**).

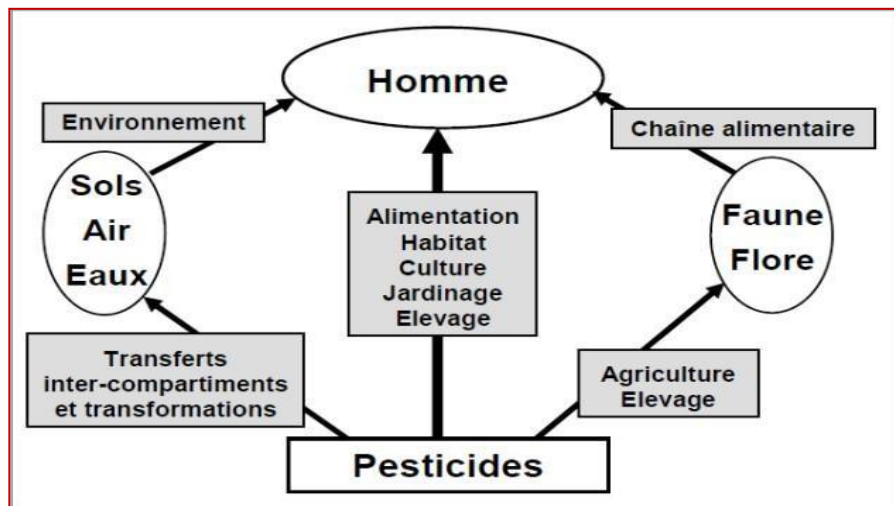
#### 4.1. Voie respiratoire

L'exposition par les voies respiratoires constitue la voie d'intoxication la plus rapide et la plus directe. Les pesticides qui sont normalement appliqués sous forme d'aérosol, de brouillard ou de gaz peuvent facilement être inhalés. Ces produits peuvent aussi adhérer à des particules de poussières en suspension et parfois même à la fumée de cigarette. Le risque d'exposition par cette voie est normalement plus important lorsque les travaux sont effectués dans un espace fermé, comme une serre ou un tunnel de culture (**Samuel Et Saint- Laurent et al.,2001**).

## Chapitre 02 : Les Pesticides

### 4.2. Voie digestive (voie orale)

Selon **Piche (2008)**, les intoxications les plus sévères se produisent lorsque le pesticide est accidentellement ingéré. L'absorption accidentelle se produit principalement par la contamination des mains ou d'aliments, d'où l'importance de se laver les mains après avoir manipulé des pesticides ou avoir été en contact avec une surface contaminée.



**Figure 07:** Modes d'exposition de l'homme aux pesticides (**Merihi et al.,2008**)

### 5. Mode d'action des pesticides

#### 5.1. Action sur les végétaux

La diversité des plantes sauvages dans les champs agricoles et leurs bordures est en déclin, particulièrement dans les prairies infertiles et aux pieds des haies (**Isenring et al.,2010**)

#### 5.2. Action sur les animaux

Parmi les divers types d'antiparasitaires utilisés, les organophosphorés constituent la principale cause de mortalité par intoxication aiguë dans la faune sauvage. (**Isenring et al.,2010**)

### 6. Effets et risques pour la santé publique et les écosystèmes

L'utilisation des produits phytosanitaires a permis d'augmenter considérablement les rendements agricoles en réduisant les pertes dues aux ravageurs des cultures, mais cela n'a pas été sans contrepartie (**Merhi et al.,2008**).

## Chapitre 02 : Les Pesticides

### 7.1 Effets et risques pour les écosystèmes

- **L'air:** La présence de pesticides est observée dans toutes les phases atmosphériques en concentrations variables dans le temps (**Merhi *et al.*,2008**).
- **L'eau:** La contamination des nappes souterraines est le sujet de préoccupation principal dans la mesure où elle peut être l'indicateur d'une pollution insidieuse et durable de l'eau (**Anonyme *et al.*,2010**)
- **Le sol:** La plupart des produits phytosanitaires arrivent tôt ou tard au sol où ils sont soumis à un ensemble de processus conditionnant leur devenir et leur dispersion vers d'autres compartiments de l'environnement (**Barriuso *et al.*,2004**).



**Figure 08:** Devenir des pesticides dans l'environnement (**Lissalde *et al.*,2010**).

### 7.2. Effets et risques pour la santé humaine

De nombreux travaux ont signalé des problèmes de santé liés à l'exposition aux pesticides, en particulier les pesticides à toxicité élevée pour les mammifères ou ceux qui persistent dans l'environnement (**Cooper et Dobson *et al.*,2007**). Aussi, la probabilité de subir des effets néfastes sur la santé dépend du type de pesticide et des autres produits chimiques qu'il contient, de la quantité administrée, de la durée et de la fréquence de l'exposition (**Jakubowski et Trzcinka-Ochocka *et al.*,2005**).

### 7. Toxicité des pesticides

Les effets de l'exposition aux pesticides chez l'homme nécessitent de distinguer :

#### 7.1. 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 *et al.*,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, certaines substances inertes présentes dans les formulations commerciales peuvent contribuer à moduler le niveau de risque d'intoxication. Par ailleurs, la voie d'exposition (orale, cutanée ou respiratoire) ainsi que les susceptibilités individuelles pourront aussi jouer un rôle important sur la sévérité des symptômes observés (**Samuel et Saint-Laurent *et al.*,2001**).

#### 7.2. 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 *et al.*,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-Laurent *et al.*,2001**).

### Néonicotinoïdes

#### 1 .Définition

Sont des insecticides largement utilisés dans le traitement des semences contre des insectes suceurs de sève : les pucerons, aleurodes et cicadelles. Utilisés dans les cultures comme le maïs contre les taupins (**Agriotes brevis et al.,2000**) et ils sont aussi utilisés dans les vergers contre des lépidoptères de la famille des tortricidés, les carpocapses (**Cydia pomonella et al.,1998**) Graphita molesta. (**Furlan et al.,2018**)

#### 2. Mode d'action des néonicotinoïdes

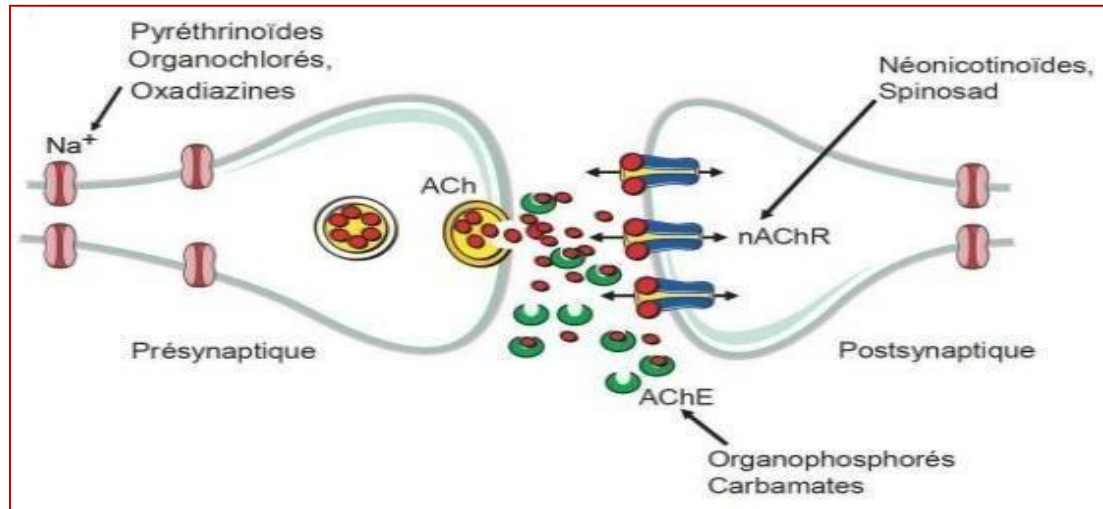
Le système nerveux est constitué d'un réseau de neurones interconnectés par le biais de jonctions spécifique : les synapses. Le message véhiculé au niveau d'une synapse peut être de nature électrique ou de nature chimique (neurotransmetteurs). Cependant, quelle que soit la nature du signal, la perception de l'information au niveau de la cellule post-synaptique provoque l'activation ou l'inhibition de récepteurs ou de canaux ioniques membranaires (**Raymond-Delpech 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 influx de Na<sup>+</sup> extracellulaire et un efflux de K<sup>+</sup> 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-Arreola et al.,2011; Jeschke et al., 2013; Ahmed et al.,2015**).

Les récepteurs nicotiniques sont composés de cinq sous-unités qui forment un canal permettant le passage sélectif d'ions Na<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup> et K<sup>+</sup> (**Efsa et al.,2014**). Les néonicotinoïdes, insecticides neurotoxique 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. Ce dysfonctionnement cause éventuellement la tétanie (crises contractures

## Chapitre 02 : Les Pesticides

musculaires), gèrescence neuronale et puis la mort d'insecte (**Buckingham *et al.*,1997**). La majorité de ses insecticides sont á dualité d'action, agit par contact et ingestion à de très faibles doses (**Matsuda *et al.*,2001**; **Nauen *et al.*,2006** ; **He *et al.*,2012**).



**Figure 09** : Représentation schématique d'une synapse cholinergique entre deux neurones avec les cibles principales des néonicoténoïdes. ACh : acétylcholine ; AChE : acétylcholinestérase ; nAChR : récepteur cholinergique de type nicotinique ; Na : canal sodium (**Raymond-Delpech *et al.*,2005**).

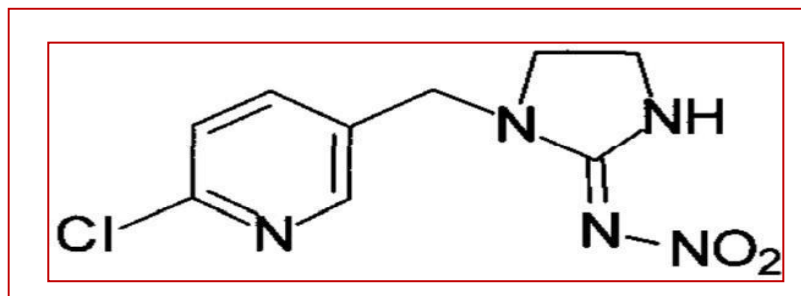
### 3. Métabolisme des néonicotinoïdes

A l'instar de toutes les molécules toxiques pour un organisme donné, les néonicotinoïdes sont métabolisés par l'organisme où ils ont été introduits. Bien qu'il soit difficile de connaître l'ensemble des métabolites qui en découlent, quelques-uns des principaux métabolites sont connus. Les travaux de (**Suchail *et al.*,2003**) 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.

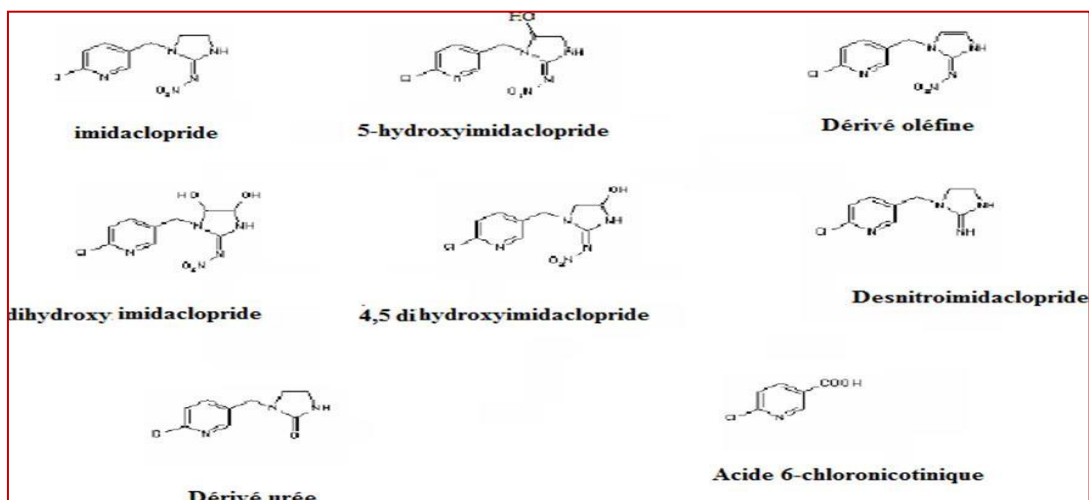
### L'imidaclopride

#### 1. Définition de L'imidaclopride

L'imidaclopride (1-(6-chloro-3-pyridylmethyl)-N-nitroimidazolidin-2-ylidèneamine), est un chloro-nicotinyle systémique insecticide sa formule développée est représentée dans la **figure 11**, qui agissent comme agonistes des récepteurs nicotinique post synaptiques de l'acétylcholine (nAChRs), dont le mode d'action sur le système nerveux des insectes diffère de celui des produits neurotoxiques traditionnels (**Wamhoff et Schneider *et al.*,1999**). Il s'agit d'un insecticide utilisé dans le monde entier, qui a été commercialisé en 1991 par Bayer AG et Nihon Tokushu Noyaku Seizo KK et a été utilisé de plus en plus depuis lors. Il est utilisé principalement pour contrôler les insectes suceurs sur les cultures comme les pucerons, les cicadelles, les thrips et termites (**Tišler *et al.*,2009**).



