



République Algérienne Démocratique et Populaire  
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 : des sciences de la nature et de la vie

Filière : sciences biologiques

Option : Pharmaco-toxicologie

**Thème :**

**Etude des effets toxiques du pesticide Acétamipride sur les  
grandes fonctions dans l'organisme**

**Présenté par :**

BOUMEDJANE Romaiassa et KRAIMIA Nourhane

**Devant les jurys :**

M. ROUABHI Rachid	Pr	Université de Tébessa	Président
M. GASMI Salim	MCB	Université de Tébessa	Promoteur
M. MENACEUR Fouad	MCA	Université de Tébessa	Examineur

**Année universitaire : 2020/2021**

# *Remerciement*

« On dit souvent que le trajet est aussi important que la destination »

Les cinq ans d'études m'ont permis de bien comprendre la signification de cette phrase toute simple

Ce sont vous les premières lignes à lire bien d'autre pour nous. Ce sont les dernières à écrire. Celles-ci pour rappeler qu'un mémoire n'est pas seulement un manuscrit de trente pages mais avant tout un travail qui n'aurait pu être mené à bien sans l'aide de nombreuses personnes. Celles-ci n'apparaissent pas forcément toutes dans le manuscrit. Nous allons essayer ici de les remercier.

Avant toute chose, nous tient à remercier Dieu tout puissant, pour nous avoir donné la force, la patience et la volonté de réaliser ce travail

Nous tient à exprimer mes sincères remerciements à notre encadreur **Dr. SALIM GASMI** pour avoir accepté l'encadrement de ce mémoire, pour ses orientations, ses encouragements, ses précieux conseils, ses qualités humaines, sa gentillesse et surtout pour sa grande patience. Nous tient à lui exprime toute notre gratitude.

Nous veux également exprimer toute notre gratitude aux membres de jury, nôtre président **Pr. ROUABHI RACHID** et notre examinateur **Dr. FOUAD MENACEUR** qui nous ferons l'honneur de juger notre travail.

Nous remercions également **M. YEHYA BOUREGHDA** et **Mm. MAROUA KRAIMIA**, les doctorants qui sont nous aidées toute la période expérimentale et aussi Nous remercions également tous les professeurs qui ont supervisé notre perfectionnement tout au long de ces années

Enfin, Merci à tous ceux qui, de près ou de loin, ont participé directement ou indirectement à la réalisation de ce travail.

## *Dédicaces*

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

Je dédie ce travail à mes parents, Merci à vous, ma Mère **HINDA**, mon père **LKHMISSI**, Qu'ils trouvent ici toute ma gratitude pour leur soutien et leurs sacrifices de tous les instants tout au long de mes études. Qu'Allah vous protège.

A Mon seul frère est mon soutien dans la vie **AMINE**

A mes adorables sœur **RAHMA** et **IMANE**

A toute ma famille et a mon binôme **NOURHANE** qui m'a toujours soutenu et aidé, elle était toujours à mes cotés, depuis mon enfance

A toute mes amies : **Ichrak, Maissa, kouka, halouma, mouna,**

**nesrine, ines, ahlem, hana, Takoua , Maroua**

A mes camarades de la promotion Pharmaco-toxicologie

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

**ROMAISSA**

## *Dédicace*

**A mes parents, à ma mère en particulier** la fleur de ma vie, pour son amour, sa présence et son soutien de chaque instant, que Dieu te guérisse et te protège pour nous.

A mes sœurs **MERIEM et RAGHED**, j'espère que vous réaliserez tout ce que je n'ai pas réalisé et que vous réaliserez vos rêves.

À ma binôme **ROMAISSA** ma compagne de vie, pour toute l'aide qu'elle m'a apportée.

**À tous mes copines.**

**NOURHANE**

## **Résumé**

L'utilisation des néonicotinoïdes dans le monde varie en fonction de la molécule utilisée, et l'acétamipride est l'un d'entre eux qui a été mis sur le marché vers 1995 et a été utilisé spécifiquement pour tuer les insectes, dans la vigne et dans l'agriculture de coton et des plantes ornementales. Dans cette intention notre travail est apporté sur la molécule d'acétamipride et leur toxicodénamique et toxicocénitique sur l'organisme aussi faire la lumière sur l'effet toxique d'acétamipride sur les grands compartiments dans un organisme étudié. Au cours de cette étude on a utilisé une collection et analyses complète sur des articles scientifique qui a fait avec un travail approfondi pour tenter de découvrir la voie de toxicité de l'acétamipride. L'analyse qui a fait, ont permis de obtenus des résultats sur l'acétamipride et leur toxicité qui est représenté par une haute neurotoxicité niveau des nerfs, qui est représentée par la perte de mémoire et la destruction des récepteurs nerveux (neurotransmiteur). Il existe également une toxicité au niveau du foie et des reins, et aussi peut également affecter le système de défense de l'organisme et la reproduction Et son effet sur elle peut parfois conduire à l'infertilité, aussi l'ACT a des effets sur les enzymes et le système respiratoire. Sur la base de ces résultats obtenus, nous avons extrait de nombreux effets de l'acétamipride sur les membres, dont la plupart visent à corrompre l'organe et à l'empêcher de fonctionner, en particulier au niveau nerveux.

**Les mots clés :** Acétamipride, toxicité, néonicotinoïdes, neurotoxicité.

## الملخص

يختلف استخدام مبيدات النيونيكوتينويد في جميع أنحاء العالم اعتمادًا على الجزيء المستخدم ، والأسيتامبيريد هو الذي تم إطلاقه في حوالي عام 1995 وكان يستخدم على وجه التحديد لقتل الحشرات ، في كروم العنب وفي زراعة القطن ونباتات الزينة. يسلم جزيء الأسيتامبيريد وديناميكيته السامة والسمية على الكائن الحي الضوء أيضًا على التأثير السام للأسيتامبيريد على الأجزاء الكبيرة في كائن حي مدروس. خلال هذه الدراسة استخدمنا مجموعة كاملة وتحليلًا للمقالات العلمية التي تم إجراؤها بعمل متعمق من أجل حاول اكتشاف مسار سمية الأسيتامبيريد المسموح له بالحصول على نتائج على الأسيتامبيريد وسميته التي تتمثل في ارتفاع مستوى السمية العصبية للأعصاب ، والتي تتمثل بفقدان الذاكرة وتدمير المستقبلات العصبية (العصب) . كما أن هناك سمية في الكبد والكلية ويمكن أن تؤثر أيضًا على جهاز الدفاع عن الجسم والتكاثر وتأثيره عليه يمكن أن يؤدي أحيانًا إلى العقم ، كما أن مادة ACT لها آثارها على الإنزيمات والجهاز التنفسي ، وبناءً على هذه النتائج التي تم الحصول عليها ، لقد استخلصنا العديد من تأثيرات الأسيتامبيريد على الأطراف ، معظمها يهدف إلى إفساد العضو ومنعه من العمل ، خاصة على المستوى العصبي.

الكلمات المفتاحية: أسيتامبيريد ، السمية ، مبيدات النيونيكوتينويد ، السمية العصبية

## **Abstract**

The use of neonicotinoids around the world varies depending on the molecule used, and acetamiprid is one that was released around 1995 and was used specifically to kill insects, in grapevines and in cotton farming and ornamental plants. With this intention our work is focused on the molecule of acetamiprid and their toxicodynamic and toxicokinetic on the organism also to shed light on the toxic effect of acetamiprid on the large compartments in a studied organism. During this study a complete collection and analysis of scientific articles was used which made with an extensive work to try to discover the route of toxicity of acetamiprid. The analysis that did, allowed us to obtain results on acetamiprid and their toxicity which is represented by a high neurotoxicity level of the nerves, which is represented by the loss of memory and the destruction of the nerve receptors (neurotransmitter). There is also toxicity in the liver and kidneys, and also can affect the body's defense system and reproduction and its effect on it can sometimes lead to infertility, also ACT has effects on enzymes and the respiratory system. Based on these obtained results, we have extracted many effects of acetamiprid on the limbs, most of which are aimed at corrupting the organ and preventing it from functioning, especially at the nervous level.

Keywords: Acetamiprid, toxicity, neonicotinoids, neurotoxicity.

## **Abréviation**

**ACE:** Acétamipride..

**Ach:** Acétylcholine

**Acm :** Acétamipride.

**ACMP:** Acétamipride.

**ACT:** Acétamipride

**ALB:** Albumine.

**ALP :** phosphatase alcaline.

**ALT :** Alanine-Amino-Transférase.

**ARfD :** dose de référence aiguë définit

**AST :** Aspartate-Amino-Transférase.

**ATPase :** enzymes liées au métabolisme énergétique

**BT:***Bacillus thuringiensis Berliner*

**CA :** chromosomal aberrations.

**Ca :** calcium

**CL50:** Concentration létal 50.

**CYP4M5:** Cytochrome P450 monooxygenase Cyp4M5.

**CYP6AB4:** cytochrome P450 6AB4.

**DAPI :** Di Aminido Phenyl Indol

**DDT :** Dichloro Diphényle Trichlorométhane

**DG hippocampique :** Le gyrus denté hippocampique

**DGCCRF :** Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes

**DJA :** Dose Journalière Admissible

**DJA :** Dose Journalière Admissible

**DL50:** La dose létale médiane

**EFSA :** Autorité européenne de sécurité des aliments

**EPA :** l'Agence américaine de protection de l'environnement

**FoxO :**Forkhead box class O.

**GSTd1:** Glutathione S-transferase D1.

**GSTe3:** Glutathione S transferase E3.

**Hb :** hémoglobine.

**HCT :** Hématocrite.

**HGB :** Hémoglobine.

**IMI :** L'Initiative en matière de médicaments innovants

**K :** potassium

**Keap1:** Kelch-like ECH-associated protein 1.

**MCH :** teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine.

**MCHC :** concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine.

**MCV :** volume globulaire moyen.

**Mg :** magnésium

**Na :** sodium

**nAChR :** Nicotinic acetylcholine recepteur

**NK :** La cellule natural killer. Cellules tueuses naturelles.

**P :** postnatal

**pH :** Potentiel hydrogène

**PLT :** Total Plaquettes.

**Pro :**Propineb.

**RBC :** Numération globulaire rouge.

**SCE :** Sister chromatid exchange.

**SNC** : Le système nerveux central

**TEPP** : Tétraéthyle pyrophosphate

**TLR 4** : Récepteur de type toll

**TP** : Protéine totale.

**UNAF** ; l'Union Nationale de l'Apiculture Française

**USD** : United States Dollar

**UV** : Le rayonnement ultraviolet

**WBC** : Total des leucocytes.

## Liste des figures

- Figure 01** : Voies de pénétration des produits chimiques dans l'organisme..... (8)
- Figure02** : Répartition du marché mondial des insecticides en 2008.....(14)
- Figure03** : Structures chimiques, dates de mise sur le marché et formulations commerciales des principaux néonicotinoïdes..... (18)
- Figure 04** : Structure générale d'un neurone..... (26)
- Figure 05** : Schéma simplifié d'un réseau neuronal..... (27)
- Figure 06** : Anatomie du foie et vascularisation..... (28)
- Figure 07** : Représentation schématique de l'appareil reproducteur mâle de la souris adulte..... (30)
- Figure 08** : A) l'appareil urinaire et B) coupe sagittale du rein gauche..... (31)
- Figure 09** : Coupe frontale des poumons en vue antérieure..... (32)
- Figure 10** : Architecture du système immunitaire..... (35)

## Liste des tableaux

<b>Tableau 01</b> : utilisation des pesticides et principaux rendements de certains pays.....	(7)
<b>Tableau 02</b> : Classification des insecticides neonicotinoides en fonction de leur pharmacophore. ....	(16)
<b>Tableau 03</b> : Principales caractéristiques de l'acetamipride.....	(20)
<b>Tableau 04</b> : L'effet sur les neurones d'après (Nakayama <i>et al.</i> , 2019).....	(39)
<b>Tableau 05</b> : L'effet sur les neurones d'après (Gasmi <i>et al.</i> , 2019) .....	(40)
<b>Tableau 06</b> : L'effet sur les neurones d'après (Gasmi <i>et al.</i> , 2016) .....	(41)
<b>Tableau 07</b> : L'effet sur les neurones d'après (El Hassani <i>et al.</i> , 2009).....	(41)
<b>Tableau 08</b> : L'effet sur les neurones d'après (Mandal <i>et al.</i> , 2015) .....	(42)
<b>Tableau 09</b> : L'effet sur le système immunitaire d'après (Mondal <i>et al.</i> , 2009) .....	(43)
<b>Tableau 10</b> : L'effets sur le système immunitaire d'après (Alhusaini <i>et al.</i> , 2019).....	(44)
<b>Tableau 11</b> : L'effet sur le système immunitaire d'après (El hassani <i>et al.</i> , 2009) .....	(44)
<b>Tableau 12</b> : L'effet sur les enzymes d'après (Zouaghi <i>et al.</i> , 2020) .....	(45)
<b>Tableau 13</b> : L'effet sur les enzymes d'après (Shakthi <i>et al.</i> , 2019) .....	(46)
<b>Tableau 14</b> : L'effet sur le foie d'après (Yi-wang <i>et al.</i> , 2012) .....	(47)
<b>Tableau 15</b> : L'effet sur le foie d'après (SAADI <i>et al.</i> , 2019) .....	(48)
<b>Tableau 16</b> : L'effet sur le reproduction d'après (Mosbah <i>et al.</i> , 2018 ).....	(49)
<b>Tableau 17</b> : L'effet sur le reproduction d'après (ZHANG <i>et al.</i> , 2011).....	(50)
<b>Tableau 18</b> : L'effet sur le reproduction d'après (Kenfack <i>et al.</i> , 2018).....	(51)
<b>Tableau 19</b> : L'effet sur le reproduction d'après (Rasgele , 2014) .....	(52)
<b>Tableau 20</b> : L'effet sur génotoxique d'acétamipride d'après (Stupakova <i>et al.</i> , 2019)..	(53)
<b>Tableau 21</b> : L'effet génotoxique d'acétamipride d'après (Kocaman <i>et al.</i> , 2007).....	(53)

<b>Tableau 22</b> : L'effet d'acétamipride sur les reins d'après ( Erdemli <i>et al.</i> , 2020).....	(55)
<b>Tableau 23</b> : L'effet d'acétamipride sur les reins d'après (Mondal <i>et al.</i> , 2015) .....	(56)
<b>Tableau 24</b> : L'effet d'acétamipride sur les poumons d'après (SAADI <i>et al.</i> , 2019).....	(57)
<b>Tableau 25</b> : L'effet d'acétamipride sur les poumons d'après ( Kadri <i>et al.</i> , 2016).....	(58)
<b>Tableau 26</b> : L'effet d'acétamipride sur l'hématologie d'après (Pooja <i>et al.</i> , 2020).....	(59)
<b>Tableau 27</b> : L'effet d'acétamipride sur l'hématologie d'après ( Chakroun <i>et al.</i> , 2016)	(60)
<b>Tableau 28</b> : L'effet d'acétamipride sur l'hématologie d'après ( Mondal <i>et al.</i> , 2015)...	(61)
<b>Tableau 29</b> : L'effet d'acétamipride sur les autres organes d'après (Mondal <i>et al.</i> , 2014)	(62)

# Sommaire

Remerciement

Dédicaces

Résumé

الملخص

Abstract

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction

## Première Partie : Etude bibliographique

### Chapitre01 : Les pesticides

1. Historique .....	( 3 )
2. Propriétés et classifications .....	( 4 )
2.1. Propriétés des pesticides .....	( 4 )
2.1.1. Propriétés physico-chimique .....	( 4 )
2.1.2. Propriétés chimique .....	( 4 )
2.1.3. Propriétés biologique .....	( 4 )
2.2. Classification des pesticides .....	( 5 )
2.2.1. Classification selon leurs cibles .....	( 5 )
2.2.2. Classification selon leur structure chimique .....	( 5 )
3. Utilisation et intérêt des pesticides .....	( 6 )
3.1. Utilisation .....	( 6 )
3.2. Intérêt d'utilisation des pesticides .....	( 7 )
3.2.1. Dans l'agriculture .....	( 7 )
3.2.2. Dans l'industrie .....	( 7 )
3.2.3. Dans les constructions .....	( 7 )
4. Toxicologie des pesticides .....	( 8 )
4.1. Toxicocinétiques .....	( 8 )
4.1.1. Les voies de pénétration .....	( 8 )
4.1.2. Résorption .....	( 8 )
4.1.3. Distribution .....	( 9 )
4.1.4. Métabolisme .....	( 9 )
4.1.5. Elimination .....	( 10 )
4.2. Toxicodénamique .....	( 10 )
4.2.1. Les herbicides .....	( 10 )

4.2.2. Les insecticides .....	( 10 )
4.2.3. Les fongicides .....	( 10 )
4.3. Toxicité des pesticides.....	( 10 )
4.3.1. Toxicité aigue .....	( 11 )
4.3.2. Toxicité chronique .....	( 11 )
5. Le marché des pesticides .....	( 11 )
5.1. Dans le monde .....	( 11 )
5.2. Dans l'Algérie .....	( 12 )

## Chapitre 02 : Acétamipride

1. Généralité sue les insecticides.....	( 13 )
2. Néonicotinoide .....	( 14 )
2.1. Définition .....	( 14 )
2.2. Classification .....	( 14 )
2.3. Utilisation .....	( 17 )
3. Acétamipride .....	( 18 )
3.1. Définition .....	( 18 )
3.2. Propriété d'acétamipride .....	( 19 )
3.2.1. Caractéristique physico-chimique .....	( 19 )
3.3. Utilisation .....	( 20 )
3.4. Toxicocénitique .....	( 21 )
3.4.1. Absorption .....	( 21 )
3.4.2. Distribution .....	( 21 )
3.4.3. Métabolisme.....	( 21 )
3.4.4. Elimination .....	( 22 )
3.5. Toxicodénamique .....	( 21 )

## Chapitre 03 : Toxicité d'acétamipride sur les grands compartiments dans l'organisme

1. Généralité sur les grands compartiments dans l'organisme et la toxicité d'acétamipride .....	( 25 )
1.1. Système neuronal .....	( 25 )
1.1.1. La structure u neurone .....	( 25 )
1.1.2. Propriétés et physiologie des cellules neuronales .....	( 26 )
1.1.3. Neurotoxicité .....	( 27 )
1.2. Le système hépatique .....	( 28 )
1.2.1. Les déférents fonctions hépatique .....	( 29 )
1.2.2. Hépatotoxicité de l'acétamipride .....	( 29 )
1.3. Le système reproducteur .....	( 30 )
1.3.2. Reprotoxicité .....	( 30 )
1.4. Le système rénal.....	( 31 )
1.4.1. Les fonctions du système rénal .....	( 31 )
1.4.2. Néphrotoxicité.....	( 32 )
1.5. Le système respiratoire .....	( 32 )
1.5.1. Pneumotoxicité.....	( 33 )

<b>1.6. Système enzymatique .....</b>	<b>(33)</b>
<b>1.6.1. Caractéristique enzymatique .....</b>	<b>(34)</b>
<b>1.6.2. Enzymotoxicité .....</b>	<b>(34)</b>
<b>1.7. Système immunitaire.....</b>	<b>(35)</b>
<b>1.7.1. L'architecture du système immunitaire .....</b>	<b>(35)</b>
<b>1.7.2. Immunotoxicité .....</b>	<b>(36)</b>
<b>1.8. Le système hématopoïétique.....</b>	<b>(36)</b>
<b>1.8.1. Hématotoxicité .....</b>	<b>(37)</b>
<b>1.9. Génotoxicité.....</b>	<b>(37)</b>
<b>1.9.1. Génotoxicité et cytotoxicité de l'acétamipride.....</b>	<b>(37)</b>

## **Deuxième partie : Analyse et discussion bibliographique**

- 1. Les effets sur les grandes fonctions dans l'organisme**
- 2. Discussions**

### **Conclusion**

### **Références bibliographique**

# Introduction générale

Les pesticides constituent un enjeu important pour la qualité de notre alimentation et de notre environnement car devenue une technique quasiment indispensable à la plupart des pratiques agricoles quel que soit le niveau de développement du pays. Leur utilisation a également contribué à l'amélioration de la santé publique en luttant contre certains insectes vecteurs de maladies (**Ramade, 2005 ; Habes et al., 2013 ; Messiad et al., 2015**).

Cependant ils sont aujourd'hui de par leur utilisation massive, au cœur d'une problématique d'ordre aussi bien environnementale, avec une contamination de la faune et de la flore, que sanitaire (**Snedeker, 2001; Den-Hond et Schoeters, 2006; Schoeters et Hoogenboom, 2006; Bonde et al., 2008**).

Néanmoins, de par leurs propriétés toxiques, les pesticides représentent un réel danger pour l'homme lors d'une utilisation intensive lorsqu'ils ne sont pas utilisés dans des conditions appropriées (**Hemingway et al., 1993; Dong et al., 1998; Kristensen et al., 2005 ; Lee et al., 2007**). Ainsi l'industrie chimique cherche toujours des molécules qui sont toute efficaces contre les organismes cibles et moins nocifs à l'égard les organismes non ciblées.

En effet, la famille des néonicotinoïdes est l'une des pesticides les plus connus, notamment l'acétamipride qui contient des effets sublétaux ; allant des altérations du processus de reproduction et potentiel reproducteur, de l'altération de la fonction immunitaire, des effets neurotoxiques mais également la mise en place d'un mécanisme de détoxification. (**Radja et al., 2017**).

Certes l'utilisation largement répandue du groupe néonicotinoïde dans l'agriculture et la pratique vétérinaires notamment la molécule d'acétamipride a motivé le choix d'entreprendre cette thématique dans le but de mieux connaître la molécule, sa composition, sa cinétique et son effet sur les différentes fonctions de l'organisme.

L'Objectif de la présente recherche scientifique bibliographie est de savoir:

- La molécule d'acétamipride et leur mode d'action sur l'organisme.
- Clarification l'effet d'acétamipride sur les grands compartiments et leur toxicité.

Ce mémoire se décline en deux parties :

- La première partie est consacrée à l'étude bibliographique, composée de trois chapitres le premier chapitre comprend généralité sur les pesticides et leur utilisation,

leur toxico-dynamique et toxico-cinétique, le deuxième chapitre consiste à étudier principalement la molécule d'acétamipride avec leur utilisation aussi leur mode d'action dans l'organisme, finalement le troisième chapitre faire l'objet de savoir la toxicité d'acétamipride sur les principales fonctions dans l'organisme.

- La deuxième partie est créée pour analyser et discuter les résultats qui détaillent l'effet de l'acétamipride sur les compartiments dans l'organisme à travers une analyse des articles.

**Première partie :**

**Étude**

**Bibliographique**

# **Chapitre I :**

# **Les pesticides**

# Chapitre I: Les Pesticides

---

## 1. Historique

L'usage des pesticides remonte à la plus haute antiquité puisque Homère a utilisé déjà la fumigation domestique par combustion de la fleur de soufre. De 1800 à 1825 les substances chimiques suivantes furent appliquées : pyrèthre, soufre, et combinaisons du soufre, arsenic et chlorure mercurique (Manfred, 2005).

Entre 1825 et 1850 d'autres substances furent introduites comme la roténone. C'est en 1867-1868 que commença vraiment l'utilisation des pesticides, avec le souci majeur qui a été continuellement celui des chercheurs, d'appliquer le pesticide au moment où les prédateurs sont les plus vulnérables. En 1932 le bromure de méthyle est utilisé pour la première fois en fumigation en France (Manfred, 2005).

En 1936 le pentachlorophénol est introduit comme agent protecteur du bois contre les moisissures et les termites. Le TEPP (Tétraéthyle Pyrophosphate), premier insecticide organophosphoré a été découvert par Gerhardt S en 1938. Le DDT (Dichloro Diphényle Tri chlorométhane) a été découvert en tant qu'insecticide dans les années 1940 par le Suisse Paul Muller qui obtient pour cela le prix Nobel (Manfred, 2005).

Le premier carbamate herbicide, prophame, a été introduit en 1945. Année après année, et par tranches de 20 ans, le nombre de molécules introduites va en croissant environ 1200 substances dont 500 ont été supprimées. (Manfred, 2005).

Les effets des pesticides sur des organismes non ciblés et l'environnement ont été une source de controverse à l'échelle mondiale et sont à l'origine de la législation mise en place pour en assurer le contrôle. Les pesticides les plus controversés comme non ciblés ont été les organochlorés et en particulier le DDT avec ses effets néfastes sur les oiseaux et les poissons (Manfred, 2005).

L'étymologie du mot pesticide s'est construite sur le modèle de nombreux mots se terminant par le suffixe « cide » qui a pour origine le verbe latin « caedo, cadere » et qui signifie « tuer ». On lui a adjoint la racine anglaise peste (animal, insecte ou plante nuisible) ou le mot français peste (fléau, chose pernicieuse qui corrompt, maladie), provenant tous deux du latin pestis qui désignait le fléau en général, et une maladie dangereuse en particulier (Fayard, 2006; Louis C, 1994).

Les pesticides sont des préparations contenant une ou plusieurs substances chimiques, destinées notamment à protéger les végétaux contre tous les organismes nuisibles où à assurer leur conservation (Balloyet *al.*, 2004).

# Chapitre I: Les Pesticides

---

Les pesticides sont majoritairement utilisés pour des usages agricoles mais aussi pour l'entretien des espaces publics, des infrastructures de transport et le jardinage par les particuliers (**Balloy *et al.*, 2004**).

Plusieurs autres termes et expressions définissent les pesticides. Ainsi, produits phytosanitaires, produits antiparasitaires à usage agricole, produits agro sanitaires, biocides, sont les autres dénominations de ce terme (**Domange, 2005**).

## 2. Propriétés et Classifications

### 2.1. Propriétés des pesticides

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

#### 2.1.1 Propriétés physico-chimiques

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

#### 2.1.2 Propriétés chimiques

Les pesticides peuvent participer à des réactions chimiques qui modifient leur composition et conduisent à leur transformation en composés inorganiques lors de leur minéralisation (**Raoul Calvet, 2005**).

Ces réactions sont possibles parce que les molécules contiennent des groupes fonctionnels pouvant subir des transformations chimiques sans l'action du rayonnement ultraviolet (**Raoul Calvet, 2005**).

#### 2.1.3 Propriétés biologiques

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

## 2.2. Classification des pesticides

### 2.2.1 Classification selon leurs cibles

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

- Insecticides : ils sont destinés à détruire ou à repousser les insectes, les tiques et les mites. (Boukrouet *al.*, 2018).
- Herbicides : ils détruisent les végétaux herbacés ou ligneux, ou limitent leur croissance (Comme les anti-germinatifs et les défanants). (Boukrouet *al.*, 2018).
- Fongicides : ils désignent les produits s'attaquant aux seuls champignons parasites des cultures à l'exclusion des parasites des animaux et de l'homme (Boukrouet *al.*, 2018).
- Rodenticides : (raticides et muricites), ils s'attaquent aux rongeurs et autres lagomorphe (Boukrouet *al.*, 2018).
- Nématicides : utilisé surtout dans le traitement des sols pour détruire les vers parasites des parties souterraines des végétaux ou de celles qui sont en contact avec le sol (Boukrouet *al.*, 2018).
- Molluscicides : destinés à lutter contre les limaces et les escargots (Boukrouet *al.*, 2018).
- Acaricides : utilisés pour la lutte contre les acariens (Boukrouet *al.*, 2018).
- Avicides : (corvicides et corvifuges) qui détruisent et éloignent l'ensemble des oiseaux ravageurs des culture (Boukrouet *al.*, 2018).
- Bactéricides : destinés à lutter contre les bactéries (Boukrouet *al.*, 2018).