**Figure 10** : La structure chimique de l'imidaclopride (**Wamhoff et Schneider *et al.*,1999**).



**Figure 11** : Principaux métabolites de l'imidaclopride (**Suchail *et al.*,2003**).



## Chapitre 02 : Les Pesticides

---

### 1. Propriétés chimiques

L'Imidaclopride est un produit stable dans les conditions normales de stockage. Des produits de décomposition dangereux se forment en cas de feu, tels que des oxydes de carbone ou d'azote, de l'acide chlorhydrique ou du cyanure d'hydrogène. (**Bromilow,R.H.Et chamberlaine,k *et al.*,1989**).

### 2. Utilisation de l'imidaclopride

#### 2.1. Utilisation de L'Imidaclopride dans agriculture

Il est important de rappeler que l'imidaclopride est un insecticide dit« systémique». Cela signifie qu'il s'insinue dans la sève des plantes, et se répand dans toutes ses parties. Ainsi, il possède deux modes de pénétration sur les insectes: soit par contact, soit par ingestion. L'imidaclopride entre dans la composition de plusieurs substances. Comme par exemple dans la Gaucho qui sert à traiter les céréales, ou le confidor utilisé pour traiter les arbres fruitières, ou encore le provado, utilisé principalement dans les jardins. L'imidaclopride est donc très souvent employé dans le traitement des semences, de par son effet puissant contre les insectes piqueurs-suceurs (comme par exemple les tiques, les pucerons ou encore les cicadelles).utilisés en agriculture sous forme de sprays, ce qui conduit à terme à certains résidus. (**Laycock *et al.*,2014**).

#### 2.1. Utilisation L'Imidaclopride dans l'industrie domaine vétérinaire

Utilisé pour lutter contre les puces et les tiques chez les animaux de compagnie (chiens, chats et furets). (**Laycock *et al.*,2014**).

### 3.Métabolisme d'imidaclopride

Le métabolisme de l'imidaclopride est simple; il existe deux voies principales de métabolisme dans les systèmes mammifères. Le premier est le clivage oxydatif en imidazolidine, qui ne semble pas être métabolisé davantage, et l'acide nicotinique 6-Cl. Le fragment imidazolidine est excrété directement via l'urine, et le fragment nicotinique est dégradé via une conjugaison au GSH eu dérivé d'acide mercapturique et ensuite au l'acide méthylmercaptanicotinique. La deuxième importante voie de biotransformation est l'hydroxylation de la molécule dans l'anneau imidazolidine suivi de l'élimination de l'eau sous la formation d'un métabolite insaturé (**Thyssen et Machemer *et al.*,1999**).

## Chapitre 02 : Les Pesticides

---

L'imidaclopride est rapidement absorbée par le tractus intestinal et rapidement distribué dans le système mammifère, il est rapidement absorbée, métabolisé dans le foie et excrété principalement via l'urine (**Vardavas *et al.*,2018**).

### 3.Effets toxicologiques

#### 5.1.Toxicité aiguë

Selon l'OMS et l'agence de protection de l'environnement des États-Unis, l'imidaclopride est classée dans la catégorie «modérément toxique» classe II ou III, et présente une toxicité aiguë par voie orale plus importante chez la souris que chez le rat : la DL50 orale est de 450 mg.kg<sup>-1</sup> de poids corporel chez le rat et 131 mg.kg<sup>-1</sup> chez la souris (**Ajermoun *et al.*,2021**).

#### 5.1. Toxicité chronique

Plusieurs études illustrent la toxicité de l'IMI par ses différents mécanismes et leurs effets. Des études récentes montrent des effets de toxicité de l'IMI sur le système immunitaire, en plus des effets sur la reproduction chez les rats mâles (**Hassan *et al.*,2019**).

L'exposition chronique à l'imidaclopride induit une inflammation et un stress oxydatif dans le foie et les reins et même dans le système nerveux central chez le rat (**Duzguner2010; Sonphule *et al.*,2019**).

#### 5.3. Effets mutagéniques

L'imidaclopride est faiblement mutagénique. Sur 23 analyses de tests de mutagénicité en laboratoire, seulement deux ont montré des effets positifs : des changements sur les chromosomes de lymphocytes humains et une génotoxicité sur les cellules chinoises d'ovaire de hamster.

### 5.4.Toxicité pour la reproduction

Une affection d'organe reproducteur chez les rats mâle, exposé trois mois à des doses d'imidaclopride inférieure à la dose sans effet observable (NOEL) qui est de 5 à 10 mg kg<sup>-1</sup> et diminution de la masse des organes sexuels accessoires , une diminution également du niveau de la testostérone et la concentration de sperme, avec une distorsion des spermatozoïdes, une modification des lipide qui composent le tissu testiculaire, une fragmentation de l'ADN séminal et l'apoptose des cellules spermatogènes (**Bal *et al.*,2012**).

### 5.4.Effets Neurotoxique

Dans une étude chez le rat administré par sonde gastrique jusqu'à 45 et 90 mg/kg de poids corporel pendant 28 jours provoquent une baisse significative de la activité locomotrice spontanée et douleur seuil chez le rat. Il existe également des études de neurotoxicité chronique et même aigue (**Lonare *et al.*,2014**).

### 5.4.Effets tératogènes

Une étude de toxicité développementale chez les rats alimentés par sonde gastrique jusqu'à 100 mg/kg/jour les jours 6 à 16 de gestation a eu comme conséquence un NOEL de 30 mg/kg/jour (basé sur des anomalies squelettiques observées à la dose la plus élevée de 100 mg/kg/jour) (Pike et Reed, 1993).Une étude de toxicité développementale chez des lapins alimentés par sonde gastrique avec des doses d'imidaclopride pendant les jours 6 à 19 de gestation, a eu comme conséquence un NOEL de 24 mg/kg/jour basé sur la diminution du poids corporel et les anomalies squelettiques observées à 72 mg/kg/jour (la dose la plus élevée) (**Federal Register *et al.*,1995**).

### 5.4.Perturbateur endocrinien

L'imidaclopride peut agir comme perturbateur endocrinien et peut perturber le métabolisme et l'homéostasie et contribuent à l'obésité et perturbent la stéroïdogénèse en inhibant les activités enzymatiques du cytochrome P450. Tous ces effets indésirables de l'imidaclopride peuvent présenter un grand risque pour la reproduction et le développement à long terme (Conséquences à l'âge adulte) (**Mikolić et Brčić Karačonji *et al.*,2018**).

## Chapitre 02 : Les Pesticides

---

### 5.4.Effets cancérogènes

L'imidaclopride est classé comme cancérogène du «groupe E», ce qui signifie qu'il n'y a aucune preuve de cancérogénicité chez l'homme (Mikolić et Brčić Karačonji *et al.*,2018).

### 5.4. Effet chez l'abeille

L'imidaclopride peut se révéler toxique pour l'abeille par contact direct mais il ne présente pas de risque quand il est employé comme traitement de graine ou s'il n'est pas utilisé pendant la floraison (Tomlin *et al.*, 2007).

*Partie II*  
*Etude*

**Expérimentale**

# Matériels & méthodes

## 1. Matériel

### 1.1. Matériel biologique et condition d'élevage

Les expérimentations ont été effectuées au niveau de laboratoire de l'université L'Arbi Tébessi de Tébessa. Nous avons utilisé 30 rats blancs mâles *Rattus rattus* de la souche *Wistar*, provenant de l'institut pasteur d'Alger (Centre d'élevages El Kouba, Alger). Agés de neuf semaines, d'un poids corporel vif moyen de 170 à 300 g. Après la souris d'expérimentation, le rat est le mammifère d'expérimentation de l'ordre des rongeurs le plus utilisé en recherche scientifique.



**Figure 12:** Rat male *Rattus rattus* de la race *Wistar*

Ces rats ont été soumis à une période d'adaptation de 30 jours, aux conditions de l'animalerie ; à une température de  $25^{\circ}\pm 2^{\circ}\text{C}$  et une photopériode naturelle.

Les rats sont élevés dans des cages en polyéthylène qui sont tapissées d'une litière constituée de copeaux de bois. Les cages ont été nettoyées et la litière changée quotidiennement.



**Figure 13:** Conditions d'élevage des rats *Rattus rattus*

# Matériels & méthodes

## 1.2. Matériel chimique

Dans ce travail, nous avons utilisé Les Néonicotinoïdes à base l'Imidaclopride (IMI) pour le traitement des rats sous forme solution à deux doses 5 et 50 mg/kg/jour pour le traitement des rat.

### Préparation de la solution de Néonicotinoïdes (IMI)

La solution d'IMI a été préparée en utilisant de l'eau dés-ionisée (DI), agitée pendant 24 heures. Pour la préparation des solutions on met (0.24mg et 2.4 mg) de pesticide en poudre avec 100 ml d'eau distille dans deux flacons déférents après l'agitation des solutions avec un agitateur.

## 2. Méthode

### 2.1. Lotissement et traitement

#### 2.1.1. Lotissement

Les rats mâles ont été répartis en 03 groupes de 10 rats chacun, il s'agit de :

**Lots n°1** : Contient 10 rats comme témoin ne subit aucun traitement.

**Lots n° 2** : Contient 10 rats traités par l'IMI en raison de 5 mg/kg par voie orale.

**Lots n° 3** : Contient 10 rats traités par l'IMI en raison de 50 mg/kg par voie orale (chaque jour pendant 40 jours).



**Figure 14:** Méthode de traitement par voie orale

## Matériels & méthodes

### 2.2. Mesure du poids

La mesure de poids est effectuée sur les rats tous les jours d'une façon régulière pendant la durée d'élevage, soit au cours d'adaptation ou traitement (avant le traitement) à l'aide de balance électronique.



**Figure 15 :** Mesure du poids des rats dans laboratoire

### 2.3. Sacrifice et prélèvement d'organes

Après 40 jours de traitement les rats de 03 lots ont été sacrifiés, les poumons ont été rapidement prélevés après la dissection et rincés dans une solution de chlorure de sodium (NaCl) à 0,9% puis pesées et conservées a température (-20°C), pour les dosages des différents paramètres.



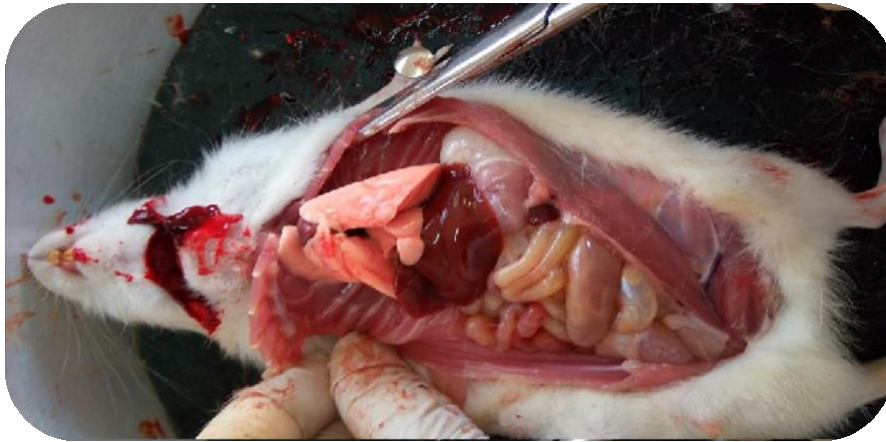
**Figure 16 :** Le sacrifice de rat



## Matériels & méthodes

---

Les rats sacrifiés ont été pesés puis ouverts ventralement pour le prélèvement des organes (figure 17).