### 2.2.2 Classification selon leurs structures chimiques

Les principaux groupes chimiques des pesticides sont : les pesticides inorganiques, les pesticides organométalliques, et les pesticides organiques (Boukrouet *al.*, 2018).

- *Pesticides inorganiques* : Peu nombreux mais certains sont utilisés en très grande quantité comme le soufre ou le cuivre. Ils sont très anciens dont l'emploi est apparu bien avant la chimie organique de synthèse.(Fillatre, 2011). De cette époque ne subsistent aujourd'hui aucun insecticide, un seul herbicide employé en tant que désherbant total (chlorate de sodium) et quelques fongicides à base de soufre et cuivre comme la bouillie bordelaise (Fillatre, 2011).
- *Pesticides organométalliques* : Ce sont des fongicides dont la molécule est constituée par un complexe fait d'un métal comme le zinc ou le manganèse et d'un anion organique dithiocarbamate(Fillatre, 2011).

## Chapitre I: Les Pesticides

---

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

### 3. Utilisation et intérêt des pesticides

#### 3.1. Utilisation

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 (**calvetetal., 2005**):

- 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.

Lorsque toutes les alternatives à lutte chimique ne permettent pas de contenir une nuisance, on a recours aux pesticides (**Aubertot J et al., 2007**) ; Les pesticides sont utilisés largement dans l'agriculture, totalement 91 % des ventes, tandis que 9% qui reste proviennent des secteurs non agricoles (**Aubertot J et al., 2007**).

Ainsi que dans les pays du tiers monde, certains pesticides sont employés à des fins sanitaires, vis-à-vis de vecteurs de maladies (paludisme, malaria, typhus...) (**Tauw 1 et al., 1994**), et aussi contribués à limiter les irrégularités de production liées aux grandes catastrophes parasitaires, pour le traitement des parasites dans les maisons, traitement du bois et des textiles, pour les soins des animaux, et pour le traitement des plantes, de jardin.... (**Vigouroux Villard, 2006**).

## Chapitre I: Les Pesticides

**Tableau 01** : utilisation des pesticides et principaux rendements de certains pays (**Mokhtari, 2012**)

<b>Pays ou Région</b>	<b>Dose D'emploi (Kg / ha)</b>	<b>Rang mondial D'utilisation</b>	<b>Rendement (Tonne/ ha)</b>	<b>Rang mondial Production</b>
<b>Japon</b>	10.08	1	5.5	1
<b>Europe</b>	1.90	2	3.4	2
<b>USA</b>	1.50	3	2.6	3
<b>Amérique Latine</b>	0.22	4	2	4
<b>Océanie</b>	0.20	5	1.6	5
<b>Afrique</b>	0.13	6	1.2	6

### 3.2. Intérêts d'utilisation des pesticides

#### 3.2.1 Dans l'agriculture

Les pesticides sont utilisés pour lutter contre les insectes les parasites, les champignons et les herbes estimés nuisibles à la production et à la conservation de cultures et produits agricoles ainsi que pour le traitement des locaux (**Kumar, 1991**) ; Les statistiques montrent qu'il existe une corrélation entre les rendements agricoles et les quantités de pesticides utilisés(**Kumar, 1991**).

#### 3.2.2 Dans l'industrie

En vue de la conservation de produit de fabrication (papier ...), vis-à-vis des moisissures dans les circuits de refroidissement, et pour la désinfection des locaux (**Boeckel et al., 2003**).

#### 3.2.3 Dans les constructions

Pour protéger le bois et les matériaux (**Ganaba, et al., 2004**).

#### 3.2.3 En médecine

Paludisme, malaria, typhus, et autres épidémies (**Gaumer, 2005**).

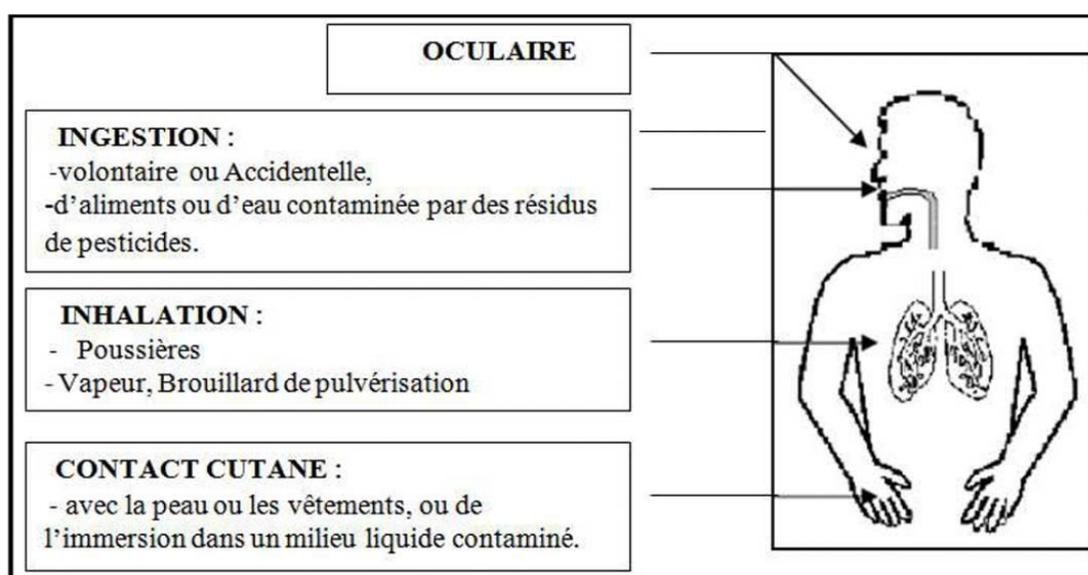
## 4. Toxicologie des pesticides

### 4.1. Toxicocinétiques

#### 4.1.1 Les voies de pénétration

Les pesticides pénètrent aisément par toutes les voies de pénétration : cutanée, respiratoire et digestive (**Bouguerraet al., 2010**).

- *Voie respiratoire* : Dans ce cas les pesticides peuvent être absorbés sous forme d'aérosols ou de poussières, en effet, les produits toxiques vont passer directement dans la circulation en raison du contact étroit entre le sang et l'air alvéolaire (**Dexote, 1992**).
- *Voie cutanée* : Ce mode de pénétration dépend de la nature du produit et son affinité pour la peau et de l'état de la peau (intacte ou altérée). La pénétration est d'autant plus aisée que le produit est lipophile ; c'est le cas des organochlorés (**Raoul Calvet, 2005**).
- *Voie digestive* : Ce mode de pénétration s'observe la plupart du temps lors de la consommation des produits traités par les pesticides. Il dépend du degré de solubilité du produit considéré et des réactions de défense de l'organisme, en particulier le rôle du foie dans la détoxification de ces substances avant leur introduction dans la circulation générale (**Dexote, 1992**).



**Figure 01** : Voies de pénétration des produits chimiques dans l'organisme (**Fredon, 2009**).

#### 4.1.2. Résorption

La résorption des pesticides par les organismes vivants surtout chez l'animal est très bonne quel que soit la voie de contamination. (**Bouvier, 2005**).

## Chapitre I: Les Pesticides

---

Elle est favorisée par la liposolubilité du produit mais une partie de l'hydrosolubilité doit être conservée pour assurer la dissolution du produit mais une partie de l'hydrosolubilité doit être conservée pour assurer la dissolution du produit dans la phase aqueuse intracellulaire. **(Bouvier, 2005).**

Le transport sanguin se fait de façon multi compartimentale, les pesticides se fixent dans les hématies ou sur les protéines plasmatiques avant d'être distribués vers les compartiments de l'organisme. Certains pesticides comme les organochlorés se fixent à la fois sur les hématies et les protéines plasmatiques **(Bouvier, 2005).**

### 4.1.3. Distribution

La distribution et le devenir du pesticide dans l'organisme intoxiqué sont en fonction de la voie d'administration. Ainsi un composé administré oralement pourrait subir des dégradations au niveau de l'intestin et être éliminé sans pénétrer dans le courant sanguin. Un composé administré par voie orale et/ou intrapéritonéale peut être absorbé par la circulation porte et aboutit directement dans le foie, site de son métabolisme **(Chorfi, 1982).**

Le même composé administré par voie intrapéritonéale pourrait entrer dans la circulation périphérique et circuler à travers tout le corps avant d'atteindre le foie. Dans ce dernier cas, le composé aura plus de chance d'atteindre son site d'action et d'être stocké dans les différents tissus et organes **(Raoul Calvet, 2005).**

Les pesticides ont tendance à se répartir à tous les niveaux de l'organisme intoxiqué, néanmoins pour certains d'entre eux la distribution se fait de manière préférentielle, ainsi le tissu adipeux représente le site de stockage privilégié de la plupart des organochlorés. Il faut toutefois noter que la rétention, de ces pesticides par le tissu adipeux est limitée, elle représente un mécanisme de protection éloignant la substance toxique de ces organes ciblés **(Chorfi, 1982).**

Pour le DDT, il semble que sa rétention et son accumulation chez les rats intoxiqués sont favorisés par sa conjugaison avec les acides gras **(Chorfi, 1982).**

### 4.1.4. Métabolisme

Tous les pesticides toxiques introduits dans l'organisme provoquent des altérations plus ou moins marquées des fonctions physiologiques, mais il faut noter que réciproquement

# Chapitre I: Les Pesticides

---

l'organisme agit sur ces substances toxiques et les transforme en d'autres produits par des réactions divers faisant intervenir des systèmes enzymatiques. **(Hayes, 1982).**

L'organe principal impliqué dans ces processus de transformation des pesticides et le foie grâce à son équipement enzymatique important contenu essentiellement au niveau des microsomes hépatiques, il représente le siège du catabolisme des pesticides **(Hayes, 1982).**

La transformation des pesticides comprend en général des réactions d'hydroxylation, d'oxydation d'hydrolyse et de conjugaison **(Bouvier, 2005).**

## 4.1.5. *Elimination*

Les pesticides sont éliminés quand ils ne sont pas stockés par les principales voies suivantes **(Dexote, 1992) :**

-Elimination par voie rénale.

-Elimination par voie digestive.

-Elimination par voie respiratoire.

D'autres voies telles que l'élimination par les glandes mammaires, l'élimination par la bile et l'élimination dans le jaune d'œufs participent aussi aux processus d'élimination **(Dexote, 1992).**

## 4.2. Toxicodénamique

### 4.2.1 *Les herbicides*

Peuvent agir sur les adventices se trouvant en concurrence avec une culture donnée en inhibant la photosynthèse ou les réactions enzymatiques impliquées dans la synthèse des lipides et des acides aminés chez les mauvaises herbes **(Melakhessou,2020).**

### 4.2.2 *Les insecticides*

Leurs effets toxiques s'exercent sur les fonctions vitales de l'insecte telles que la transmission de l'influx nerveux et la respiration. Les insectes agissent par contact, par inhalation ou par ingestion des molécules par l'insecte **(Benkamouche, 2015).**

### 4.2.3 *Les fongicides*

# Chapitre I: Les Pesticides

---

Peuvent contrôler les champignons en affectant leur respiration ou leur division cellulaire ou en inhibent la biosynthèse des acides aminés et des stérols (**Benkamouche, 2015**).

## 4.3. Toxicité des pesticides

Les pesticides peuvent avoir des effets aigus et chroniques sur la santé humaine. Actuellement, les effets aigus des pesticides sur l'homme sont les mieux connus. Les pesticides peuvent pénétrer dans l'organisme par contact cutané, par ingestion ou inhalation (**Mollieretal., 2010**).

Les effets peuvent être bénins à mortels. Des analyses de la DGCCRF (Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes), ont montrés la présence régulière de pesticides dans les denrées alimentaires (le plus souvent à des doses inférieures aux limites tolérées). (**Mollier et al., 2010**).

Cette présence pourrait conduire à une toxicité chronique vis-à-vis de l'homme. Pour chaque molécule, il est fixé une dose journalière admissible (DJA) qui indique la quantité de produit qu'un être humain peut ingérer quotidiennement pendant sa vie entière sans danger pour sa santé. Les denrées alimentaires et boissons doivent donc respecter cette dose limite (**Mollier et al., 2010**).

### 4.3.1 Toxicité aiguë

Les effets aigus liés à une intoxication par les pesticides se manifestent immédiatement ou dans les quelques heures qui suivent une exposition importante. La connaissance de ces effets permet d'appréhender le degré de dangerosité des pesticides et les risques encourus en cas d'exposition accidentelle (**Dorothee, 2011**).

### 4.3.2 Toxicité chronique

L'intoxication chronique survient normalement suite à l'absorption répétée de faibles doses de pesticides, le délai avant l'apparition des symptômes ou d'une maladie peut parfois être long, les effets sur la santé peuvent même se manifester seulement après plusieurs années, ce qui rend le lien difficile à faire (**Elbaz et al., 2009 ; Bouguetof et al., 2017**).

## 5 - Le marché des pesticides

### 5.1. Dans le monde

## Chapitre I: Les Pesticides

---

Il existe dans le monde près de 100 000 spécialités commerciales autorisées à la vente. Elles sont composées à partir de 900 matières actives différentes. On enregistre 15 à 20 nouvelles matières actives qui s'y rajoutent chaque année (**Weinmann, N et al., 2005**).

Le marché mondial (environ 40 milliards de dollars) est globalement stable depuis quelques années (2000) (**Weinmann, N et al., 2005**). Il faut noter que certains évènements climatiques récents (chaleur et sécheresse en Europe, pluie en Océanie) influencent fortement ces chiffres, en Europe et en Amérique du nord. (**Weinmann, N et al., 2005**).

Les herbicides représentent 70 à 80 % des produits utilisés (notamment à cause de la forte d'augmentation des cultures de maïs) tandis que sous les tropiques, 50 % des produits appliqués sont des insecticides (**Weinmann, N et al., 2005**).

### 5.2. Dans l'Algérie

Selon une enquête réalisée par MOKHTARI ,2012 les pyréthriinoïdes, les organophosphorés et les carbamates sont les pesticides les plus utilisés en Algérie selon l'institut nationale de protection des végétaux, la plus grande quantité d'insecticide est utilisée contre la lutte antiacridienne (**Faostat, 2011**).

Le marché algérien en pesticide ne cesse d'augmenter ; en 2009 l'Algérie a importé 67 millions USD de pesticides et en 2008, 77 USD contre 49,4 millions USD en 2007 (**Faostat, 2011**).

# **Chapitre II :**

# **Acétamipride**

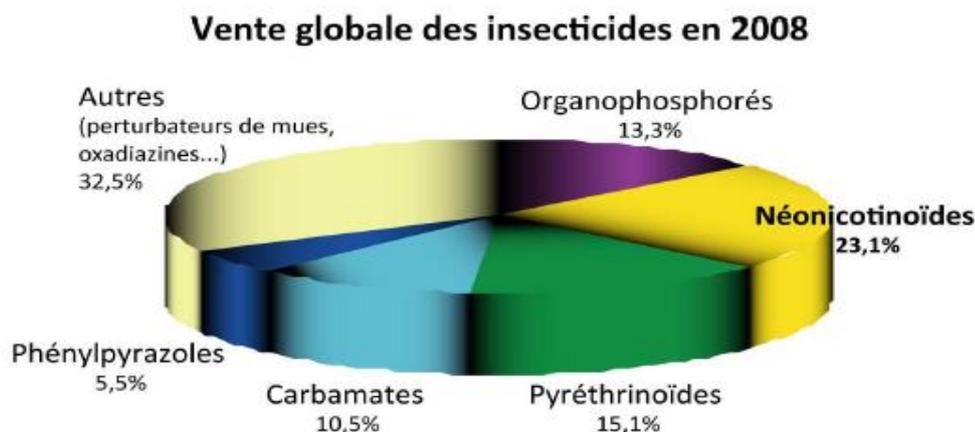
### 1. Généralité sur les insecticides

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

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

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

Le marché des insecticides représente environ 10.5 milliards de dollars. Il est dominé par les néonicotinoïdes à hauteur de 23.1% de part de marché suivi par les pyréthrinoïdes (15.1%), les organophosphorés (13.3%) et les carbamates (10.6%) (**Bodereau, 2011**).



**Figure02** : Répartition du marché mondial des insecticides en 2008.(Modifié d'après **Jeschke et al., 2011**).

## 2. Néonicotinoïde

### 2.1. Définition

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

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

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

Ces substances appartiennent à la classe des insecticides systémiques : c'est-à-dire qu'après traitement, elles pénètrent dans les végétaux (via leurs systèmes racinaire ou foliaire) et sont transportées dans l'ensemble de l'organisme de la plante (**Ineris, 2015**).

### 2.2. Classification

Les néonicotinoïdes constituent un ensemble de substances chimiques exclusivement utilisées pour leur action insecticide dans le domaine agricole et pour leur action biocide dans les domaines domestiques et professionnels. Sept substances néonicotinoïdes sont (ou ont été) exploitées depuis leur introduction sur le marché dans les années 90 : le clothianidine, le

## chapitre II: L'Acétamipride

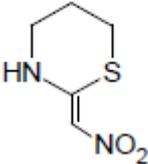
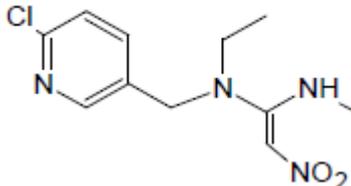
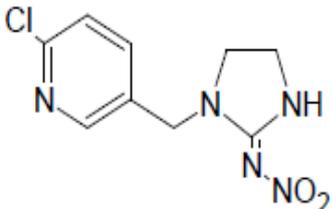
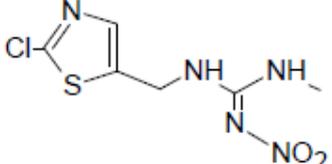
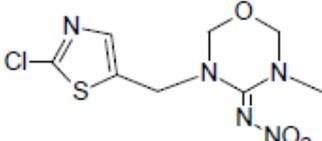
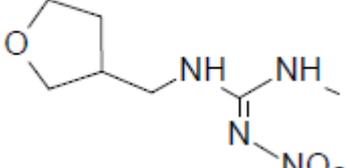
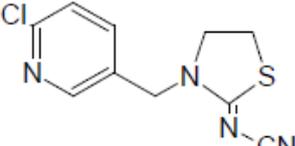
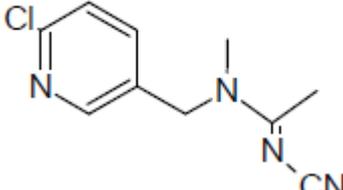
---

dinotéfurane, l'imidaclopride, le nitenpyrame, le thiaclopride, le thiaméthoxame et l'acétamipride. Au niveau mondial, les ventes de substances néonicotinoïdes représentent un quart des ventes totales d'insecticides (**Gasmi, 2018**).

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

## chapitre II: L'Acétamipride

**Tableau 02 :** Classification des insecticides neonicotinoïdes en fonction de leur pharmacophore (Modifié d'après **Jeschke et al., 2008**).

Pharmacophores [-N-C(E)=X-Y]	composés à cycle de 5 et 6 éléments	composés à chaîne ouverte
<b>nitroamines/nitrométhyle</b> [-N-C(E)=CH-NO <sub>2</sub> ]	<p>nithiazine</p> 	<p>nitenpyrame</p> 
	<p>imidaclopride</p> 	<p>clothianidine</p> 
<b>N-nitroguanidines/N-nitroimines</b> [-N-C(E)=N-NO <sub>2</sub> ]	<p>thiaméthoxame</p> 	<p>dinotefuran</p> 
<b>N-cyano-amidines/N-cyanoimines</b> [-N-C(E)=N-CN]	<p>thiaclopride</p> 	<p>acétamipride</p> 

### 2.3. Utilisation

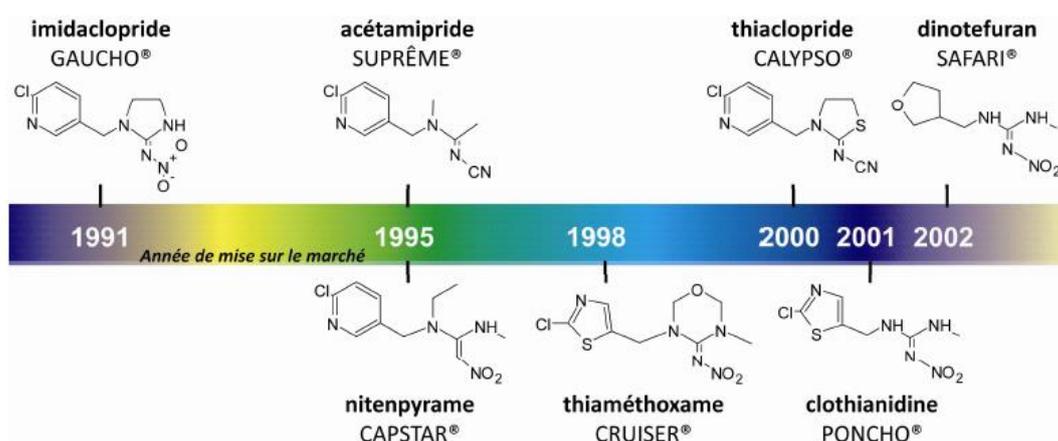
L'utilisation des néonicotinoïdes et du fipronil couvre quatre principaux domaines: protection des plantes des cultures et des plantes ornementales contre insectes herbivores et acariens, lutte antiparasitaire urbaine pour cibler les organismes nuisibles tels que les cafards, les fourmis, les termites,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

Chiffres sur l'importance économique relative de ces quatre domaines de demandes sont rares, mais pour donner un exemple indicatif, les 2010 Ventes d'imidaclopride de Bayer CropScience (usine de protection et utilisations biocides) s'élevait à 597 millions d'euros, tandis que les ventes d'imidaclopride de 2010 de Bayer Healthcare (applications vétérinaires) s'élevait à 408 millions d'euros. Dans l'ensemble, le plus grand l'utilisation semble être la protection des cultures, des plantes ornementales et des arbres agriculture, horticulture, pépinière et sylviculture (**Simon *et al.*, 2015**).

En agriculture, horticulture, pépinière et sylviculture, les néonicotinoïdes et le fipronil peuvent être appliqués dans de nombreux des moyens tels que la pulvérisation (foliaire), l'habillage des semences, le boulochage des semences, le sol traitement, application granulaire, trempage des plants, chimigation, trempage (du sol), application de sillons, injections de tronc dans les arbres, mélange avec de l'eau d'irrigation, trempage de bulbes à fleurs et application au pinceau sur les tiges des fruits des arbres.

Les applications sur les semences et le sol représentent env. 60% des leurs utilisations dans le monde entier (**Jeschke *et al.*, 2011**). En Europe pour Par exemple, plus de 200 produits phytopharmaceutiques contenant imidaclopride, thiaméthoxame, clothianidine, acétamipride ou thiaclopride sont sur le marché. En 2012, ces produits avaient plus de 1000 utilisations autorisées pour les traitements d'un large gamme de cultures et plantes ornementales, y compris la pomme de terre, le riz, le maïs, betteraves sucrières, céréales (y compris maïs), colza, tournesol, fruits, légumes, soja, plantes ornementales, pépinière, graines (**Simon *et al.*, 2015**).

## chapitre II: L'Acétamipride



**Figure03 :** Structures chimiques, dates de mise sur le marché et formulations commerciales des principaux néonicotinoïdes. (Modifié d'après **Elbert *et al.*, 2008**).

### 3. Acétamipride

#### 3.1. Définition

L'acétamipride est un insecticide appartenant à la famille des Néonicotinoïdes. De formule moléculaire  $C_{10}H_{11}ClN_4$ , il est un nouvel insecticide structurellement proche des autres insecticides nicotinoïdes originaires de l'imidaclopride qui a été mis sur le marché depuis 1992 (**Mikikoet *al.*, 2012**). C'est une molécule découlant de la nicotine, importante dans la protection globale des cultures en raison de son large spectre d'efficacité, de sa systémier, de son action translaminaire, de son activité résiduelle et de son mode d'action unique (**Hebertet *al.*, 2012**).

Ce qui fait de lui l'insecticide le plus utilisé à travers le monde. Ce composé est aussi largement utilisé pour le contrôle des ravageurs agricoles par pulvérisation et dans le traitement des semences (**Tjeerdet *al.*, 2012**). Ainsi, il est utilisé dans la culture cotonnière béninoise pour lutter contre les ravageurs. Des études ont montré que l'acétamipride est un composé mobile, rapidement biodégradable dans le sol (**Tjeerdet *al.*, 2012**).

L'ACT fut synthétisé en 1989 et mis sur le marché en 1995 pour un usage en application foliaire. L'ACT présente une structure chimique différente de l'imidaclopride, le premier néonicotinoïde commercialisé. En effet, l'ACT est un composé à chaîne ouverte avec un pharmacophore cyano-amidine alors que l'IMI est un composé à cycle de 5 éléments avec un pharmacophore nitrométhylène. Ces différences de structure entre les néonicotinoïdes modulent l'action agoniste de ces molécules (**Bodereau, 2011**).

### 3.2. Propriétés d'acétamipride

L'acétamipride est un pesticide inodore-organochloré largement utilisé en Algérie. Il est destiné à lutter contre les insectes suceurs qui touchent les plantes et les végétaux. Il est utilisé dans l'agriculture des agrumes, dans la vigne et dans l'agriculture de coton et des plantes ornementales. Il est aussi essentiel dans la lutte contre la larve de mouche qui touche les cerisiers. Le tableau 1 présente les propriétés physicochimiques de ce pesticide (**Sahraoui et al., 2017**).

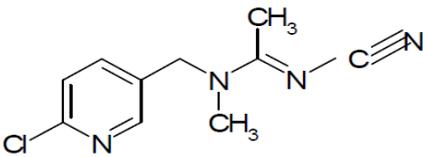
Les préparations commerciales se présentent sous forme de concentrés solubles (5, 10, 20, 50, 75 ou 95% de substance active), poudres mouillables ou granulés dispersibles dans l'eau. Dans certaines formulations liquides, l'insecticide est en solution dans un solvant organique (**Couteux et Lejeune, 2012 ; Testud, 2014**). Le tableau 2 récapitule l'essentiel des propriétés physico-chimiques et biologiques de l'acétamipride.)

#### 3.2.1. Caractéristiques physico-chimiques

L'acétamipride ou (E)-N 1 - [(6-chloro- 3-pyridyl)methyl]-N 2 -cyano-N 1 –methyl (Figure) est soluble dans l'eau mais n'est pas volatile selon ses propriétés physicochimiques (Tableau 2). Il est également soluble dans les solvants organiques. Le coefficient de partage octanol / eau indique que l'acétamipride ne se lie pas fortement à la matière organique et a donc peu de potentiel de bioaccumulation. Il n'est pas persistant dans le sol et est stable à pH compris entre 4 et 7 (**Aïna et al., 2015**).