**Figure 17** : Prélèvement des organes

### 2.4. Estimation du poids relative du poumon

Le poids relatif des poumons extraits des rats PRp [g/100g de poids corporel]) est calculé par rapport au poids total du rat selon la formule suivant :

$$\mathbf{PRP} \text{ (g/100g de PT)} = \mathbf{PP/PT} \times \mathbf{100}$$

**PP**: poids des poumons (g).

**PT** : poids total de rat (g).

**PRp** : poids relatif des poumons (g)

## Matériels & méthodes

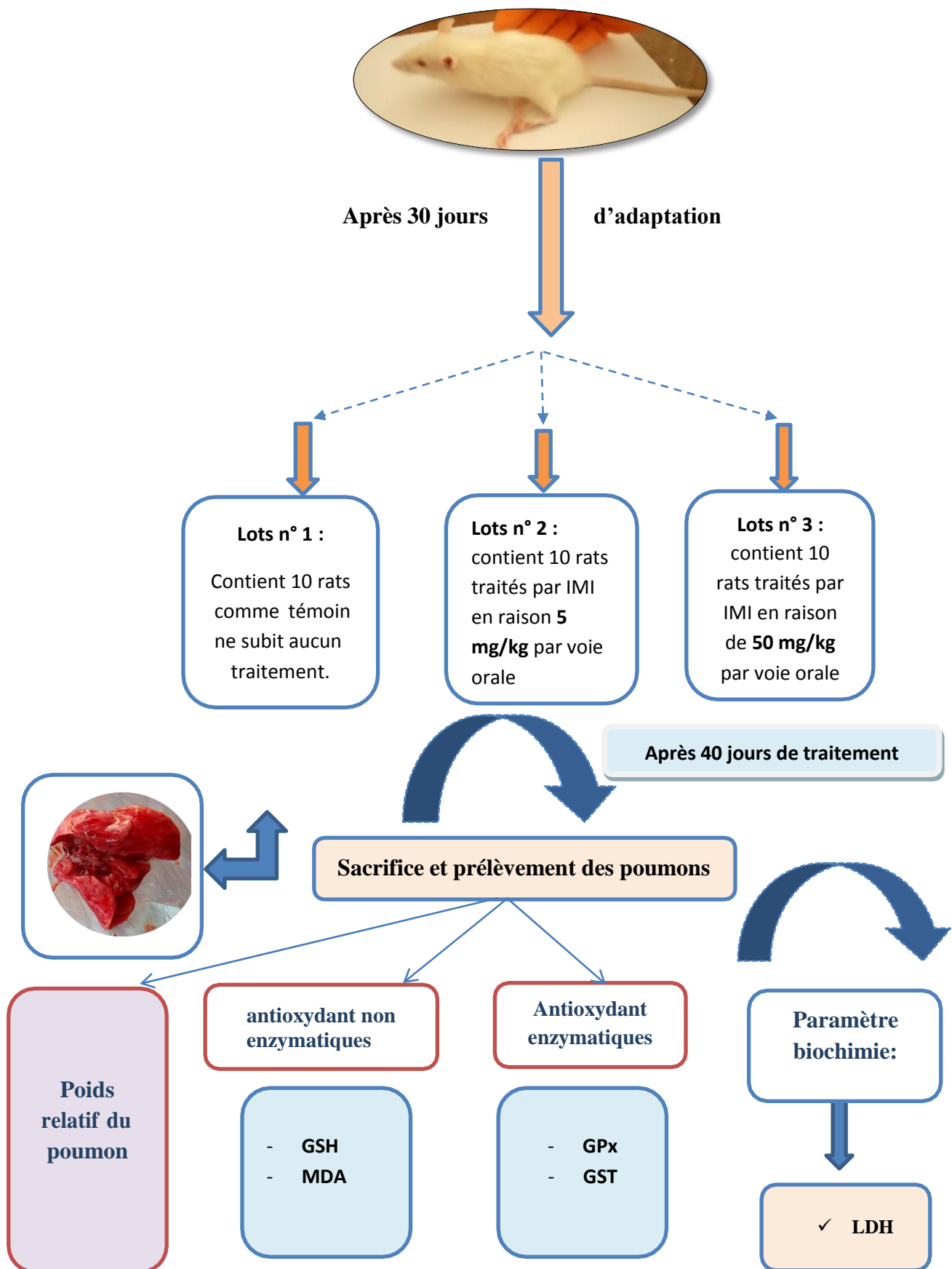


Figure 18 : Schéma récapitulatif du protocole expérimental.

## Matériels & méthodes

---

### 3. Paramètres du stress oxydative

Qui comprend des paramètres enzymatiques et non enzymatiques.

#### 3.1. Biomarqueurs non enzymatiques

##### 3.1.1. Dosage du glutathion (GSH)

###### ❖ Principe de la méthode

Le principe de ce dosage repose sur la mesure de la densité optique de l'acide 2-nitro-5-mercapturique. Ce dernier résulte de la réduction de l'acide 5,5'-dithio-2-nitrobenzoïque (réactif d'Ellman ou DTNB) par les groupements (-SH) du glutathion. Une fois préparé, l'homogénat doit subir une déprotéinisation par l'acide sulfosalicylique à 0,25% afin de protéger les groupements (-SH) du glutathion selon la méthode de **(Weckbeker & Cory *et al.*,1988)**

###### ❖ Protocole expérimental

- Préparer les homogénats à partir de 1ml de culture avec tampon phosphate EDTA (0,02M);
- Prélever 0,8ml de l'homogénat auquel y ajouter 0,2ml d'une solution d'acide sulfosalicylique (SSA) 0,25%;
- Agiter le mélange et laisser pendant 15 min dans un bain de glace;
- Centrifuger à la vitesse de 1000 tours/min pendant 5min;
- Prélever 0,5 de surnageant;
- Ajouter au mélange : 1ml de tampon Tris-EDTA (0,02M d'EDTA, pH 9,6), 0,025ml de DTNB et 0,5ml du surnageant.
- Laisser reposer pendant 5 minutes à température ambiante pour la stabilisation de la couleur. La réaction colorimétrique se développe instantanément;
- Mesurer les absorbances à 412 nm contre le blanc.

La concentration du glutathion est obtenue après application de la formule suivante :

$$GSH \left[ M \frac{GSH}{mg} \right] = \frac{DO \times 1 \times 1,525}{13100 \times 0,8 \times 0,5}$$

## Matériels & méthodes

---

- **DO** : la densité optique.
- **1**: Le volume total des solutions utilisées dans la déprotéinisation (0,8 ml de l'homogénat + 0,2ml de l'acide salicylique).
- **1,525** : Le volume total des solutions utilisées dans le dosage du GSH au niveau du surnageant (0,5ml surnageant + 1ml Tris-EDTA + 0,025ml DTNB).
- **13100** : Coefficient d'absorbance (concernant le groupement (-SH) à 412 nm).
- **0,8**: Le volume de l'homogénat.
- **0,5** : Le volume du surnageant trouvé dans un 1,25ml

La concentration de GSH est mesurée par rapport à 1mg de protéine. C'est pour cela ce dosage doit être accompagné par le dosage des protéines.

### 3.1.2. Dosage du Malondialdéhyde (MDA)

Le MDA est l'un des produits terminaux formés lors de la décomposition des acides gras polyinsaturés (PUFA) méditées par les radicaux libres.

#### ❖ Principe

Les malondialdéhydes (MDA) sont dosés selon la méthode d'**(Esterbauer *et al.*,1992)**. Cette méthode est basée sur la mesure colorimétrique de la réaction entre l'acide thiobarbiturique (TBA) et le malondialdéhyde (MDA) dans un milieu acide et chaud (100°C) en donnant un produit rouge brun dont l'intensité de la coloration est mesurée à une longueur d'onde de 530 nm.

#### ❖ Protocole expérimental

- Préparer les homogénats à partir de 200mg d'organe avec tampon d'homogénéation TP (pH 7,4);
- Centrifuger à 3000 tours/min pendant 10 min;
- Prélever 375 µl de surnageant;
- Ajouter 150 µl de solution tampon TBS (Tris 50 mM, NaCl 150 mM pH 7.4);
- Ajouter 375 µl de solution TCA-BHT (TCA 20%, BHT 1%);
- Agiter et centrifuger à 1000 tours/min pendant 10 min;
- Prélever 400 µl de surnageant;
- Ajouter 80 µl d'HCl 0.6 M;
- Ajouter 320 µl de solution Tris-TBA (Tris 26 mM, TBA 120 mM);
- Mélanger et incubé au bain marie à une température de 80°C pendant 10 min;

## Matériels & méthodes

➤ Lire La densité optique à  $\lambda = 530$  nm.

L'absorbance est directement proportionnelle à la quantité de MDA formé, donnant ainsi une évaluation précise des lipides peroxydés. La concentration du MDA est calculée selon la loi de Beer-Lambert (DO = E.C.L) :

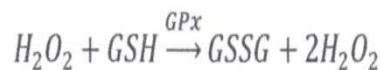
$$[c] \left( \frac{\text{nmol}}{\text{mg}} \text{ de protéines} \right) = \frac{DO \times 10^6}{s \times L \times X \times Fd}$$

- **C** : la concentration en nmole /mg de protéines.
- **DO** : densité optique lue à 530 nm.
- **E**: Coefficient d'extinction molaire du MDA =  $1,56.10^5$  M-/cm.
- **L** : Longueur de la cuve utilisée (1cm).
- **X** : concentration de l'extrait en protéines (mg/ml)
- **F.d** : Facteur de dilution (Fd = 0.2083).

### 3.2. Biomarqueurs enzymatiques

#### 3.2.1 Dosage de l'activité du glutathion peroxydase (GPx)

L'activité enzymatique du glutathion peroxydase (GPx) a été mesurée par la méthode de (Flohe & Gunzler *et al.*,1984 ) Cette méthode est basée sur la réduction de peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ) en présence du glutathion réduit (GSH), ce dernier est transformé en (GSSG) sous l'influence de GPx selon la réaction suivante :



#### ❖ Protocole expérimental

- Préparer les homogénats à partir de 200mg d'organe avec tampon d'homogénéation TP (pH 7,4);
- Centrifuger à 3000 tours/min pendant 10 min;
- Prélever 0.2 ml de surnageant;
- Ajouter 0.4 ml de GSH (0.1 mM);
- Ajouter 0.2 ml de solution tampon TBS (Tris 50 mM, NaCl 150 mM, pH 7.4);
- Incuber au bain marie à 25°C, pendant 5 min;
- Ajouter 0.2 ml de  $H_2O_2$  (1.3 mM) pour initier la réaction, laissé agir pendant 10 min;
- Ajouter 1 ml de TCA (1%) pour arrêter la réaction;
- Mettre le mélange dans un bain de glace pendant 30 min;
- Centrifuger durant 10 minutes à 3000 tours /min;

## Matériels & méthodes

- Prélever 0.48ml de surnageant;
- Ajouter 2.2ml de solution tampon TBS;
- 4Ajouter 0.32ml de DTNB (1mM);
- Mélanger et après 5 minutes lire les densités optiques à 412 nm.

La détermination de l'activité enzymatique de la GSH-Px se fait à l'aide de la formule suivante:

$$\text{GPx}(\mu\text{mol. mg de protéine}) = \frac{(\text{DOe} - \text{DOb}) \cdot 0,04}{\text{DOb}}$$

- **DO:** échantillon : Densité optique de l'échantillon.
- **DO étalon:** Densité optique de l'étalon.
- **0.04:** Concentration de substrat (GSH).

### ❖ Calcule l'activité GPx

La détermination (calcule) de l'activité de la GPx se fait de la façon suivant:

- ❖ Activité de GSH consommée/min/gr de protéine.
- ❖ Blanc=0.04 micro mole de GSH réduit →DOb.
- ❖ Extrait=0.04 micro mole de GSH réduit → DOe.

Donc la concentration de GSH réduit qui sera oxydée (disparue) = DOe-DOb

$X = (\square\square\square - \square\square\square) \square 0.04/\text{DO b}$  = quantité de GSH réduit disparue (oxydée) dans 0.2 extrait dans 1ml.

L'activité de la GPx = la quantité de GSH réduit oxydée disparue  $.X = \frac{5}{\text{protéine}}$ .

### 3.2.2 Dosage de l'activité de glutathion S-Transférase (GST)

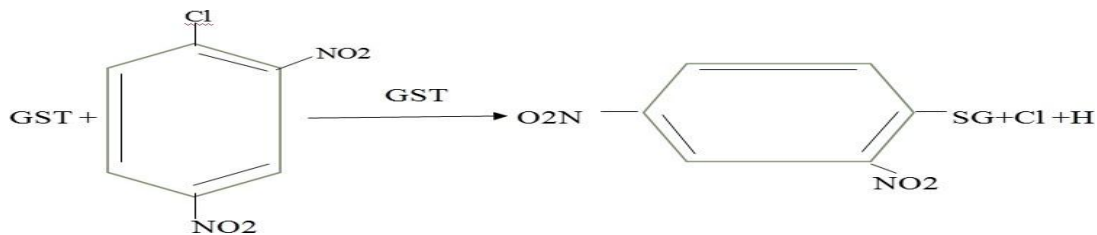
Les glutathion S-transférases appartiennent à une famille d'enzyme multifonctionnelle essentiellement cytosolique, impliqués dans le transport et la biosynthèse intracellulaire, elles catalysent des réactions de conjugaison entre un peptide endogène, le glutathion, et des molécules réactives comportant des sites électrophiles.

La mesure de l'activité de glutathion S-Transférase (GST) est déterminée selon la méthode de (**Habig et al.,1974**), elle mesure la cinétique de formation entre un substrat modèle, le

## Matériels & méthodes

chlorodinitrobenzene (C-DNB) et le glutathion ; Elle est basée sur la réaction de conjugaison entre la GST et un substrat, le CDNB (1-Chloro2, 4 di nitrobenzène) en d'un cofacteur le glutathion (GST), la conjugaison entraine la formation d'une molécule nouvelle.