## chapitre II: L'Acétamipride

**Tableau 03** : Principales caractéristiques de l'acétamipride (Testud, 2014).

<b>Formule chimique</b>	C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> ClN <sub>4</sub>
<b>Structure chimique</b>	
<b>nom chimique</b>	(E)-N-[(6-Chloro-3-pyridinyl) méthyl] -N'-cyano-N-méthyléthanin
<b>Propriétés-physicochimique</b>	Poudre blanche peu hydrosoluble (3 à 4 g/L selon pH) et non volatil
<b>Physico-chimiques</b>	(tension de vapeur < 1 μPa à 25°C)
<b>Persistance d'action</b>	Demi-vie sur le sol comprise entre 1 et 8 jours.
<b>Teneurs max en résidus les denrées</b>	0,01 à 5mg/kg selon le type de culture DJA 70 μg/kg/jour pour l'homme DL50 195 mg/kg par voie orale. >2000 mg/kg par voie dermale chez le rat
<b>Organes cibles</b>	<b>SNC</b> ataxie et trémulations. Foie : hypertrophie Centrolobulaire
<b>NOAEL</b>	7mg/kg/jour
<b>Génotoxicité</b>	Résultats équivoques sur tests in vitro, négatifs sur tests in vivo
<b>Reprotoxicité</b>	Pas d'effet tératogène ni fœtotoxique (rat, lapin)

### 3.3. Utilisation

C'est une molécule découlant de la nicotine, importante dans la protection globale des cultures en raison de son large spectre d'efficacité, de sa systémie, de son action translaminaire, de son activité résiduelle et de son mode d'action unique (Hebert, 2012). Ce qui fait de lui l'insecticide le plus utilisé à travers le monde. Ce composé est aussi largement utilisé pour le contrôle des ravageurs agricoles par pulvérisation et dans le traitement des semences (Tjeerd, 2012). Ainsi, il est utilisé dans la culture cotonnière béninoise pour lutter contre les ravageurs (Aïna *et al.*, 2015).

L'acétamipride (ACT) est apparu sur le marché en 1995 respectivement sous les formulations SUPRÊME et en traitement des parties aériennes des plantes. Alors que l'ACT est essentiellement utilisé en culture fruitière pour lutter contre les pucerons (Bodereau, 2011).

## chapitre II: L'Acétamipride

---

C'est un pesticide utilisé dans le traitement des arbres fruitiers, des rosiers, des semences de céréales et de betteraves, ainsi que dans le traitement des bâtiments ou les locaux d'élevage d'animaux domestiques **(Couteux et Lejeune, 2012)**.

### 3.4. Toxicocénitique

#### 3.4.1. Absorption

Après l'ingestion des matières contaminée, la pénétration digestive est la majeure voie de contamination par l'acetamipride. Aussi, la voie percutanée est prédominante en milieu professionnel agricole par ce pesticide **(Terayama et al., 2016)**. Les études animales de toxicité par voie dermique indiquent qu'elle est vraisemblablement extrêmement faible Par contre, la voie respiratoire est négligeable compte tenu de l'absence de volatilité des molécules d'acetamipride, dont les tensions de vapeur sont toutes inférieures à 1 Pa à 25°C. Il peut néanmoins exister une déglutition secondaire de microgouttelettes d'aérosols inhalées **(Gasmi, 2018)**.

#### 3.4.2. Distribution

La nature lipophile des néonicotinoïdes comme l'acetamipride facilite leur passage de toutes les barrières biologiques. La distribution digestive est rapide et complète ; le pic plasmatique est obtenu à la deuxième heure. La barrière hémato-méningée des mammifères est très peu perméable au l'acetamipride **(David et al., 2007 ; Terayama et al., 2016)**.

#### 3.4.3. Métabolisme

Communes à l'ensemble des molécules. Les voies métaboliques d'acetamipride passent par les cytochromes P450 cérébraux **(Dively, 2015)**. Le principal métabolite conduit à N-méthyl (6-chloro-3-pyridyl) méthylamine, qui est conjugué au méthyl **(Terayama et al., 2016)**. L'oxydation d'acetamipride produit du N-'[(6-chloro-3-pyridyl)méthyl]-N-cyanoacetamide; une voie accessoire donnerait naissance à du méthylamine. Dont l'affinité pour les récepteurs nicotiques des mammifères serait proche de celle de la nicotine **(Agritox, 2015 ; Tian et al., 2016)**.

#### 3.4.4. Elimination

Dans l'organisme, une fraction de l'ordre de 10% de ce pesticide est éliminée sous forme inchangée. L'acetamipride est converti en méthylamine, plus active que la molécule mère. Il n'y a pas d'accumulation d'acetamipride dans l'organisme ; plus de 90 % d'une dose orale sont éliminés en moins de 72 heures, la totalité en 96 heures. Les voies urinaire et fécale

## chapitre II: L'Acétamipride

---

sont les principales voies d'élimination pour l'acétamipride (Seifert, 2005 ; Sheets, 2010; Chen *et al.*, 2014).

### 3.5. Toxicodénamique

Les néonicotinoïdes, se lient aux récepteurs nicotiques de l'acétylcholine (nAChR) et imitent l'action de l'acétylcholine par l'ouverture des canaux ioniques qui permettent l'entrée de Na<sup>+</sup> et Ca<sup>2+</sup> dans les cellules (EFSA, 2014). Chez les insectes, ces récepteurs se retrouvent sur les neurones du système nerveux central, et de plus chez les mammifères, ils sont aussi présents dans le système nerveux périphérique ainsi que dans la jonction neuromusculaire.

L'activation de nAChR se traduit souvent par une augmentation de Ca<sup>2+</sup> libre intracellulaire, tandis que leur sur activation génère un blocage engendrant une paralysie mortelle. De plus Iwasa (2004) confirme la paralysie et la mort des insectes suite à l'accumulation de l'acétylcholine au niveau du système nerveux central de l'insecte. Il agit également au contact et par ingestion, et son action systémique et translaminaire assure sa distribution dans les végétaux (Aïna *et al.*, 2015).

**Chapitre III :**  
**Toxicité**  
**d'acétamipride**  
**sur les grands**  
**compartiments**  
**dans**  
**l'organisme**

### 1. Généralité sur les grands compartiments dans l'organisme et la toxicité d'acétamipride

l'acétamipride comme un "peu probable" cancérogène pour l'homme parce qu'il n'existe aucune preuve de cancérogénicité, neurotoxicité, mutagène et/ou de perturbation endocrinienne (EPA, 2002 ; Zhang *et al.*, 2011) .

L'effet de l'acétamipride sur les organes varie selon les différents organes, un organe est une structure distincte composée d'au moins deux types de tissus et il exerce une fonction précise dans l'organisme. Le foie, le cerveau, les vaisseaux sanguins, les os ...ect , On peut se représenter chaque organe comme une structure fonctionnelle spécialisée qui exécute une activité essentielle qu'aucun autre organe ne peut accomplir à sa place ( **Marieb *et al.*, 2014**)

#### 1.1. Système neuronal

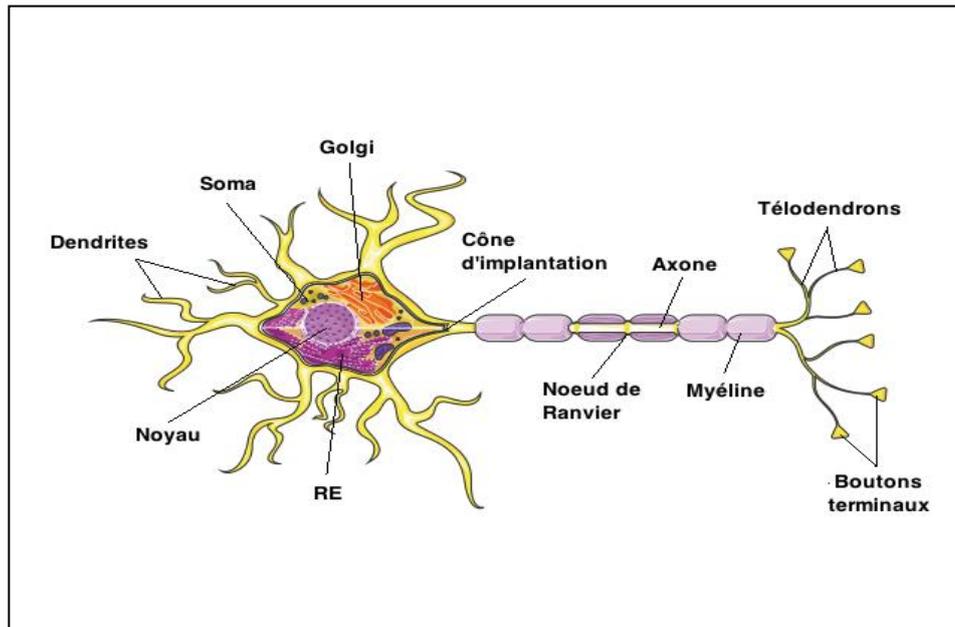
Le système nerveux est constitué essentiellement de deux sortes de cellules : les gliales et aussi les cellules nerveuses (neurones), les cellules gliales ont un rôle de soutien mécanique ainsi que de régulation de la composition du milieu extracellulaire interstitiel (**Moulin, 2006**).

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

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

##### 1.1.1. La structure du neurone

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



**Figure 04** : Structure générale d'un neurone (Blondeau, 2016).

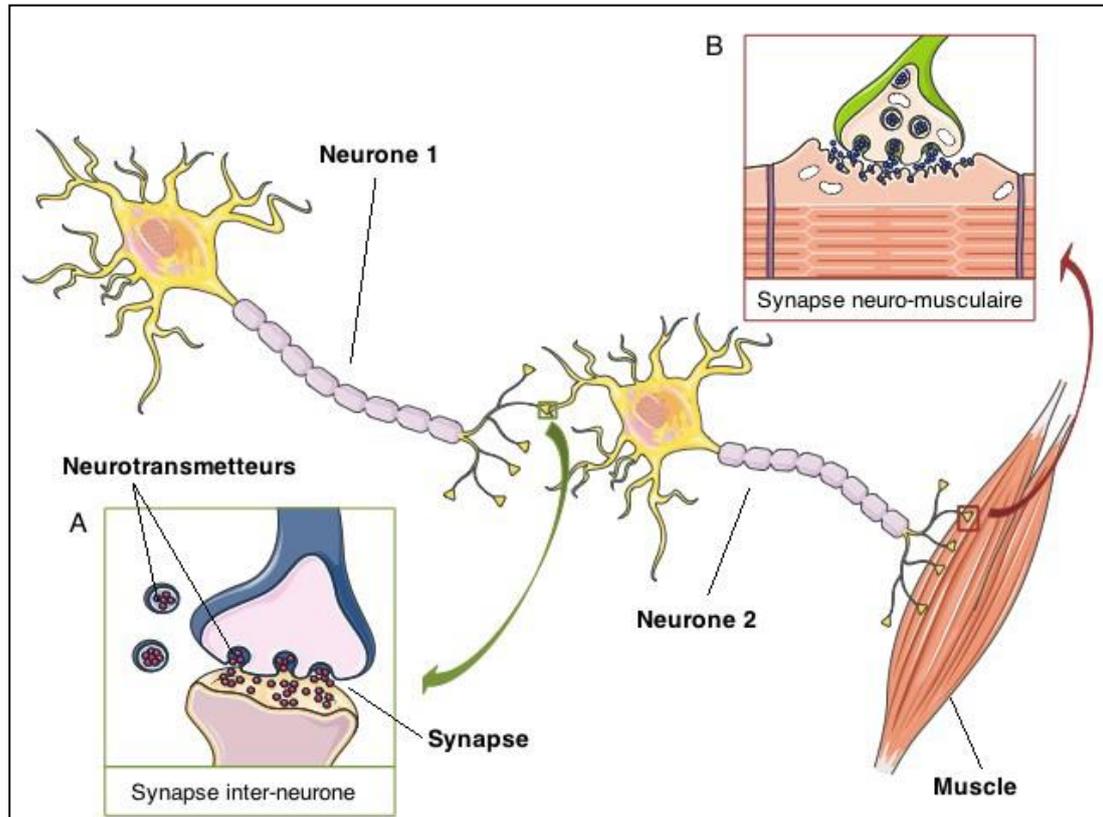
### 1.1.2. Propriétés et physiologie des cellules neuronales

Les neurones sont responsables de l'émission et de la propagation des messages nerveux. En fonction des informations qu'ils reçoivent, ils sont capables d'émettre des signaux électriques, de les propager le long des axones et de les transmettre à d'autres cellules. Les neurones ont la propriété d'être excitables et si les stimulations sont d'intensité adéquate, la cellule répond en développant un signal bioélectrique appelé potentiel d'action. Le neurone est en mesure de propager ce dernier et de le conduire tout le long de l'axone jusqu'à l'extrémité de ses prolongements. Cette excitation est transmise aux éléments cellulaires post-synaptiques, ce qui confère aux neurones la propriété de conductivité (Blondeau, 2016).

La morphologie des neurones est modelée par leurs fonctions de réception, d'intégration et de transmission de l'information. Les dendrites et le soma constituent la principale surface de réception d'un stimulus. L'information transmise aux dendrites est transformée en signaux de courte portée nommés potentiels gradués, qui additionnés entre eux, permettent de produire le potentiel d'action. Ce dernier est enclenché par l'ouverture des canaux membranaires qui laissent passer des ions, ce qui cause une dépolarisation de la membrane (Connors, 2004).

Il sera transmis sur de longues distances le long de l'axone sans perte d'amplitude, jusqu'aux terminaisons axonales, où les neurotransmetteurs entreposés seront libérés dans la fente synaptique (Connors et Long, 2004). Les neurotransmetteurs sont divisés en plusieurs catégories, par exemple le glutamate, la dopamine, l'acétylcholine, etc. Ils permettent la

stimulation d'un neurone voisin, d'un muscle ou d'une glande (voir Figure 4.5). Tous les muscles et les organes dépendent de ces influx pour fonctionner et cette séquence, qui a lieu en une fraction de seconde, représente le trajet type de leur propagation (**Blondeau, 2016**).



**Figure 05** : Schéma simplifié d'un réseau neuronal (**Blondeau, 2016**) ; A) Synapse entre 2 neurones, les neurotransmetteurs sont relâchés par le neurone 1 dans la fente synaptique. Ces derniers sont captés par les dendrites du neurone 2, ce qui permet d'enclencher un influx nerveux tout au long de ce dernier ; B) Synapse neuromusculaire, l'influx parvenu aux boutons synaptiques permet le relâchement des neurotransmetteurs dans la synapse où ils seront captés par des récepteurs à la surface du muscle (**Blondeau, 2016**).