1-S-Glutathionyle 2-4Di nitrobenzène permettant de mesurer l'activité de GST selon la réaction suivante:



La valeur de la densité optique mesurée est directement proportionnelle à la quantité de conjugué formé elle-même liée à l'intensité de l'activité GST.

Pour cela, nous avons procédé aux étapes suivantes:

- Homogénéisation par 1 ml de tampon phosphate (0.1 M, pH 06).
- L'homogénat est centrifugé à 14000 t/min pendant 30 min et le surnageant récupéré servira comme source d'enzymes.
- Le dosage consiste à faire réagir 200µl du surnageant avec 1.2 ml du mélange CDNB (1mM), GSH (5mM) [20.26 mg CDNB, 153.65mg GSH, 1 ml éthanol, 100 ml tampon phosphate (0.1 M, pH 06)].
- La lecture des absorbances est effectuée pendant une minute et chaque 15 secondes à une longueur d'onde de 340 nm contre un blanc contenant 200 µl d'eau distillée remplaçant la quantité de surnageant.
- La lecture de l'absorbance se fait à 340 nm après 30 s en intervalle de 3 min. La concentration de la GST est obtenue par la formule suivante :

$$\text{GST}(\text{nmol GST}/\text{min}/\text{mg protéine}) = \frac{(\text{DO échant}/\text{min} - \text{DO blanc}/\text{min})}{9,6 \times \text{mg de protéine}}$$

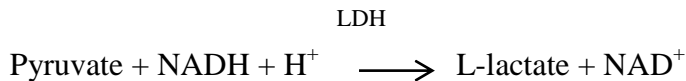
- $\Delta\text{DO échantillon} - \Delta\text{DO blanc}$  : moyenne des DO des échantillons par minute – moyenne des DO des Blancs par minute.
- $\epsilon$ : Coefficient d'extinction moléculaire du C-DNB,  $\epsilon \text{ C-DNB} = 9.6 \text{ mM}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$
- **L**: Trajet optique de la cuve = 1cm.

### 4. Dosage de paramètres biochimiques

#### 4.1. L'activité de lactate déshydrogénase (LDH) tissulaire

##### ➤ Principe

Le lactate déshydrogénase catalyse la réduction du pyruvate par le NADH, selon la réaction suivante :



Le taux de la diminution de la concentration de NADPH mesuré à 340 nm, est proportionnel à la concentration catalytique de LDH présent dans l'échantillon (**Pesce *et al.*,1984**).

### 5. Etude statistique

- ❖ Ces calculs ont été effectués à l'aide de logiciel MINITAB d'analyse et de traitement statistique des données ( version 18.01).
- ❖ Les résultats obtenus sont traités sous la forme de (moyenne ± écartype) et en suites ont représenté en des graphes à l'aide de Microsoft office Excel 2010.
- ❖ La signification de différence entre le lot témoin et les lots traités est vérifiée en utilisant le test de Dunette et de Tukey.
- ❖ La valeur trouvée par le calcul du test peut affirmer que les populations sont différentes avec un risque d'erreur p tel que :
  - $p > 0,05$  = la différence n'est pas significative ns
  - $0,05 > p > 0,01$  = la différence est significative\*
  - $0,01 > p > 0,001$  = la différence est hautement significative\*\*
  - $p < 0,001$  = la différence est très hautement significative\*\*\*
- ❖ Nous avons déterminé, grâce aux statistiques élémentaire ; les paramètres statistiques pour chaque lot expérimental. Les données ont été analysées par l'analyse de la variance à un seul critère de classification (ANOVA I).



# Résultats

## Résultats

### 1. Effet de l'Imidaclopride (IMI) sur le Poids relatif du Poumon (%) des rats

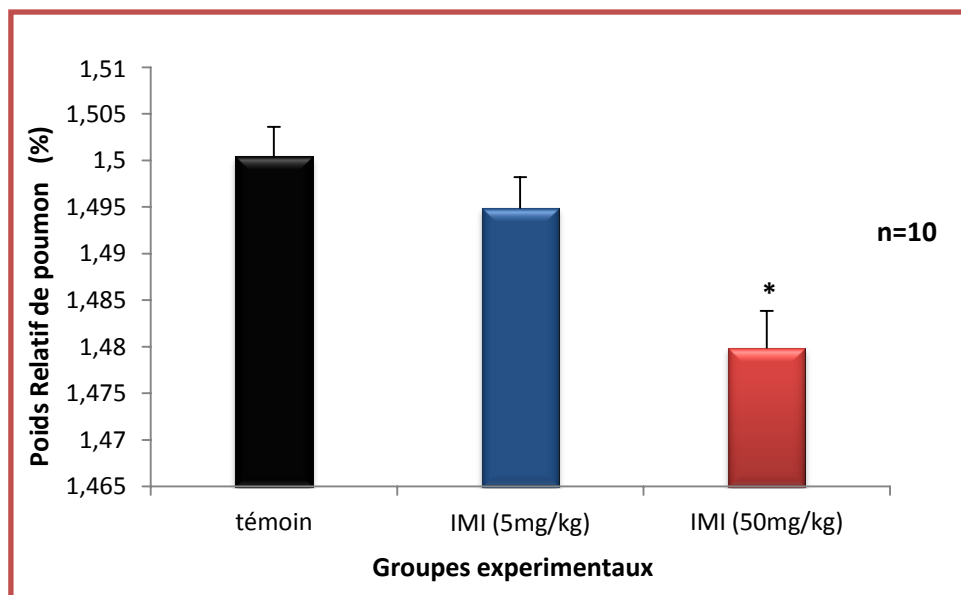
Nous avons suivi l'évolution des poids absolus (PA) et relatifs (PR) du poumon chez les rats témoins et les rats traités par l'Imidaclopride (IMI).

Pour le suivi des changements des poids relatif du poumon des rats pendant la période du traitement. Nous remarquons une diminution significative ( $p < 0.05$ ) du poids relatif du poumon chez le groupe traité par l'Imidaclopride (IMI) à dose (50mg/kg/j) comparant au groupe témoin. Tandis que, on enregistre une diminution non significative ( $p > 0.05$ ) chez le groupe traité par l'Imidaclopride (IMI) à dose (5mg/kg/j) par rapport aux témoins.

**Tableau 02** : Variation de poids relative des poumons chez les différents groupes expérimentaux. (Tableau 02; figure 19).

Groupe	Témoin	IMI (5mg/kg)	IMI (50mg/kg)
Poids Relatif de Poumon (%)	1.5004±0.00323	1.4949±0.00333	1.4799± 0.00397*

\* : Différence significative comparant au témoin ( $P \leq 0.05$ ).  
\*\* : Différence hautement significative comparant au témoin ( $P \leq 0.01$ ).  
\*\*\* : Différence très hautement significative comparant au témoin ( $P \leq 0.001$ ).  
P : Seuil de signification.



**Figure 19**: Evaluation des poids relative du poumon chez les rats témoins, traités par l'Imidaclopride (IMI) après 40 jours de traitement.

# Résultats

## 2.Effet du l'Imidaclopride (IMI) sur les paramètres de stress dans les poumons des rats

### 2. 1. Effet sur les paramètres non enzymatiques

#### 2.1.1. Effet sur le taux de GSH

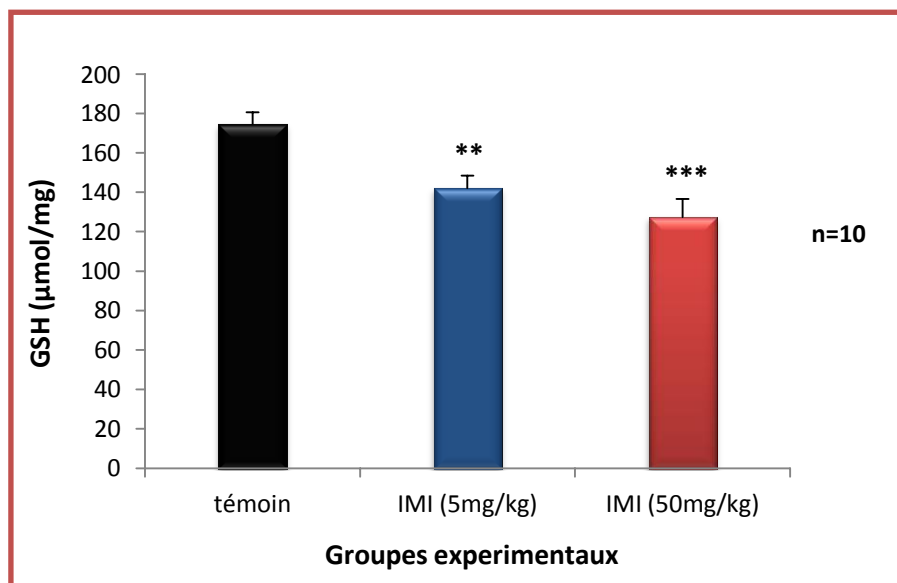
Cette figure (20) représente la variation de taux de GSH chez les rats traités par l'Imidaclopride (IMI) par rapport les témoins.

Dans notre travaille nous observons une diminution très hautement significative ( $p < 0.001$ ) chez le lot traitée par l'Imidaclopride (IMI) à dose (50 mg/kg/jour) aussi une diminution hautement significative ( $p < 0.01$ ) chez le lot traitée par l'Imidaclopride (IMI) à dose (5mg/kg/jour).

**Tableau 03:** Taux de GSH pulmonaire des rats dans les différents groupes expérimentaux.

Groupe	Témoin	IMI (5mg/kg)	IMI (50mg/kg)
GSH ( $\mu\text{mol}/\text{mg}$ de protéine)	174.59 $\pm$ 6.06	142.08 $\pm$ 6.45**	127.38 $\pm$ 9.16***

\* : Différence significative comparant au témoin ( $P \leq 0.05$ ).  
\*\* : Différence hautement significative comparant au témoin ( $P \leq 0.01$ ).  
\*\*\* : Différence très hautement significative comparant au témoin ( $P \leq 0.001$ ).  
P : Seuil de signification.



**Figure 20:** Variation de teneur pulmonaire en GSH pulmonaire chez les rats témoins, traités par l'Imidaclopride (IMI), après 40 jours de traitement.

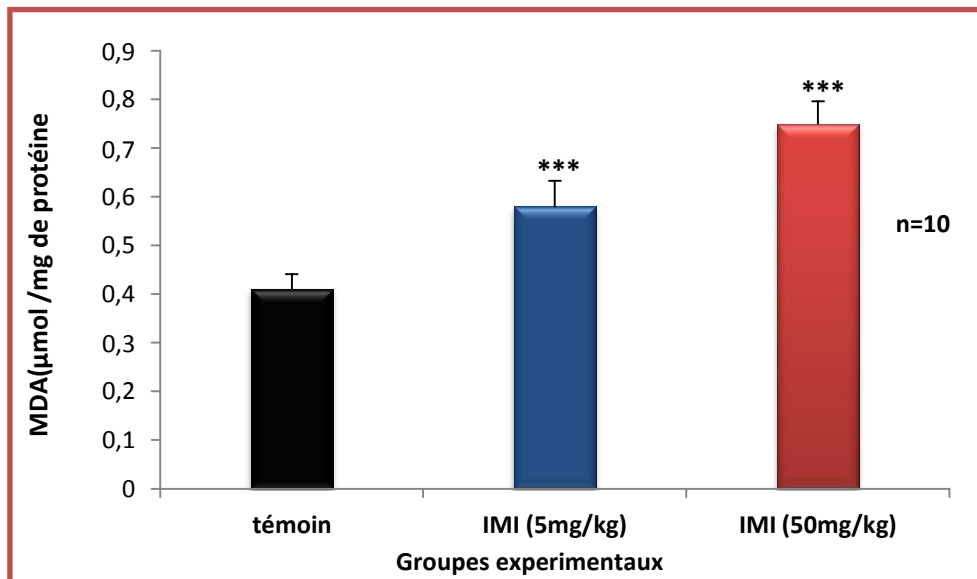
## Résultats

### 2.1.2 Effet sur le taux de Malondialdéhyde (MDA)

D'après les résultats présentés dans la figure 21 et tableau 04 .On observe une augmentation très hautement significative ( $P=0.000$ ) du taux de MDA pulmonaire chez les rats traité par l'IMI (50mg/kg) et une augmentation hautement significative chez les rats traité par l'IMI (5mg/kg) par rapport aux témoins.

**Tableau 04:** Taux de MDA pulmonaire des rats dans les différents groupes expérimentaux.

Groupe	Témoin	IMI (5mg/kg)	IMI (50mg/kg)
MDA ( $\mu\text{mol}/\text{mg}$ de protéine)	$0.41 \pm 0.031$	$0.58 \pm 0.053^{**}$	$0.75 \pm 0.046^{***}$
* : Différence significative comparant au témoin ( $P \leq 0.05$ ). ** : Différence hautement significative comparant au témoin ( $P \leq 0.01$ ). *** : Différence très hautement significative comparant au témoin ( $P \leq 0.001$ ). P : Seuil de signification.			



**Figure 21 :** Variation du taux de MDA pulmonaire ( $\mu\text{mol}/\text{mg}$  de protéine) chez les rats témoins et traités après 40 jours.

# Résultats

## 2.2. Effet sur les paramètres enzymatiques

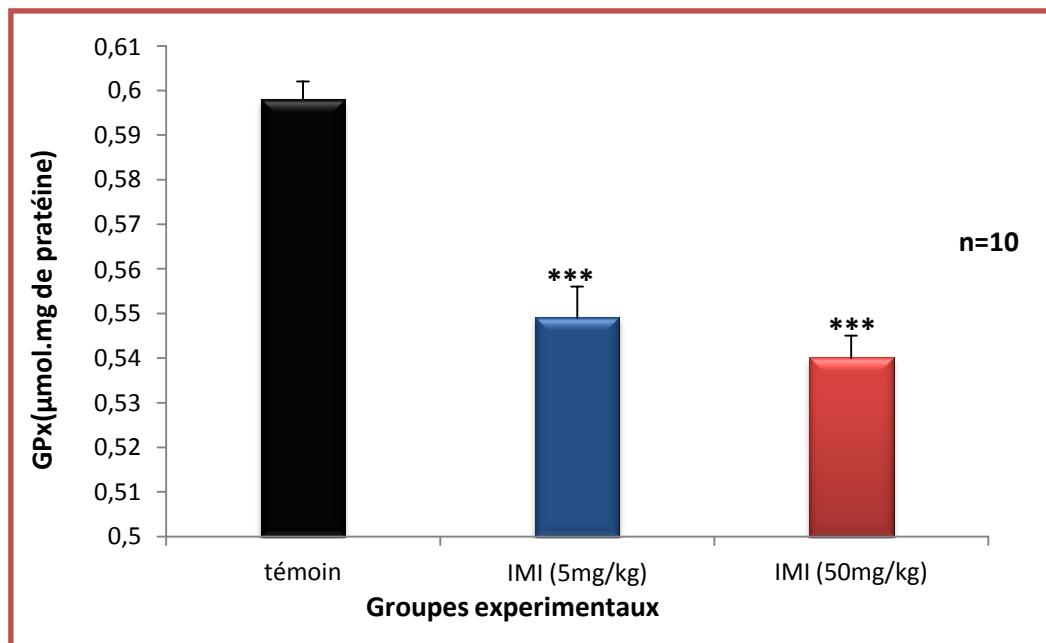
### 2.2.1. Effet sur l'activité de GPx

La figure (22) représente la variation de GPx chez les rats traités par l'Imidaclopride (IMI). Nous observons dans cette présent qui il y a une diminution très hautement significative ( $P < 0.001$ ) dans les lots traitée par l'Imidaclopride (IMI) aux doses (5mg/kg/jour, 50mg/kg/jour) par apport au groupe témoin.

**Tableau 05:** Activité enzymatique de GPx pulmonaire des rats dans les différents groupes expérimentaux.

Groupe	Témoin	IMI (5mg/kg)	IMI (50mg/kg)
GPx ( $\mu\text{mol}/\text{mg}$ de protéine)	$0.598 \pm 0.004$	$0.549 \pm 0.007^{***}$	$0.54 \pm 0.005^{***}$

\* : Différence significative comparant au témoin ( $P \leq 0.05$ ).  
\*\* : Différence hautement significative comparant au témoin ( $P \leq 0.01$ ).  
\*\*\* : Différence très hautement significative comparant au témoin ( $P \leq 0.001$ ).  
P : Seuil de signification.



**Figure 22:** Activité enzymatique de GPx pulmonaire chez les rats témoins, traités par l'Imidaclopride (IMI), après 40 jours de traitement.

## Résultats

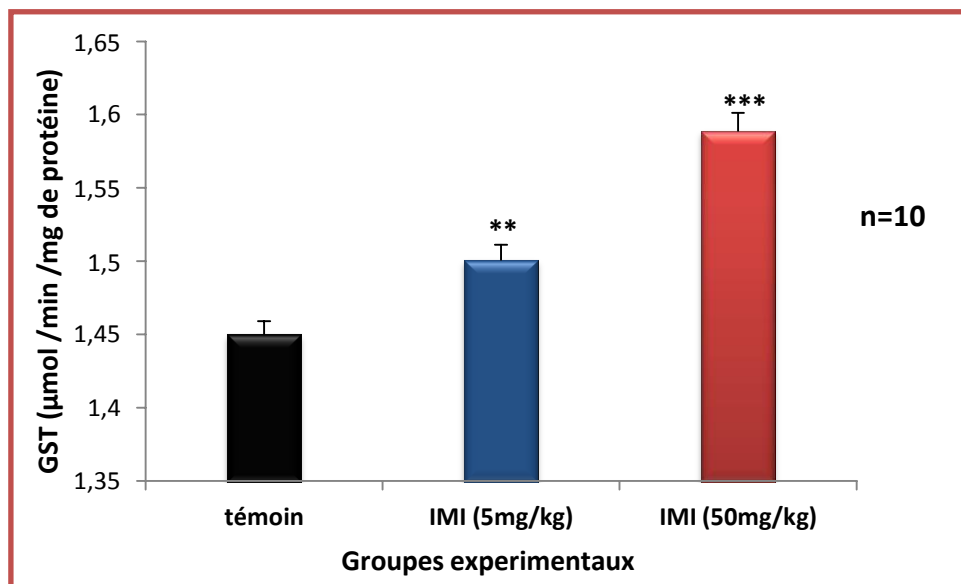
### 2.2.2. Effet sur les variations de l'activité GST (Glutathion –S-transférase)

Cette figure (23) représente la variation de l'activité de GST traités par l'Imidaclopride (IMI), dans notre travail nous observons qu'il y a une augmentation hautement significative ( $P < 0.01$ ) chez le lot traité par l'Imidaclopride (IMI) à dose (5 mg/kg/j) et une augmentation très hautement significative ( $p < 0.001$ ) chez le lot traité par l'Imidaclopride (IMI) à dose (50mg/kg/j) par rapport au groupe témoins.

**Tableau 06 :** Activité enzymatique de GST pulmonaire des rats dans les différents groupes expérimentaux.

Groupe	Témoin	IMI (5mg/kg)	IMI (50mg/kg)
GST ( $\mu\text{mol} / \text{min} / \text{mg}$ de protéine)	1.372 $\pm$ 0.003	1.437 $\pm$ 0.0132 **	1.482 $\pm$ 0.014 ***

\* : Différence significative comparant au témoin ( $P \leq 0.05$ ).  
\*\* : Différence hautement significative comparant au témoin ( $P \leq 0.01$ ).  
\*\*\* : Différence très hautement significative comparant au témoin ( $P \leq 0.001$ ).  
P : Seuil de signification.



**Figure 23 :** Activité enzymatique de GST pulmonaire chez les rats témoins, traités par l'Imidaclopride (IMI) après 40 jours de traitement.

# Résultats

## 3. Evaluation des paramètres biochimiques

### 3.1. Effet du traitement sur l'activité enzymatique de LDH

D'après les résultats représentés dans le tableau (07) et la figure 24, l'activité enzymatique de LDH est augmentée chez les rats traités par l'IMI (5mg/kg) d'une manière hautement significative et on observe une augmentation très hautement significative ( $P=0.000$ ) du taux de MDA pulmonaire chez les rats traité par l'IMI (50mg/kg) par rapport aux témoins

**Tableau 07:** Activité enzymatique de LDH pulmonaire chez les rats témoins, traités par l'Imidaclopride (IMI) après 40 jours de traitement.

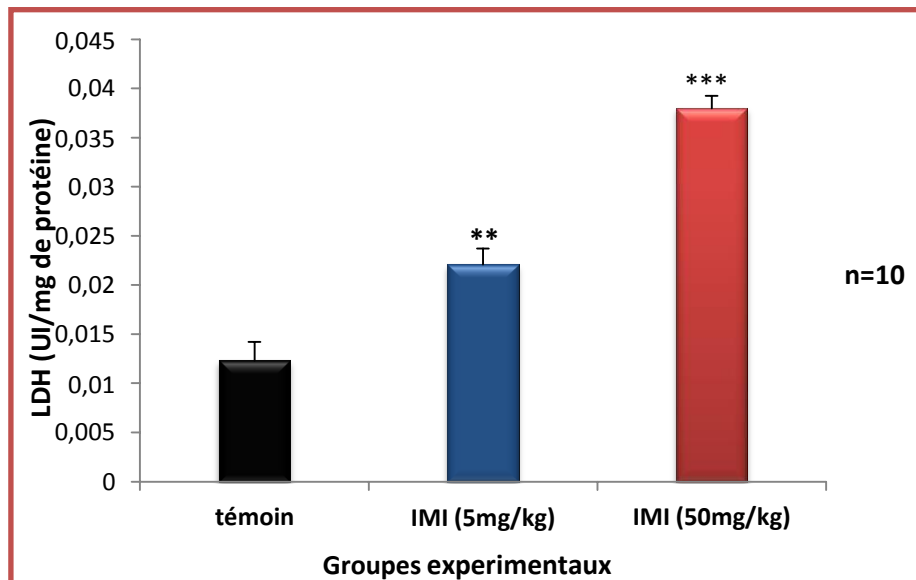
Groupe	Témoin	IMI (5mg/kg)	IMI (50mg/kg)
LDH (UI/mg de protéine)	0.0123±0,0019	0.0221±0.00162**	0.038±0.00124***

\* : Différence significative comparant au témoin ( $P \leq 0.05$ ).

\*\* : Différence hautement significative comparant au témoin ( $P \leq 0.01$ ).

\*\*\* : Différence très hautement significative comparant au témoin ( $P \leq 0.001$ ).

P : Seuil de signification.



**Figure 24 :** Activité enzymatique de LDH pulmonaire chez les rats témoins, traités par l'Imidaclopride (IMI) après 40 jours de traitement.

# Discussion

---

## Discussion

Les pesticides ont été appliqués de manière préventive afin de repousser ou d'atténuer les effets des organismes nuisibles. Bien que la plupart d'entre eux aient été interdits dans de nombreux pays en raison d'effets mutagènes et cancérogènes, les pesticides et leur métabolites sont toujours présents dans l'environnement, en particulier dans les sols et les sédiments, en raison de leur persistance et de leurs propriétés lipophiles. La quantité de pesticides en contact direct avec les microorganismes ciblés est extrêmement faible par rapport à la quantité appliquée. Des effets secondaires indésirables peuvent alors se produire sur certaines espèces, sur les communautés ou sur l'écosystème. (Ayad-mokhtari *et al.*, 2012).

Les pesticides touchent presque l'ensemble des organes de l'être humain à travers la chaîne trophique ; par conséquent cette étude a été basée sur la pneumotoxicité de l'Imidaclopride (IMI) chez les rats *Wistar*, à cause de la similarité qui existe entre les poumons humains et ceux des rongeurs, aussi les rongeurs présentent un bon outil pour étudier les changements pathologiques *in vivo* (Valcheva *et al.*, 2012).

En fait, le stress oxydant est le résultat des processus de multi-étapes causant par un déséquilibre dans la balance entre les pro-oxydants et les antioxydants (enzymatique et non enzymatique) et menant aux dommages tissulaires conduisant en premier lieu à de nombreuses maladies et finalement à l'apoptose. (Lee *et al.*, 2016).

### ➤ L'effet de l'Imidaclopride (IMI) sur le poids relatif des poumons

Les résultats de l'évaluation des paramètres pondéraux suggèrent que l'administration de l'Imidaclopride (IMI) aux doses (5mg/kg/jour ; 50mg/kg/jour) provoque une diminution significative ( $p < 0.05$ ) de poids relatif des poumons des différents groupes des rats. Cette diminution est probablement due à la dégradation des cellules pulmonaire et l'activation de l'excrétion des lipides et l'augmentation de la libération des molécules réactives d'oxygène et provoquent l'oxydation accrue des protéines qui causent la mort cellulaire ou réduisant ainsi les cellules.

Et d'autre part cette réduction est provoquée par le phénomène anorexique et probablement par une nécrose pulmonaire selon (Viviana *et al.*, 2005) ; Chakroun *et al.*, 2016), et confirmé par les études de (Gasmi *et al.*, 2018; Fetouiet *et al.*, 2009).

### ➤ L'effet de l'Imidaclopride (IMI) sur les paramètres du stress oxydatif dans les poumons chez les rats

#### 1. Effet sur le taux de GSH

Le glutathion réduit (GSH) est un tripeptide (Glu-Cys-Gly) contenant un groupe thiol nucléophile qui interagit facilement avec les xénobiotiques alcalins. (Tremblay *et al.*, 2018).