### 1.1.3. Neurotoxicité de l'acétamipride

Le cerveau est le principal organe qui a été touché par l'acétamipride après une induction enzymatique chronique des cytochromes P450. Ce pesticide favorise l'accumulation de l'Ach dans les fentes synaptiques lors d'une stimulation nerveuse mène à une hyperstimulation des récepteurs cholinergiques (**Kimura et al., 2012 ; Nawaza et al., 2015 ; EFSA, 2016**). Leur mécanisme d'action principalement repose sur la fixation covalente au Acétylcholinestérase

du système nerveux central en s'opposant à l'hydrolyse physiologique d'Ach qui devient alors irréversiblement non fonctionnel (Seifert *et al.*, 2005).

Leur liaison irréversible à ces récepteurs entraîne initialement une stimulation, puis rapidement un blocage des canaux  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase et des troubles de flux sortant de potassium entraînant ainsi un potentiel très négatif au niveau de la membrane des axones. Aussi, inhibée de la  $\text{Mg}^{2+}$ -ATPase du système nerveux central, enzyme associée aux réactions de phosphorylations oxydatives et au maintien d'une concentration intracellulaire faible en  $\text{Ca}^{2+}$  qui inhibée de la transmission de l'influx nerveux (Kim *et al.*, 2010).

Par conséquent, le passage de l'information nerveuse est bloqué jusqu'au non fonctionnement des synapses (Seifert *et al.*, 2005 ; Lin *et al.*, 2013). Selon (Jeschke *et al.*, 2011 ; Terayama *et al.*, 2016), l'exposition à l'acetamipride au stade de développement réduit le nombre des cellules nerveuses, ce qui contribue à des déficits neurocomportementaux, et engendre un changement transcriptionnel des gènes du cycle cellulaire et favorisé l'apoptose neuronal (Gasmi , 2018).

### 1.2. Le système hépatique

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

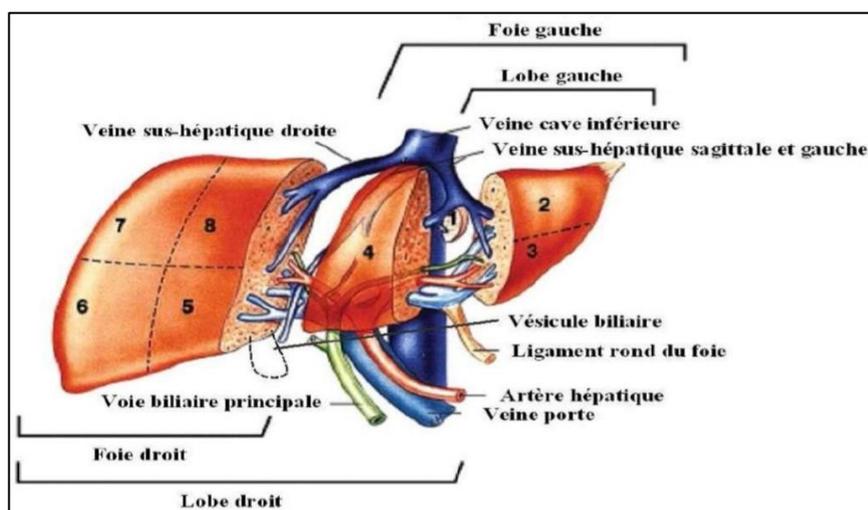


Figure 06 : Anatomie du foie et vascularisation. (Walter *et al.*, 2008).

### 1.2.1 Les différentes fonctions hépatiques

- Un rôle d'épurateur : Le foie est l'organe central de détoxification permettant à l'organisme d'éliminer des substances endogènes ou exogènes (dites xénobiotiques). Alors que les substances hydro-solubles peuvent être directement éliminées par les reins, les substances lipophiles doivent au préalable être transformées par le foie (**Sendensky et Dufour, 2011**).
- Un rôle dans le système immunitaire : Le foie contient de nombreuses cellules du système immunitaire inné, les cellules de Kupffer, les cellules dendritiques et les cellules NK (natural killer). Le foie constitue donc une des premières lignes de défense immunitaire, après l'intestin, contre les différents pathogènes et toxines (**Sendensky et Dufour, 2011**). Il permet également de mettre en place un seuil de tolérance contre les antigènes issus de l'alimentation (**Ploton, 2018**).
- Un rôle de stockage et de production : Le foie stocke de nombreux composés, par exemple le fer ou des vitamines. Les composés stockés par le foie sont ensuite libérés dans la circulation selon les besoins de l'organisme (**Ploton, 2018**). Le foie est également un organe où a lieu la synthèse d'un grand nombre de protéines utiles à l'ensemble de l'organisme. Ainsi, la majorité des protéines circulant au niveau sanguin est produite et sécrétée par le foie : il s'agit notamment des différentes protéines « cargos » plasmatiques telles que l'albumine, la transferrine, les lipoprotéines mais aussi des protéines reliées au système immunitaire telles que le complément, ainsi que la plupart des facteurs impliqués dans la régulation de la coagulation (**Sendensky et Dufour, 2011**).

### 1.2.2 Hépatotoxicité de l'acétamipride

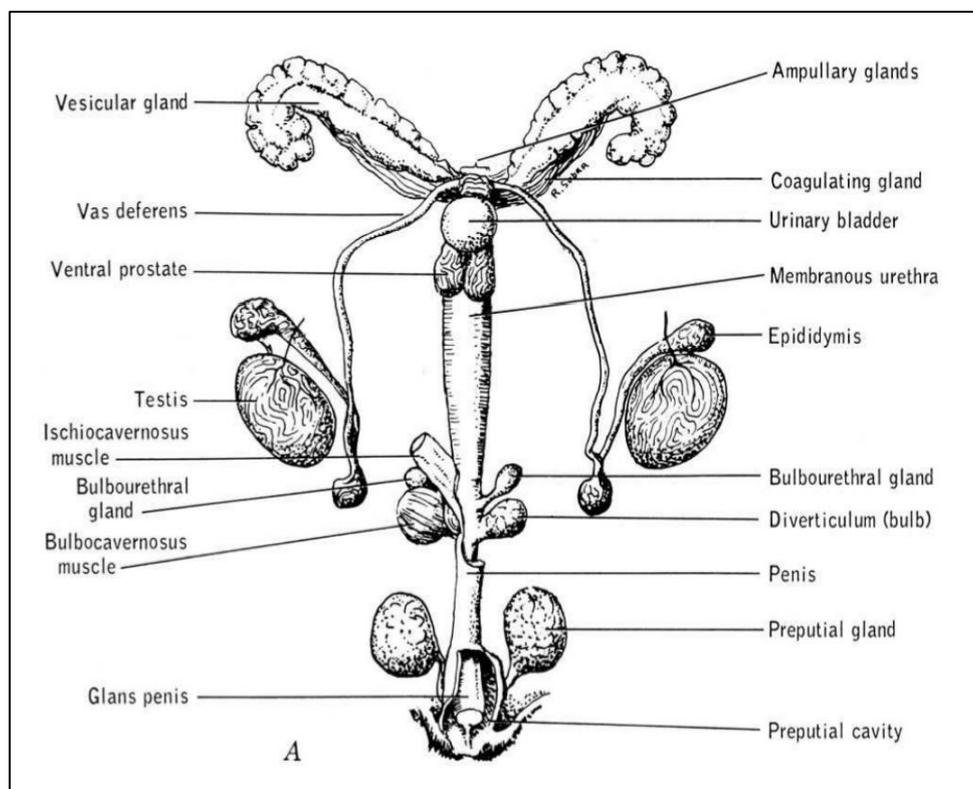
Pour étudier si l'acétamipride affecte la fonction hépatique, les chercheurs ont détecté des paramètres de biochimie sérique. AST et ALT sont des enzymes hépatiques, utiles dans mesurer la toxicité hépatique (**Cornelius, 1989**) les résultats montre que les concentrations d'AST et d'ALT étaient significativement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

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

fonction hépatique et réduire ses dommages (Yi-wangetal., 2012).

### 1.3 Le système reproducteur

L'appareil reproducteur mâle se compose des testicules, des conduits excréteurs (Retetestis, canaux efférents, épидидymes, canaux déférents, et urètre), et des glandes annexes (vésicules séminales, prostate, glandes bulbo-urétrales et préputiales) (ZERIOUH I, 2011).



**Figure 07** : Représentation schématique de l'appareil reproducteur mâle de la souris adulte (Grüneberg ,1942).

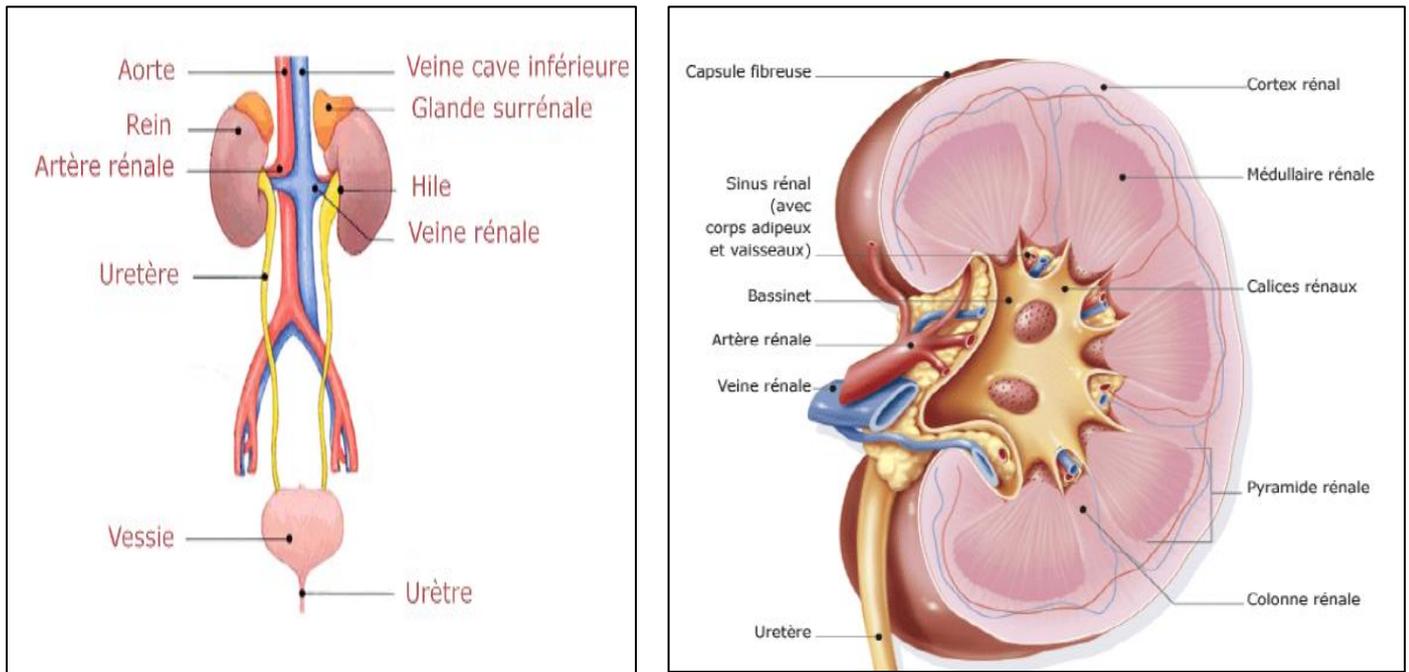
#### 1.3.2 Reprotoxicité de l'acétamipride

L'acétamipride a des effets délétères sur la fonction reproductrice masculine, potentiellement par son métabolite, qui induisent un stress oxydatif dans les testicules. Ainsi, l'acétamipride doit être utilisé dans un environnement restreint et manière prudente de protéger les capacités de la reproduction des mammifères (Zhang et al., 2011).

La prise d'Huile de Nigelle avec l'ACMP pourrait inverser partiellement ou complètement les effets sur la reproduction induit par l'ACMP (Mosbahet al., 2018)

### 1.4 Le système rénal

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



(A)

(B)

**Figure 08 :** A) l'appareil urinaire et B) coupe sagittale du rein gauche (Cherifa, 2020).

### 1.5 Le système rénal

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

#### 1.4.1 Les fonctions du système rénal

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

- Excrétion des déchets et corps étrangers présents dans les urines.
- Régulation de différentes propriétés du sang, notamment :
  - Composition ionique : en régulant les concentrations de plusieurs ions, comme celles du sodium ( $\text{Na}^+$ ), potassium ( $\text{K}^+$ ), calcium ( $\text{Ca}^{2+}$ ), chlorure ( $\text{Cl}^-$ ) et du phosphate ( $\text{HPO}_4^{2-}$ ).
  - pH : en excréant les ions hydrogène ( $\text{H}^+$ ) et en conservant les ions bicarbonate ( $\text{HCO}_3^-$ ).
  - Osmolarité : en régulant séparément la perte d'eau et de solutés dans les urines.
  - Volume sanguin : la conservation ou l'élimination de l'eau dans les urines permettent d'augmenter ou de diminuer la tension artérielle.
  - Tension artérielle : en sécrétant la rénine, une enzyme du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) ; la rénine entraîne une augmentation de la tension artérielle.
  - Taux de glycémie : en faisant la synthèse et en libérant de nouvelles molécules de glucose (**Tortora et al., 2018**).
- Production d'hormones :
  - Calcitriol : la forme active de la vitamine D qui aide à réguler les taux de calcium.
  - Érythropoïétine (EPO) : qui stimule la production des globules rouges (**Tortora et al., 2018**).