## Discussion

---

Le GSH joue un rôle central dans le processus de défense intracellulaire (Arrigo *et al.*,1999) la glutathion réductase (GSH) réduit le peroxyde d'hydrogène et/ou les peroxydes organiques par la réaction catalysée par la glutathion peroxydase (GPx). (Garait *et al.*,2006).

Nos résultats montrent une diminution des taux pulmonaires de GSH après exposition à l'imidaclopride. Cette diminution est en réponse au stress oxydatif induit par l'imidaclopride (Kumar *et al.*,2017).

La diminution des niveaux de GSH indique que le corps du rat crée un système de défense antioxydant (Grara *et al.*,2012 ; Kehili *et al.*,2017).

D'autre part, la réduction du taux de GSH peut être expliquée par l'augmentation de son utilisation par la GST dans les réactions de conjugaisons avec les insecticides testés, ceci est en accord avec nos résultats qui indiquent une induction de la GST suite aux traitements testés.

Le glutathion est un composé important pour le maintien de l'état réduit de la cellule. Selon plusieurs auteurs, la conjugaison du GSH à des pesticides ou aux métabolites *in vivo* pourrait être la voie majeure de leur détoxification. (Agrawal *et al.*,1991 ; El-Sharkawy *et al.*,1994)

### 2. Effet sur le taux de Malondialdéhyde (MDA)

Le MDA est un marqueur généré secondairement après la peroxydation lipidique provoquée par une altération de la membrane plasmique à travers l'attaque des acides gras polyinsaturés. Cette lipo-péroxydation membranaire semble dépend de l'organe qui accumule plus de métal (Ferrat *et al.*,2003)

La peroxydation lipidique est suivie d'un changement structural des membranes biologiques (Bebiano *et al.*,2005). Ou d'autres éléments contenant des lipides (Al-Mutairiet *et al.*, 2007).

La surveillance de l'étendue de la peroxydation lipidique dans les poumons peut aider à la détection des troubles pulmonaires. En fait, la peroxydation lipidique peut être utilisée comme indice pour mesurer les dommages qui se produisent dans les membranes tissulaires à la suite de la génération de radicaux libres. (Husain *et al.*,2001; Dianzani *et al.*,1985).

D'après les résultats présentés. On observe une augmentation très hautement significative (P=0.000) du taux de MDA pulmonaire chez les rats traité par l'IMI par rapportaux témoins. Ce résultat est en accord avec les résultats d'autres études qui ont mis en évidence une augmentation de la peroxydation lipidique après traitement par les pesticides (Kehrer *et al.*,1993; Ahmed *et al.*,2000).

La peroxydation lipidique accrue chez les rats traités à l'imidaclopride indiquant l'absence d'une génération excessive de radicaux libres provenant du métabolisme dès l'imidaclopride dans les poumons. L'augmentation de la peroxydation lipidique a conduit à la perturbation de



## Discussion

---

l'intégrité de la membrane des cellules pulmonaires et à la fuite d'enzymes cytoplasmiques comme le lactate déshydrogénase (LDH) (**données présentées**).confirmée par le niveau le plus élevé de LDH et par la diminution significative des thiols totaux dans le tissu pulmonaire.

### 3. Effet du traitement sur l'activité enzymatique de LDH

Le lactate déshydrogénase (LDH) est une enzyme qui joue un rôle principal dans le cycle glycolytique de la cellule pour la conservation de l'énergie stockée (pyruvate ou lactate), elle est très largement distribuée dans de nombreux tissus (muscles squelettiques, foie et cœur), mais seule une petite quantité de LDH est habituellement trouvée dans le sang. Cependant, quand les cellules sont abîmé ou détruites, elles libèrent leur LDH dans le torrent circulatoire sanguin. C'est pour cela qu'elle est un bon indicateur de dommage tissulaire des myopathies. Cette enzyme est libérée par plusieurs tissus suite à des dommages oxydatifs (**Lohitnavy et Sinhason et al.,1998**).

Nos résultats montrent une augmentation de l'activité enzymatique de LDH est augmentée chez les rats traités par l'IMI par rapport aux témoins. Cette enzyme est normalement contenue dans la plupart des tissus de l'organisme, et seulement en faible quantité dans le sang lorsque les tissus sont endommagés les cellules libèrent la LDH entraînant une augmentation de sa concentration dans le sang. (Données présentées de poids relative du poumons et taux de l'MDA) .Ceci est confirmé par plusieurs études qui ont montré l'augmentation de l'activité plasmatique de LDH suite à l'exposition à différents insecticides (**Fetoui et al., 2009 ; Saoudi et al.,2011**).

### 4. Effet sur l'activité de GPx

La GPX est une enzyme antioxydant clé qui régule le niveau des ROS (la GPX et capable de nos seulement de réduire le peroxyde d'hydrogène en eau, mais aussi les hydroxydes peroxydes résultant de l'oxydation de acides gras insaturées) et donc protégé les cellules. (**Weber et al.,2002**)

Les résultats obtenus ont montré qu'il y a une diminution très hautement significative ( $P < 0.001$ ) de l'activité enzymatique de GPx dans les lots traitée par l'Imidaclopride (IMI) aux doses (5mg/kg/jour, 50mg/kg/jour) par rapport au groupe témoin. Et ces résultats sont en accord avec les travaux de (**Gasmi et al.,2018**).

Cette diminution de l'activité enzymatique de GPx est due à cause de les molécules des pesticides ou formation des complexes avec les protéines d'une manière générale et endommager les enzymes y compris ceux à l'activité antioxydant. (**Boumaza et al.,2017**)

Et d'autre part cette diminution due par la surproduction de peroxyde d'hydrogène qui provoque une inhibition enzymatique de la GPx. En remarquant malgré on est enregistré une diminution de taux du GSH que l'activité de GPx est diminué. Ceci explique probablement par l'effet toxique d'IMI qui inhibe l'utilisation du GSH.

## Discussion

---

### 5. Effet sur les variations de l'activité GST (Glutathion –S-transférase)

Les glutathion S-transférases (GST) sont des substances majeures enzymes de détoxification de phase II présentes chez tous les organismes eucaryotes. (**Kilanowicz *et al.*,2003**)

Le glutathion S-transférase (GST), joue un rôle important dans la désintoxication des xénobiotiques et/ou dans la protection contre des métabolites nocifs (enzyme de la phase 02 de la conjugaison) générés après la dégradation des macromolécules comme la peroxydation lipidique suite à leur exposition au stress oxydant. (**Jansen *et al.*,2005**)

D'après nos résultats on observe une augmentation hautement significative ( $p \leq 0.001$ ) de l'activité GST dans les tissus étudiés (poumon) chez les lots traité par l'IMI par rapport aux témoins à cause de l'induction enzymatique provoquée. Nos résultats sont cohérents avec l'étude (**Kehili *et al.*,2018**). L'augmentation de l'activité de cette enzyme est une réponse physiologique pour compenser les dommages qui sont dus aux radicaux libres.

Conclusion

## Conclusion et Perspective

---

### Conclusion et Perspective

L'objectif de la présente étude était d'évaluer la pneumo-toxicité de pesticide qui il est l'Imidaclopride (IMI) chez le rat de *Wistar* qui provoque une perturbation des paramètres de stress oxydant qui diffèrent en fonction de la dose d'administration .a la lumière des résultats obtenus, on peut conclure que le gavage de l'Imidaclopride (IMI) par voie orale à dose 5mg/kg/jour et 50 mg/kg/jour du poids corporel chez les rats mâles adultes a induit des perturbations sur les paramètres de stress oxydatif des rats, nous avons trouvé qu'il y'a une perturbation au Niveau des paramètres évaluer conclure comme suivant :

- Une diminution significative au poids relative d'organe.
- Une diminution très hautement significative dans l'activité de GPx.
- Une diminution significative et non significative dans le taux de GSH.
- Une augmentation très hautement significative et hautement significative dans le taux de MDA.
- Une augmentation très hautement significative et hautement significative dans l'activité de de GST.
- Une augmentation très hautement significative et hautement significative dans l'activité enzymatique de LDH.

Et comme perspective, il est nécessaire de faire des études histopathologies et Physiologiques, même comportementales pour bien étudier les effets de cette Néonicotinoïde et développer le but de cette étude par le dosage des autres biomarqueurs par des autres appareils sophistiqués (HPLC, ELISA, CPG...).

Références

Bibliographiques

## Références bibliographiques

---

### A

**Abdenmour et al.,2016.** Photo transformation directe et induite de l'acide 4 chloro2 méthylphenoxy acétique en solution aqueuse et de quelques pesticides dispersent sur supports inorganiques. Constantine : université Frère Montouri. p **125**.

**Ajermoun, N., Aghris, S., FarahI, A., Lahrich, S., Saqrane, S., Bakasse, M. & El Mhammedi, M. A. J. I. J. O. E. A. C.,2021.** Electrochemical reduction of neonicotinoids insecticides catalysed by metallic silver: case of the detection of imidacloprid in tomato and orange juices. **101, 585-597.**

**Agrawal D, Sultana P, Gupta GSD.,1991.** Oxidative damage and changes in the glutathione redox system in erythrocytes from rats treated with hexachlorocyclohexane. *Food Chem Toxicol* 1991 ; **29: 459-62.**

**Ahmed Mai, Vogel CF, et Matsumura F.,2015.** 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*; **120 : 57-63.**

**Ahmed RS, Seth V, Pasha ST, Banerjee BD.,2000.**Influence of dietary (*Zingiber officinale* Rosc) on oxidative stress induced by malathion in rats. *Food Chem Toxicol.***38 : 443-50.**

**Alain Lockhart. Physiologie humaine.,2008.** SHERWOOD. 2e 2dition. France : De Boeck, pages. p **367.**

**Alain Lockhart. Physiologie humaine.,2008.** SHERWOOD. 2e 2dition. France : De Boeck, pages. p **365, p 366.**

**Al-Mutairi D.A., Craik J.D., Batinic-Haberle I., Benov L T.,2007.** Induction of oxidative cell damage by photo-treatment with zinc meta N-methylpyridylporphyrin. *Free radical research.* **41: 89-96.**

**ootrAaie er aoyiniApAiiie oAiatpen er atroApAiiolens hpneeiei ottnnA\_MAUNOURY A.,2010-** l'impact négatif des pesticides sur la nutrition des plantes :l'exemple de la bouillie bordelaise, Institut Technique d'Agriculture Naturelle ITAN, p **7**

**Antonio-Arreola GE, López-Bello R, Romero-Moreno DK, et Sánchez D.,2011.** 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*; **106(8): 997-1001.**

**Aribi N, Smaghe G, Lakbar S, Soltani-Mazouni , Soltani N.,2006.** Effects of pyriproxyfen, a juvenile hormone analog, on development of the mealworm *Tenebrio molitor*. *Pestic.Biochem.Physiol*; **84: 55-62**

**Arrigo A.P.,1999.** Gene expression and the thiol redox state. *Free Radical Biology & Medicine.* **27: 936-944.**

**Aurélien Gouzy, « Néonicotinoïdes » ,2016.** [archive], INERIS - Données technico-économiquessur les substances chimiques en France,**30 mars (consulté le 9 avril 2016)**

**Ayad-mokhtari N.,2012.**Identification et dosage des pesticides dans l'agriculture et les problèmes d'environnement liés, diplôme magister .Université d'Oran.**15p.**

## Références bibliographiques

---

### B

- Bai D, Lummis SCR, Leicht W et al.,1991.** Actions of imidacloprid and a related nitromethylene on cholinergic receptors of an identified insect motor neurone. *Pestic Sci*; **33**: 197-204
- Baldi, I., Mohamed Brahim, B., Brochard, P., Dartigues, J. F. & Salamon.,1996** R.p22
- Bal, R., Naziroğlu, M., Türk, G., Yilmaz, Ö., Kuloğlu, T., Etem, E., Baydas, G. J. C. B. & Function**  
**., 2012.** Insecticide imidacloprid induces morphological and DNA damage through oxidative toxicity on the reproductive organs of developing male rats. *p30*, 492-499.
- Barouki R., 2006.** Stress oxydant et vieillissement. *Medecine/sciences* **p266- 272.**
- BARRIUSO E., 2004-** Estimation des risques environnementaux des pesticides, Ed. INRA, Paris. **p123**
- Bazzi L.2010.** Etude de la persistance de quelques pesticides dans la culture de l'haricot vert dans la région de Sous Massa.
- Bebianno M.J., Company R., Serafim A., Cosson R.P., Fiala-Medoni A.,2005.** Antioxidant systems and lipid peroxidation in *Bathy-modiolusazoricus* from Mid-Atlantic Ridge hydrothermal vent fields. *Aquat. Toxicol.* **p75: 354-373.**
- BECOUCHE.,2014,** Publication: L'appareil respiratoire (anatomie- physiologie), IFSI CHGR
- Billet S.,2008.** Caractérisation physicochimique d'un aérosol d'origine urbanoindustrielle (PM2.5), activation métabolique, génotoxicité et spectre mutationnel de TP53.
- Boumaza .A.,2017.** Etude analytique et épidémiologique de la toxicité des pesticides utilisés dans l'Est Algérien. Thèse Doctorat, Université Mentouri de Constantine. **p98.**
- Bourgoin F.,2012.** La contribution du stress oxydatif et de médiateurs inflammatoires dans les complications vasculaires, métaboliques et moléculaires induites chez le rat soumis à une alimentation riche en gras et en sucre, un modèle de résistance à l'insuline. Thèse Doctorat. Université Laval Québec. **p45**
- Bromilow, R. H.; Chamberlain, K.; Evans A.,1991.** Molecular structure and properties of xenobiotics in relation to phloem translocation. In *Phloem transport and assimilate compartmentation*. J. L. Bonnemain, S. Delrot, W. J. Lucas, J. Dainty, Eds, Ouest Edition Presses Académiques, , **p 332-340.**
- Brtles.,1988.** Guide des plantes du bassin méditerranéen Ed française **p252**
- Buckingham S, Lapied B, Corronc H et al.,1997.** Imidacloprid actions on nicotinic and mixed insect neuronal acetylcholine receptors. *J Exp Biol*; **p200: 2685-92.**

### C

- Calvet R., Barriuso E., Bedos C., Benoit P.,2005,** Charnay M-P et COQUET Y., - Les pesticides dans le sol : Conséquences agronomiques et environnementales. Ed. France Agricole, Paris. **p 637.**

## Références bibliographiques

---

**Chakroun . M., Banyuls .N., Bel .Y., Escriche .B. et Ferré .J.,2016.** Bacterial Vegetative Insecticidal Proteins (Vip) from Entomopathogenic Bacteria. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* June. Vol. 80 no. (2) **p329-350.**

**Charvet R, Katouzian-Safadi M, Colin ME, Marchand PA, Bonmatin JM.,2004 .** « Systemic insecticides:new risk for pollinator insects » *Ann Pharm FrJan*; **p62(1):29-35.**

**Christelle. K . 2006.** Oxygen, oxidative stress and antioxidant supplementation

d'environnement liés, mémoire de magister, Université d'oran, **p 8**

**Cooper J, et Dobson H.,2007.** The benefits of pesticides to mankind and the environment .*Crop Protection.*; 26(9): **p1337-1348.**

**\_Corbette, Leroux P.,1994.** "Influence du pH, d'acides aminés et de diverses substances organiques sur la fongitoxicité du pyriméthanil, du glufosinate, du captafol, du cymoxanil et du fenpiclonil vis-à-vis de certaines souches de *Botrytis cinerea*." *Agronomie.*; 14(8): **p541- 554.**

**College.,2013. ,** «Publication: The Respiratory Zone,» *Wikimedia Commons, the free media repository,* Jun19.

### D

**Descat .,2002 :** Descat, Fleur. *Hématologie Du Rat: Hémogramme et Myélogrammel.* Thèse].Ecole nationale vétérinaire de Toulouse, 2002.Disponible : [http://oatao.univ\\_toulouse.fr/p678/.](http://oatao.univ_toulouse.fr/p678/)

**Description des poumons. Source.,1918 :** édition de 1918 de l'ouvrage « *Anatomy of the Human Body* » deGray.

**Dhadialla, Carmo EL, Bueno AF, Bueno RC.,2005.**"Pesticide selectivity for the insect egg parasitoid *Telenomusremus* ." *Bio Control .*; 55(4): **p455-464.**

**D.php%3Ff%3D157\_elements\_anatomie\_et\_physiologie.pdf&sa=U&ei=BYBoUfiVF4WM4AT-pYGQDA&ved=0CB0QFjAB&usg=AFQjCNGB0pr8NvCgoP0PaEjjA-mPCT9cQAFonction** de poumon

**Dianzani MU.,1985.** Lipid peroxidation in ethanol poisoning: a critical reconsideration. *Alcohol*; **p20:1.**

**Durackova Z, Djrolo. F., Hougbe H., Avode G., Attoulou V., Addra B., Kodjoh N., Avimadj**

**M.,2008.** Oxidants, Antioxidants and Oxidative stress. *Mitochondrial medicine.* Gvozdjakova A (Ed). **p19-43.**

**DUZGUNER, V., ERDOGAN, S. J. P. B. & PHYSIOLOGY., 2010.** Acute oxidant and

inflammatory effects of imidacloprid on the mammalian central nervous system and liver in rats. **p97, 13-18.**

### E

**EFSA (European Food Security Authority) .,2014.** Reasoned opinion on themodification of the existing MRLfor acetamiprid in bananas.EFSA Journal.; 12(9): **p3824.**



## Références bibliographiques

---

**El Bakouri H.,2006.** Développement de nouvelles techniques de détermination des pesticides et contribution à la réduction de leur impact sur les eaux par utilisation des Substances Organiques Naturelles (SON). (Doctoral dissertation). Université Abdelmalek Essaâdi ; .P130.

**El-Sharkawy AM, Abdel Rahman SZ, Hassan AA, Gabr MH, EIZoghby SM, ElSewedy SM.,1994.** Biochemical effects of some insecticides on the metabolic enzymes regulating glutathione metabolism. Bull Environ Contam Toxicol; 52: 505-10. [p75].

**Esterbauer H., Gebicki J., Puhl H., Jurgens G.,1992.** The role of lipid peroxidation and antioxidants in oxidative modification of LDL. p :341-349.

**Étude.(Evans, 2000).** : Muscles necessary for breathing need a greater amount of oxygen in women than in men. Source :Science Daily

**Fabre R,Truhaut R, Viel G.,1954.** Considérations générales sur la toxicologie des produits phytopharmaceutiques (pesticides).; 5 p: 177-198.

**Favier A.,2006.** Stress oxydant et pathologies humaines. Elsevier Masson . P. 390-396

**Federal Register.,1995.** Imidacloprid; Pesticide Tolerances. July 5, 60(128)., p34943-2494

**Ferrat L., Pergent Martini C. et Roméo M.,2003.** Assessment of the use of biomarks in aquatic plants for the evaluation of environmental quality: Application to sea grasses. Aquatic. Toxicol. 65: p187-207.

**FESTING, 1979: FESTING, M.F.W.,1979.** Suitability of the Rat for Different Investigations. In: Inbred and Genetically Defined Strains of Laboratory Animals, Part I, Mouse and Rat (P.L Altman, D.D. Katz, eds.). Fed. Am. Soc. Exper. Biol. Bethesda, MD. p 237-238.

**Fetoui H, Garoui E.M, Zeghal N.,2009.** Lambda-cyhalothrin-induced biochemical and histopathological changes in the liver of rats: Ameliorative effect of ascorbic acid.Experimental and Toxicologic Pathology.; (6): p189-196.

**Fillatre Y.,2011.** Produit phytosanitaire: Développement d'une méthode d'analyse multi résidus dans les huiles essentielles par couplage de la chromatographie liquide avec la spectrométrie de masse en monde tandem. (thèse de doctorat) : spécialité chimie analytique ..P150.[85].

**Flohe & Gunzler.,1984.** Analysis of glutathione peroxidase, Methods Enzymol. (105). P: 114-121.

**Ford , Cox SJ, Salt DW, Lee BE.,2000.** A model for the capture of aerially sprayed pesticide by barley. Journal of wind engineering and industrial aerodynamics.; 87(2): p217-230.

**Frank. C. L.,1992.** Toxicologie: Données générales, procédures d'évaluation, organes cibles, évaluation du risque. Masson.

## G

**Gasmi Salim.,2018,** Neurotoxicité de deux pesticides (Acetamipride et Deltamethrine) et la prévention de cette toxicité par la quercétine chez le rat, Thèse Doctorat, Université de Tébessa. p217.

## Références bibliographiques

---

**Gaudin, et Bauer F.,2001.** "Variation aiguë des conditions de charge: influence sur les vélocités myocardiques mesurées en mode doppler tissulaire." Archives des maladies du cœur et des vaisseaux .; 94(11): **p1155-1160.**

**Génération Futures .,2013.** Alerte aux néonicotinoïdes dans nos aliments Paris, France **p.26**

**George.,2000:** (George J. Krinke, The Laboratory Rat (Handbook of Experimental Animals),Academic Press, 15 juin 2000, **p3—16** . (ISBN 0-124-26400-X), « History, Strains and Models »).

**Gore et Achal, spécial.,2004.**Eurobaromètre. Attitudes des citoyens européens vis-à-vis de l'environnement.*Environmental health, Terrain*; 21(3): **p23-30.**

**G. J Tortora et S.R Grabowsky.,2000.** Principes d'anatomie et de physiologie. De Boeck,**p55**

### H

**HABES D, Messiad R, Gouasmia S, Grib L.,2013.** Effects of an inorganic insecticide (boric acid) against *Blattellagermanica*: Morphometric measurements and biochemical composition  
**\_HABES D, Messiad R, Gouasmia S, Grib L.,2013.** Effects of an inorganic insecticide (boric acid) against *Blattellagermanica*: Morphometric measurements and biochemical composition of ovaries. *Afric . J. Biotech.* 2013; 12(18): 2492-2497.*fovaries. Afric . J. Biotech*; 12(18):**p 2492-2497.**

**Habig W.H., Pabst M.J., Jakoby W.B.,1974.** Glutathione-S-transferase the first step in mercapturic acid formation. *Journal of Biology and Chemistry.* (249). **p7130-7139.**

**HASSAN, A. M. S., ABO EL-ELA, F. I. & ABDEL-AZIZ, A. M.,2019.** Investigating the potential protective effects of natural product quercetin against imidacloprid-induced biochemical toxicity and DNA damage in adults rats. *Toxicology Reports*, 6, **p727-735.**

**Houde , Magali, Hoekstra, Paul F , Solomon, Keith R et al.,2005.** organohalogen contaminant in delphinoid cetaceans. In: reviews of environmental contamination and toxicology. Springer new York.; **p 1-57.**

**Husain K, Scott RB, Reddy KS, Somani SM.,2001.** Chronic ethanol and nicotine interaction on rat tissue antioxidant defense system. *Alcohol*;25(2): **p89–97.**

### I

**Imidacloprid. In.,2004.** Programme IPCS ( [www.inchem.org/](http://www.inchem.org/))

**Inserm.,2013.** (Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale) Expertise collective. Pesticides, effets sur la santé. Disponible sur <http://editions.inserm.fr/zh5/109743>.

**ISENRING R., 2010.** Les pesticides et la perte de biodiversité, Pesticide Action networkeurope, **p28** .

### J

**Jakubowski M, et Trzcinka-Ochocka M.,2005.** Biological monitoring of exposure: trends and key developments. *Journal of occupational health* .; 47(1): **p22-48**

## Références bibliographiques

---

**Jansen P.C.M., Grubben G.J.H., Cardon D.,2005.** Ressources végétales de l'Afrique tropicale. Colorants et tanins. Wageningen .Pays-Bas : PROTA. **P :238.**

**Jeschke PR, Nauenet, Beck ME.,2013.** *Nicotinic acetylcholine receptor agonists: a milestone for modern crop protection. Angewandte Reviews.*; 52: **p9464–9485.**

### K

**Kehili N., 2018.** L'effet protecteur d'un antioxydant naturel contre le stress oxydatif induit par le chlorure de cadmium. Thèse de doctorat. Université Badji-mokhtar Annaba. **p4**

**Kehrer JP.1993.** Free radical as mediator of tissue injury and disease. *Crit Rev Toxicol* ; 23 : **p21-48.**

**Kidd, H. and James, D., Eds.,1994.** *Agrochemicals Handbook*. 3rd Edition, Royal Society of Chemistry, Cambridge.

**Kilani, Morakchi, Chaabane M.,2014.** "Physiotoxicité du spinosad, évaluée sur deux générations, chez une espèce invasive, *Tuta absoluta* (Lepidoptera), et chez un modèle de référence, *Drosophila melanogaster* (Diptera)." *Bulletin de la Société zoologique de France*; **p137: 57-68.**

**kilanowicz A.N.N.A., sapota A.N.D.R.Z.E. and darago A.D.A.D.,2013.**The role of glutathione in metabolism of selected dimethylanaphthalenes in rat , *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health*. **16(3): p265 — 270.**

### L

**Laycock, I., Cotterell, K. C., O'Shea-Wheller, T. A., & Cresswell, J. E.,2014.** Effects of the neonicotinoid pesticide thiamethoxam at field-realistic levels on microcolonies of *Bombus terrestris* worker bumble bees. *Ecotoxicology and environmental safety*, **p100, 153-15**

**LE CLECH.,1998.** *Environnement et agriculture*, Ed. Synthèse Agricole, France, 2ème édition, **p334.**

**Lee Y.J., Lim S.S., Baek B.J., An J.M. et al.,2016.** Nickel (II)-induced nasal epithelial toxicity and oxidative mitochondrial damage. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* (42).**p:76-84.**

**Lissalde S, Mazzella N, Fauvelle V, Delmas F, Mazellier P, Legube B.,2010.** Liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry method for thirty-three pesticides in natural water and comparison of performance between classical solid phase extraction and passive sampling approaches *Chromatogr.***p1218: 1492-1502.**

**Lohitnavy O, Sinhaseni P.,1998.** Increase in lactate dehydrogenase isoenzyme-4 and splenocyte toxicity in methomyl-treated rats. *Arh. Hig. Rada. Toksikol.*;(49): **p231-238.**

**LONARE, M., KUMAR, M., RAUT, S., BADGUJAR, P., DOLTADE, S. & TELANG, A. J.**

**N. I.,2014.** Evaluation of imidacloprid-induced neurotoxicity in male rats: a protective effect of curcumin. **p78, 122-129.**

### M

**Mairif. S.,2015.** Contribution à l'étude de l'effet toxique des pesticides à usage domestique utilisé en Algérie. Thèse Doctorat. Université 8 mai 1945-GUELMA. **p82et 95.**

## Références bibliographiques

---

**Mary E , Burfisher, Robinson, Sherman, et Thierfelder, Karen.,2000.** North American farm programs and the WTO. *American Journal of Agricultural Economics.*; 82(3): **p768-774.**

**Maiza A, Aribi N, Smaghe G, Kilani-Morakchi S, Bendjedid M, Soltani N.,2013.** Sublethal effects on reproduction and biomarkers by spinosad and indoxacarb in cockroaches *Blattellagermanica*. *Bull.Insectol.*; 66(1): **p11-20.**

**Matsuda K, Buckingham DS, Kleier JJ, Rauh M, Grausoet, SattelleDB.,2013.** Neonicotinoids: insecticides acting on insect nicotinic acetylcholine receptors.