#### 1.5.2 Néphrotoxicité de l'acétamipride

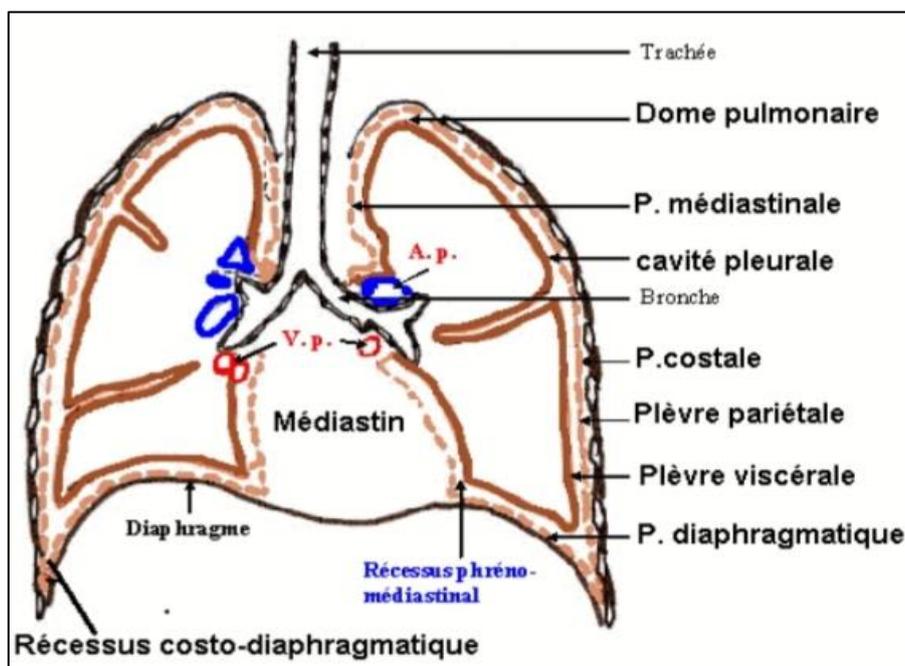
L'étude de toxicité orale de l'acétamipride a révélé que cet insecticide néonicotinoïde présente un risque élevé chez les souris albinos au niveau des reins, il induit une congestion marquée, dégénérescence des cellules tubulaires et des cellules épithéliales, hémorragie. Il provoquant aussi une diminution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

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

### 1.6 Le système respiratoire

Les poumons ; partie essentielle de l'appareil de la respiration chez l'homme, sont au nombre de deux mais reliés par un conduit commun « la trachée », qui leur amène l'air et l'oxygène nécessaire à la fonction qui leur est dévolue (**Le Fort, 1859**).

Les poumons sont des organes spongieux, intra-thoraciques pairs, asymétriques situés dans leurs loges ou cavité pleuro-pulmonaires, de part et d'autre du médiastin. Leur forme est pyramidale, de consistance très élastique et de couleur rose (**Carène, 1984**).



**Figure 09** : Coupe frontale des poumons en vue antérieure (**Carène, 1984**).

#### 1.6.2 Pneumotoxicité de l'acétamipride

Un certain nombre de changements pathologiques ont été signalés chez le rat Wistar après de multiples expositions à l'acétamipride, des changements histopathologiques observés dans les poumons comme une légère congestion et un épaissement des cloisons alvéolaires et infiltration de cellules mononucléées et de globules rouges similaires (**Kadri et al., 2016**).

Les lésions pulmonaires peuvent être le résultat d'oxydation par réduction cyclique de l'ACE, qui ont été mis en circulation avec libération ultérieure de radicaux superoxyde, conduisant à la peroxydation lipidique dans la cellule de la paroi alvéolaire (**Mondal et al., 2014**).

#### 1.7 Système enzymatique

Les enzymes sont des composés biologiques de nature protéique, doués d'activité catalytique et produits par la cellule vivante. Ce sont donc des catalyseurs biologiques

autrement dit des substances qui sans éprouver de transformation visible et à faible dose modifient la vitesse d'une réaction chimique (**Ouedraogo, 1986**). Les enzymes sont connues depuis l'antiquité, et avec l'évolution des sciences on a pu connaître leurs caractéristiques (**Abiven, 2004**).

#### *1.6.1 Caractéristiques des enzymes*

Les enzymes sont des protéines globulaires qui possèdent un degré d'organisation de complexité croissante. C'est ainsi qu'on distingue une structure primaire caractérisée par le nombre 3 l'identité et l'ordre d'enchaînement des acides aminés qui composent la ou les chaînes polypeptidiques. (**Biochimie, 1983**)

Une structure secondaire qui est un repliement systématique et régulier de la chaîne polypeptidique, Une structure tertiaire qui est un repliement irrégulier de la structure primaire et secondaire selon la polarité du milieu. Cette dernière structure confère aux protéines leur forme et leurs propriétés biologiques (**Biochimie, 1983**)

#### *1.7.2 Enzymotoxicité de l'acétamipride*

La détermination de la CL50 de l'acétamipride, examiné ses résidus dans l'hémolymphe et l'intestin moyen du ver à soie après une exposition continue à de faibles doses d'acétamipride, et étudié le niveau de transcription de détoxifiant- gènes apparentés et l'activité des enzymes détoxifiantes (**Wang et al., 2020**).

Les résultats ont montré que l'acétamipride était hautement toxique (CL50 sur 24 h, 1,50 mg / L) pour les larves de vers à soie. Après une exposition continue à une faible dose d'acétamipride (0,15 mg / L), les concentrations de résidus d'acétamipride dans l'hémolymphe et l'intestin moyen étaient de 0,90 et 0,58 µg / mg, respectivement, à 48 h, mais ont toutes diminué à 96 h. À 24 h d'exposition à l'acétamipride, les niveaux de transcription du CYP4M5 et du CYP6AB4 et l'activité enzymatique P450 étaient significativement augmentés (**Wang et al., 2020**).

Cependant, les niveaux de transcription de CarE et CarE-11 et l'activité des enzymes CarE étaient tous deux inhibés par l'exposition à l'acétamipride. Après 24 h – 72 h d'exposition à l'acétamipride, les niveaux de transcription de GSTe3 et GSTd1 étaient significativement régulés à la hausse, et l'activité enzymatique GST était également significativement élevée de 48 h à 96 h. En outre, les niveaux d'expression de FoxO, CncC et Keap1, les gènes clés en amont des enzymes de désintoxication, ont montré une tendance similaire à celle des gènes

GST (Wang *et al.*, 2020).

Ces résultats ont indiqué que l'acétamipride était réduit dans l'intestin moyen et que l'expression des GST était régulée à la hausse via la voie de signalisation FoxO / CncC / Keap1, qui joue un rôle clé dans les réponses de désintoxication (Wang *et al.*, 2020).

### 1.7 Système immunitaire

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

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

#### 1.7.1 L'architecture du système immunitaire

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

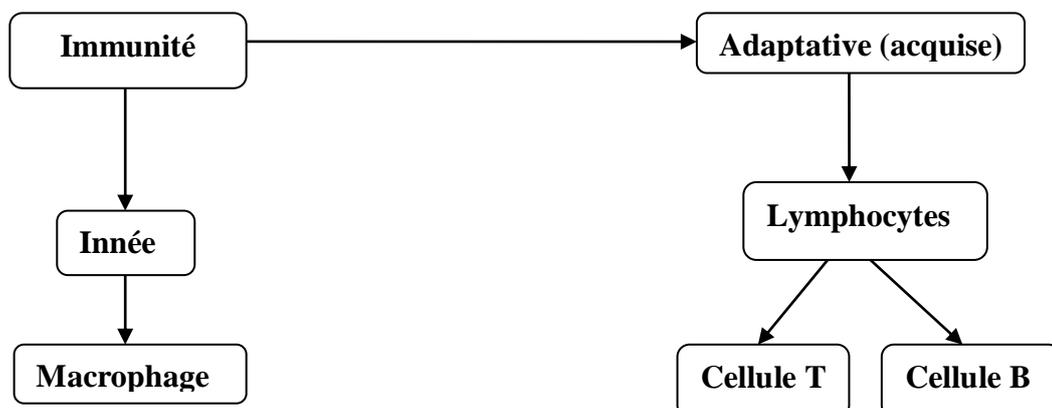


Figure 10 : Architecture du système immunitaire.

### 1.7.2 Immunotoxicité de l'acétamipride

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

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

L'altération fonctionnelle des macrophages peut impliquer des aberrations dans la dégradation enzymatique des microbes, une explosion oxydative, la génération de radicaux libres, la phagocytose, la libération de cytokines pro-inflammatoires et ainsi, peut entraver la défense de l'hôte provoquant une susceptibilité aux maladies (**Shakthi et al., 2015**).

### 1.8 Le système hématopoïétique

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

Il existe plusieurs types cellulaires :

- Les globules rouges ou hématies, 5 tera / l (millions par mm<sup>3</sup>) (**KOHLER, 2010**).
- Les globules blancs ou leucocytes; 7 à 10 giga/l (\*10 puissance 3 éléments par mm<sup>3</sup>) se répartissent en (**KOHLER, 2010**) :
  - Polynucléaires ou granulocytes : 40 à 80 % des leucocytes.
  - Monocytes : 2 à 10% des leucocytes.
  - Lymphocytes : 20 à 40 % des leucocytes.
  - Les plaquettes : 200 à 400 000 / mm<sup>3</sup>.

#### 1.8.1. Hématotoxicité d'acétamipride

L'évaluation de l'effet toxicologique de l'acétamipride, un nouvel insecticide du néonicotinoïde sur les paramètres hématologiques chez des souris albinos mâles adultes suisses qui ont reçu 2,3 et 4,6 mg / kg / jour d'acétamipride par voie intrapéritonéale tous les jours pendant 60 et 90 jours. Il y avait diminution significative de la valeur de l'Hb, des différences significatives ont été observées dans MCV, MCH et MCHC ( **Preeti et al., 2015**). L'acétamipride est un composé qui induit également des effets hématologiques et altérations histopathologiques du sang et tissus. Ainsi, les utilisations de ces insecticides devraient être limitées ( **Hataba et al., 2014**).

### 1.9. Génotoxicité

Capacité d'une substance à induire des modifications physiques ou fonctionnelles dans un génome, C'est cette corrélation qui sert de fondement à l'utilisation des marqueurs biologiques de génotoxicité comme indicateur du risque de cancer chez l'humain ( **Stellman, 2000**).

On l'oppose à la génotoxicité directe des substances qui peuvent entrer directement en interaction avec l'ADN sans passer par une transformation chimique via le métabolisme de détoxification d'une cellule ( **Gasser et al., 2004**).

#### 1.9.1. Génotoxicité et cytotoxicité de l'acétamipride

IL existe peu d'informations concernant le mécanisme moléculaire par lequel l'ACM exerce ses effets cytotoxiques et génotoxiques. Le but de la présente étude était d'étudier les effets toxiques de l'ACM dans les cellules PC12. Nous avons démontré que l'ACM diminuait significativement la viabilité cellulaire telle qu'évaluée par le test MTT. Nous avons également montré que la génération d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) induite par l'ACM suivie d'une peroxydation lipidique comme en témoigne une augmentation des niveaux de MDA ( **Annabi et al., 2019**).

L'augmentation de la mort cellulaire était accompagnée d'une réduction du potentiel de la membrane mitochondriale. En outre, le prétraitement avec Z-VAD-FMK, un inhibiteur général des caspases, a diminué de manière significative la mort cellulaire induite par l'ACM. Nos résultats indiquent également que l'ACM a induit une augmentation dépendant de la concentration des dommages à l'ADN, comme le montre le test Comet. Ces données indiquent que l'ACM produit une cytotoxicité et des dommages à l'ADN dans les cellules de mammifères ( **Annabi et al., 2019**).

**Deuxième  
partie :  
Analyse  
Bibliographique**

### 1. Les effets sur les grandes fonctions dans l'organisme

#### 1.1.L'effet d'acétamipride sur les neurones

**Tableau 04** : L'effet sur les neurones d'après (Nakayama *et al.*, 2019).

Animale	Dose / durée	Méthode	Effet d'acétamipride	Auteur
<p>Quinze souris ICR mâles (âge, 9 semaines) et 30 femelles (âge, 8 semaines) acheté auprès de CLEA (Osaka, Japon</p> <p>Les souris ont subi une semaine 2 périodes d'acclimatation avant les essais expérimentaux</p>	<p>5 mg/kg/day du jour postnatal (P) 12 à P26</p>	<p>Le gavage oral</p>	<p>Il n'y avait aucune différence dans le poids corporel et cérébral des mâles et des nouveau-nés de sexe féminin à P27 dans les groupes traités par ACE par rapport à les contrôles</p> <p>Modifications de la neurogenèse après un traitement chimique chez les nouveau-nés Sur P27, le rapport de NeuN-positif cellules / cellules colorées DAPI a été significativement diminuée dans l'ACE, par rapport aux souris témoins</p> <p>Une réduction de neurogenèse dans la DG hippocampique des nouveau-nés après ACE.</p> <p>l'exposition à l'ACE et altère la neurogenèse et altère profils microgliaux dans la DG de l'hippocampe en développement après une administration orale précoce période postnatal</p>	<p>( Nakayama <i>et al.</i>, 2019)</p>

## Analyse et discussion bibliographique

**Tableau 05** : L'effet sur les neurones d'après (Gasmi *et al.*, 2019).

Animale	Dose / durée	Méthode	Effet d'acétamipride	Auteur
12 rats mâles Wistar blancs, pesant de 220 à 240 g et âgés de 7 semaines	la dose de 3,14 mg / kg (1/60 dose létale) par jour pendant 3 mois.	Le traitement est effectué par l'administration des solutions préparées par gavage gastrique à l'aide d'une sonde attachée à une seringue	<p>une amélioration significative du cytochrome-c (<math>p \leq 0,01</math>) et les activités de la caspase-3 (<math>p \leq 0,001</math>) dans les lysats cérébraux de groupe traité qui est corrélé à l'induction de l'apoptose.</p> <p>évaluation des neurotransmetteurs les cellules cérébrales ont enregistré une augmentation significative (<math>p \leq 0,01</math>) du taux d'adrénaline et une diminution significative au niveau cérébral de dopamine (<math>p \leq 0,01</math>), sérotonine (<math>p \leq 0,001</math>) et l'acétylcholine estérase dans le même groupe comparer au contrôle.</p> <p>Neurocomportemental étude a montré une forte corrélation entre les déséquilibres observés dans l'homéostasie des neurotransmetteurs et la perte significative (<math>p \leq 0,01</math>) d'apprentissage, de mémorisation et le potentiel de la locomotive comme démontré par l'augmentation de l'heure d'arrivée (S) (<math>10,33 \pm 3,14</math>) versus (<math>3,33 \pm 2,05</math>) en contrôle</p>	(Gasmi <i>et al.</i> ,2019)