**Merihi M.,2008.** Etude de l'impact de l'exposition à des mélanges de pesticides à faibles doses : caractérisation des effets sur des lignées cellulaires humaines et sur le système hématopoïétique murin. (Thèse de Doctorat). institut National Polytechnique de Toulouse ;**p123.**

**Merhi M.,2008.** Etude de l'impact de l'exposition à des mélanges de pesticides à faibles doses : caractérisation des effets sur des lignées cellulaires humaines et sur le système hématopoïétique murin, Thèse Doctorat, Université de Toulouse, France.**p140 .**

**Meister, R.T., Ed.,1995.** Farm Chemicals Handbook, 95. Meister Publishing Company, Willoughby

**Messiad R, Habes SD, Soltani N.,2015.**Reproductive effects of a neonicotinoid insecticide (Imidacloprid) in the German Cockroaches *Blattellagermanica* L. (Dictyoptera, Blattellidae).*Journal Entoml and Zool.Studies.*; 3(2): **p01-06.**

**MIKOLIĆ, A. & BRČIĆ KARAČONJI, I. J. A. Z. H. R. I. T.,2018.** Imidacloprid as reproductive toxicant and endocrine disruptor: investigations in laboratory animals. 69, **p103-108**

**Morakchi S, Maïza A, Farine JP, Aribi N, Soltani N.,2005.** Effects of a neonicotinoid insecticide (acetamiprid) on acetylcholinesterase activity and cuticular. hydrocarbons profil in German cockroaches. *Commun. Agric. Appl. Biol. Sci.*; 70(4): p843-8.

**Moriya K, Shibuya K, Hattori J et al.,1992.** Structural modification of the 6-chloropyridyl moiety in the imidacloprid skeleton: introduction of a five-membered heteroaromatic ring and the resulting insecticidal activity. *Biosci Biotech Biochem*; 56: **p364-5.**

**Mosbah R.,2008.**Contribution à l'étude toxicologique de l'insecticide Lors ban sur les paramètres hématologiques, biochimiques et de la reproduction chez le rat Wistar, Thèse Doctorale, Université d'Annaba, Algérie.**p134.**

**Mullin, Reed M, Ellis, Marion D, Johnson, Christopher A.,1955.**Pesticides and honey bee toxicity–USA. *Apidologie.* 41(3): **p312-331.**

**Multigner L.,2005.** Effets retardés des pesticides sur la santé humaine. *Environnement, Risques & Santé.* Volume 4.

### N

**Néonicotinoïdes «1200 enquêtes prouvent leur toxicité» .,2020.** selon un chercheur du CNRS  
\_8 septembre\_

**NF EN 482 : juillet 2012 (X43-277).** Exposition sur les lieux de travailExigences générales concernant les performances des procédures de mesure des agents chimiques.

## Références bibliographiques

---

### O

**Ozarowski, M., Mikolajczak, P. L., Piasecka, A., Kachlicki, P., Kujawski, R., Bogacz, A., BartkowiakWieczorek, J., Szulc, M., Kaminska, E., Kujawska, M., Jodynis-Liebert, J., Gryszczynska, A., Opala, B., Lowicki, Z., Seremak-Mrozikiewicz, A., & Czerny, B.,2016.** Influence of the Melissa officinalis Leaf Extract on Long-Term Memory in Scopolamine Animal Model with Assessment of Mechanism of Action. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/9729818>.

### P

**Pauli , Bruce D, Money, Stacey, Sparling, Donald W.,1969.**Ecotoxicology of pesticides entomology 14(1): **p409-442**.

**PICHE M., 2008.**La dérive des pesticides : Prudence et solutions, Centre de référence en agriculture et agroalimentaire au Québec, Agriculture, Pêche et Alimentation n°08-0075,**p1**.

**Pp1 and world association of planetarian health .** anatomie et physiologie humaines. chapitre19; **p126-127**.

### R

**Raymond, and Michel Anctil.,2006.** Physiologie animale. De Boeck Supérieur.

**République française.liberté égalité fraternité19/01/2018**

**Romani A et al.,2006.**Analysis of condensed and hydrolysable tannins from commercial plant extracts,J Pharm Biomed Anal 41(2):**p415-20**.

**Rosell M.,2018.** Synthèse et évaluation de lipophénols deutérés, un nouveau concept pour réduire les stress oxydant et carbonylé dans les maladies rétinienues. Thèse Doctorat. Universit de Montpellier. **p39**.

**Ross et Wilson: Waugh. A., Grant. A., Cossera. J., & Scott. J.,2011.** Anatomie et physiologie normales et pathologiques. Elsevier Masson.

### S

**Saglio P ,Trijasse.,1998.**Behavioral responses to atrazine and diuron in goldfish. Archive of environmental contamination and toxicology . 35,(3),**p484-491**,

**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 Travaildu Québec IRSST, **p89** .

**Saoudi M, Messarah M, Boumendjel A, Jamoussi K, El Feki A.,2011.** Protective effects of vitamin C against haematological and biochemical toxicity induced by deltamethrin in male Wistar rats. Ecotoxicology and Environmental Safety.:(74): **p1765-1769**.

**Schrader A, Costa G, Lucio G.,1987.** "Toxicology of pesticides: A brief history." Toxicology of Pesticides. Springer Berlin Heidelberg.; **p1-10**.

## Références bibliographiques

---

**Souris et Rats Wistar en Algérie 28 juin 2021 .Raymond-Delpech V, Matsuda K, Sattelle BM, Rauh JJ, etSattelle DB. Ion channels.,2005.molecular targets of neuroactive insecticides. Invertebrate Neuroscience.;** 5(3-4): **p119- 133.**

### T

**TESTUD, F.,2014.** Insecticides néonicotinoïdes. EMC - Toxicologie-Pathologie.

**THANY, S. H.,2010.** Neonicotinoid Insecticides. In: THANY, S. H. (ed.) Insect Nicotinic Acetylcholine Receptors. New York, NY: Springer New York.

**TIŠLER, T., JEMEC, A., MOZETIČ, B. & TREBŠE, P.,2009.** Hazard identification of imidacloprid to aquatic environment. Chemosphere, **p76, 907-914.**

**Tomlin CDS .,2007.**The pesticide manual. 12th Ed., The British Crop prot Council, Surrey, UK, **p.413-415**

**Tron, I., Piquet, O. & Cohuet, S.,2001.** Effets chroniques des pesticides sur la santé : état actuel des connaissances. Eds : ORS Bretagne, **p.9.**

**Tutorat UE Anatomie Correction Séance n 6 Semaine du 11/03/2013.**

**THYSSEN, J. & MACHEMER,L.,1999.**Imidacloprid: Toxicology and Metabolism. *In:* YAMAMOTO, I. & CASIDA, J. E. (eds.) Nicotinoid Insecticides and the Nicotinic Acetylcholine Receptor. Tokyo: Springer Japan.

### U

**United.States. Environmental Protection Agency.,1995.** Imidacloprid; Pesticide Tolerance and Raw Agricultural commodities. 40 CFR Part 180 Section **p472**

### V

**VARDAVAS, A. I., OZCAGLI, E., FRAGKIADAKI, P., STIVAKTAKIS, P. D., TZATZARAKIS, M. N., ALEGAKIS, A. K., VASILAKI, F., KALOUDIS, K., TSIAOUSSIS, J., KOURETAS, D., TSITSIMPIKOU, C., CARVALHO, F. & TSATSAKIS, A. M., 2018.** The metabolism of imidacloprid by aldehyde oxidase contributes to its clastogenic effect in New Zealand rabbits. Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis,**p 829-830, 26-32.**

**Valcheva-Kuzmanova S.,2012.**Effect of aronla melanocarpa fruit juice on the activity of antioxidant enzymes in a rat model of amiodaroneinduced pneumotoxicity. J Biomed. **p5(2).**

**Viviana . P.,2015.** Keynote: "Revisiting the European maerl and rhodolith beds in the 21 century".

## Références bibliographiques

---

### W

**WAMHOFF, H. & SCHNEIDER, V.,1999.** Photodegradation of Imidacloprid. Journal of Agricultural and Food Chemistry, **p47, 1730-1734.**

**Weber S., Dorman D.C., Lash L.H., Erikson K., Vrana K.E., and Aschner M.,2002.** Effects of Manganese on the Developing Rat Brain: oxidative-stress related endpoints, Neurotoxicology. **p23(2): 169- 175.**

**Weckbercker G., Cory J.G.,1988.** Ribonucleotide reductase activity and growth of Glutathione depended mouse Leukemia L1210 cells in vitro. Cancer Letter. (40).**p: 257- 264.**

**Winteringham FPW.,1969.**Mechanisms of selective insecticidal action .annual review of entomology. 14(1): **p409-442**

**Woignier T, Rangon L, Fernandes P, Clostre F, Lesueur-Jannoyer M, Soler A.,2015** Une innovation agroécologique: la séquestration des pesticides. Sciences Eaux et Territoires. (1) : **p24-27.**

### Y









**Yamamoto I, Yabuta G, Tomizawa M et al.,1995.** Molecular Mechanism for selective toxicity of nicotinoids and neonicotinoids. J Pestic Sci; 20: **p33-40.**

Annexes








## Annexes

### Matériel utilisé dans les différentes étapes de l'étude

			
Balance de précision (KERN).	Centrifugeuse (SELECTA).	Bain mari (MEMMERT).	Agitateur magnétique (WITEG).
			
Spectrophotomètre (UV mini 1240, SHIMADZU).	Bain de sable	Vortex (THERMOS).	Réfrigérateur

**Figure 28:** Grand matériel de laboratoire et appareils

		
Tubes à essais	Mortiers	Verreries
		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pissette.</li> <li>- Spatule.</li> <li>- Barreau magnétique.</li> <li>- Extracteur des barreaux magnétiques.</li> <li>- Embouts.</li> <li>- Cuvette pour la spectrophotométrie (en plastique et en verre).</li> </ul>
Micropipettes	Tubes épindorphes	

## Annexes

<ul style="list-style-type: none"><li>- Micropipettes de 100<math>\mu</math>l et 1000<math>\mu</math>l.</li><li>- Pipettes graduées s.</li><li>- Pipettes pasteurs.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Portoirs pour différents types des tubes.</li><li>- Tubes secs en verre et en plastique.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Papier d'aluminium.</li><li>- Papier hygiénique</li><li>- Bêchers</li><li>- Erlenmeyers.</li><li>- Eprouvettes graduées.</li></ul>
---	--	--

**Figure 29:** Petit matériel de laboratoire

# Annexes

---

## Matériel chimique

- \* Eau distillée.
- \* TCA (Trichloro acétique).
- \* Anthrone.
- \* Acide sulfurique.
- \* Acide orthophosphorique (à 85%).
- \* Ether.
- \* Chloroforme.
- \* Ethanol (à 95%).
- \* BSA (Albumine sérum de boeuf).
- \* Sodium phosphate dibasique.
- \* ASS (Acide sulfosalicylique).
- \* Sodium phosphate monobasique.
- \* Tris.
- \* HCl.
- \* Na OH.
- \* Méthanol absolu.
- \* EDTA (Acide éthylène diamine tétracétique).
- \* DTNB (l'acide 5-5'-dithio-bis-2-nitrobénoïque).