## Analyse et discussion bibliographique

**Tableau 06** : l'effet sur les neurones d'après (Gasmi *et al.*, 2016)

Animale	Dose / durée	Méthode	Effet d'acétamipride	Auteur
des rats mâles albinos (Wister), de l'Institut Pasteur d'Alger, pesant environ 240 g à 260 g	(3,14 mg / kg / jour) de poids corporel pendant 90 jours	Le gavage oral	l'acétamipride a provoqué un effet neurotoxique (une diminution du poids relatif du cerveau, une diminution des lipides ( $0,54 \pm 0,01$ ), une augmentation des glucides ( $1,43 \pm 0,05$ ) et des protéines totales ( $6,97 \pm 0,02$ ) du cerveau)	(Gasmi <i>et al.</i> ,2016)

**Tableau 07** : l'effet sur les neurones d'après (El Hassani *et al.*,2009).

Animale	Dose / durée	Méthode	Effet d'acétamipride	Auteur
Les abeilles butineuses sont récupérées du rucher et maintenues dans des boîtes en plexiglas.	L'acétamipride est utilisé à des doses de 0,1 ; 0,5 et 1µg/abeille - sont réalisés en trois fois durant la période de Septembre 2003 à Juillet 2004.	- Par voie orale - Une application Topique	Les expériences sur l'apprentissage indiquent que le traitement par voie orale avec de l'acétamipride (0,1 µg/abeille = LD50/100) induit une baisse de la mémoire à long terme.  à la dose de 0,1 et 0,5µg/abeille, l'acétamipride augmente l'activité locomotrice	(El Hassani <i>et al.</i> , 2009)

## Analyse et discussion bibliographique

---

**Tableau 08** : l'effet sur les neurones d'après (Mandal *et al.*, 2015).

Animale	Dose / durée	Méthode	Effet d'acétamipride	Auteur
24 rats Sprague dawley males sains	10 ml / kg (10 mg /ml) pendant 7 jours par jour	l'acétamipride était administré directement dans l'estomac par voie orale	l'acétamipride a altéré l'apprentissage et la mémoire à la fois la conception de modèles comportementaux.	(Mandal <i>et al.</i> , 2015)

---

Une altération remarquable au niveau histologique et fonctionnel du cerveau par l'acétamipride dans les cinq études (Tableaux 6, 7 et 8), cette altération est expliquée par une diminution de la neurogenèse chez les rats après 27 jours de la naissance. (Nagaoet *al.*, 2019) ainsi qu'une stimulation de l'induction de l'apoptose et la perturbation des éléments neurotransmetteurs, de plus ; des symptômes neurocomportementales représentés par des problèmes d'apprentissage, de mémorisation et du potentiel de la locomotion chez les rats (Gasmiet *al.*, 2019 ; Mandal *et al.*, 2014) ainsi que chez les abeilles (Armengaud *et al.*, 2009).

## Analyse et discussion bibliographique

### 1.2.Effets d'acétamipride sur le système immunitaire

**Tableau 09** : l'effet sur le système immunitaire d'après (Mondal *et al.*, 2009)

Animale	Dose / durée	Méthode	Effet d'acétamipride	Auteur
72 rats femelles Wistar en quatre groupes (18 chacun) à 28 jours	Trois concentrations différentes d'acétamipride (25, 100 et 200 mg / kg de poids corporel)	Par voie orale	diminution des valeurs moyennes du nombre total de leucocytes et le nombre relatif de lymphocytes chez le rat  La globuline était également diminuée de manière significative (Pd 0,01) chez les rats traités à l'acétamipride par rapport au contrôle  Examen histopathologique de la rate a révélé une déplétion des lymphocytes de Corpuscules de Malpighi dans tous les groupes traités dans une dose de manière dépendante Il y a eu une diminution significative du poids de la rate chez les rats traités avec de dose 200 mg / kg	( Mondal <i>et al.</i> , 2009)

## Analyse et discussion bibliographique

**Tableau 10** : l'effet sur le système immunitaire d'après (Alhusaini *et al.*, 2019).

Animale	Dose / durée	Méthode	Effet d'acétamipride	Auteur
30 rats albinos wistar pendant 1 mois	100mg /kg/jour	Par voie orale	L'histochimie immunitaire du TLR 4 a révélé une forte réaction immunitaire	( Alhusaini <i>et al.</i> , 2019)

**Tableau 11** : l'effet sur le système immunitaire d'après (El Hassani *et al.*, 2009).

Animale	Dose / durée	Méthode	Effet d'acétamipride	Auteur
Les abeilles butineuses sont récupérées du rucher et maintenues dans des boîtes en plexiglas.	Les doses de 0,1 ; 0,5 et 1µg/abeille - sont réalisés en trois fois durant Septembre 2003 à Juillet 2004	par voie orale  Une application Topique	à la dose de 0,1 et 0,5µg/abeille, l'acétamipride augmente l'activité locomotrice et la sensibilité à l'eau  consommation orale d'acétamipride à 1µg/abeille, la sensibilité des abeilles au sucre augmente.	(El Hassani <i>et al.</i> , 2009)

Mondal *et al* (2009), Armengaud *et al* (2009) et Hanaa *et al* (2019) ont révélé que l'acétamipride a un aspect immuno-toxicologique chez les rats avec une diminution du nombre total des leucocytes, des lymphocytes et des globulines à la dose de 25 et 100 mg/kg/j , ainsi qu'une diminution du volume de la rate à la dose de 200 mg/kg/j. par contre l'immuno-toxicité chez les abeille apparait par une augmentation de l'activité locomotrice et la sensibilité à l'eau et au sucre.

### 1.3. Les effets d'acétamipride sur les enzymes

**Tableau 12** : l'effet sur les enzymes d'après (*Zouaghi et al., 2020*)

Animale	Dose / durée	Méthode	Effet d'acétamipride	Auteur
escargot <i>Helix aspesra</i> appelé petit gris	mélange d'acétamipride et d'imidaclopride  (70 mcg / g, 180 mcg / g, 340 mcg / g de régime) Chaque 21 jours	par voie orale	une induction de l'activité catalase qui constitue l'un des mécanismes de défense cellulaire contre la présence de pesticides dans deux organes cibles (hepatopancreatique et rénale )	( <i>Zouaghi et al., 2020</i> )

---

## Analyse et discussion bibliographique

**Tableau 13** : l'effet sur les enzymes d'après (Shakthi *et al.*, 2019)

Animale	Dose / durée	Méthode	Effet d'acétamipride	Auteur
Des rats Wistar, âgés de 7 à 8 semaine	Faible dose (27,5 mg / kg de poids corporel),  Dose intermédiaire (55 mg / kg de poids corporel),  Dose élevée (110 mg / kg de poids corporel)  pendant 90 jours	Non identifié	Biochimiquement, augmentation des taux d'alanine aminotransférase, aspartate aminotransférase, cholestérol et diminution du poids corporel, alimentation consommation, glutathion réduit, catalase, superoxyde dismutase, glutathion peroxydase et AchE ont été observés	(Shakthi <i>et al.</i> , 2019)

L'induction de l'activité catalase constitue l'un des principaux mécanismes de défense cellulaire contre la présence de pesticides chez les escargots (Zouaghi *et al.*, 2020). Alors que l'exposition pendant 72h aux insecticides (acétamipride) a montré une augmentation du niveau d'activité de l'AChE, GST, carboxylestérase,  $\alpha$  et  $\beta$ -Esters de thiaméthoxame (Doaaet *al.*, 2020) autant que l'élévation des taux d'alanine aminotransférase, aspartate aminotransférase, cholestérol et diminution du poids corporel (Panchapakesanet *al.*, 2016). En parallèle une réduction du taux des enzymes suivants : glutathion, catalase, superoxyde dismutase, glutathion peroxydase et AchE ont été observés après le 90<sup>ème</sup> jour du traitement à la dose de 110 mg / kg/j (Panchapakesanet *al.*, 2016).

### 1.4. Les effets d'acétamipride sur le foie

**Tableau 14** : l'effet sur le foie d'après (Yi-wang *et al.*,2012)

Animale	Dose / durée	Méthode	Effet d'acétamipride	Auteur
souris mâles (25-30 g).	(30 mg par kg /souris par jour pendant 35 jrs	gavage oral	l'acétamipride a augmenté l'activité de l'alanine transaminase (ALT), de l'aspartate aminotransférase (AST) et de la phosphatase alcaline (ALP).  l'acétamipride a diminué l'activité de la protéine totale (TP) et de l'albumine (ALB).	(Yi-wang <i>et al.</i> ,2012)

---

## Analyse et discussion bibliographique

**Tableau 15** : l'effet sur le foie d'après (SAADI *et al.*, 2019)

Animale	Dose / durée	Méthode	Effet d'acétamipride	Auteur
souris mâles la souche du Naval (N.M.R.I.)	Il a été utilisé sous forme de solutions préparées à un taux de 1/10 (19,8 mg / kg / j) et 1/20 (9,9 mg / kg /j) de la DL50. La suspension d'ECA avec un volume de 10 ml / kg. pendant 15 jrs	gavage oral	L'observation des coupes hépatiques chez les souris traitées montre des altérations structurelles du parenchyme hépatique.  Les veines centrales présentent une congestion sanguine.  les triades portales sont dilatées.  l'épaississement de la membrane endothélial.  Des cas de margination, d'infiltration de leucocyte.	(SAADI <i>et al.</i> , 2019)

D'après les recherches réalisées par **Yi-wang et al** en 2012 et par **SAADI et al** en 2019 ; l'acétamipride a une influence notable fonctionnelle et anatomique sur le foie à la moindre des doses ; en effet, elle augmente l'activité de l'alanine transaminase, de l'aspartate aminotransférase et de la phosphatase alcaline et elle diminue l'activité de la protéine totale et de l'albumine, en parallèle une influence microscopique touchant certaines cellules endothéliales du foie.

### 1.5. L'effet d'acétamipride sur la reproduction

**Tableau 16:** l'effet sur le reproduction d'après (Mosbah et al.,2018).

Animale	Dose / durée	Méthode	Effet d'acétamipride	Auteur
32rats Wistar mâles adultes.	27 mg / kg / jour pendant 45 jours.	gavage oral	<p>. la diminution du poids absolu des organes reproducteurs (testicules, épидидyme et vésicules séminales)</p> <p>affecte nettement les caractéristiques du sperme à travers une réduction du nombre de spermatides testiculaires, du nombre de spermatozoïdes épидидymaires, de la motilité et de la viabilité et une augmentation de la morphologie anormale des spermatozoïdes.</p> <p>La diminution du taux de testostérone plasmatique.</p>	(Mosbah et al.,2018).

---

## Analyse et discussion bibliographique

---

**Tableau 17** : l'effet sur le reproduction d'après (ZHANG *et al.*, 2011)

Animale	Dose / durée	Méthode	Effet d'acétamipride	Auteur
Souris mâles	30 mg/kg pendant 35 jours.	gavage orale	l'acétamipride a diminué le poids du testicule, de l'épididyme, du séminal vésicules et prostate.  Diminution du nombre de spermatozoïdes, la viabilité et la motilité tout en augmentant le taux de déformation acrosomique.  le taux sérique de testostérone a diminué.	(ZHANG <i>et al.</i> , 2011)

## Analyse et discussion bibliographique

---

**Tableau 18** : l'effet sur le reproduction d'après (Kenfack et al., 2018)

Animale	Dose / durée	Méthode	Effet d'acétamipride	Auteur
cochon d'Inde mâle ( <i>Cavia porcellus</i> )	(26,67, 40 et 80 mg / kg de poids corporel) d'acétamipride pendant 90 jours.	gavage orale	l'administration d'acétamipride a réduit le poids des testicules, de l'épididyme, du canal déférent et des glandes annexes.  Une diminution de la concentration de testostérone.  Une diminution du nombre de spermatozoïdes, de la mobilité et de l'intégrité de la membrane	(Kenfack et al., 2018)

---

## Analyse et discussion bibliographique

**Tableau 19** : l'effet sur la reproduction d'après ( **Rasgele , 2014**)

<b>Animale</b>	<b>Dose / durée</b>	<b>Méthode</b>	<b>Effet d'acétamipride</b>	<b>Auteur</b>
Souris mâles.	Injection de 0,625, 1,25 et 2,50 µg/ ml d'Acm sur 24 et 48 h. Propineb : 2,50 µg/ml d'Acm et 50 µg/ml	injectées par voie intra- péritonéale	L'acétamipride n'a pas augmenté de manière significative le pourcentage de spermatozoïdes anormaux à aucune concentration, tandis que leur mélange avec Propineb pourrait	( <b>Rasgele , 2014</b> )

**Les tableaux 16, 17, 18 et 19** expliquent une ressemblance des résultats trouvés par les trois chercheurs concernant l'effet de l'acétamipride sur la fonction des gonades. Cependant, l'effet de l'acétamipride reste néfaste à n'importe qu'elle dose administrée (du 26 jusqu'à 80 mg/kg) et pour n'importe qu'elle race des rats expérimentées. En effet cette influence est très importante sur la morphologie et la fonction gonadique mâle notamment sur le nombre, la motilité et la mobilité des spermatozoïdes ainsi que la diminution de la sécrétion des hormones androgène (testostérone).

## Analyse et discussion bibliographique

### 1.6.L'effet de l'acétamipride sur la génomique

**Tableau 20** : L'effet génotoxique d'acétmipride d'après (Stupáková *et al.*,2019).

Animale	Dose / durée	Méthode	Effet d'acétamipride	Auteur
taureaux bovins mâles.	2,5, 5, 25 et 50 0µg.ml <sup>-1</sup> pendant 24 heures.	Non identifié	une augmentation des fréquences d'aberrations de structure chromosomique.  une diminution de l'indice mitotique	(Stupáková <i>et al.</i> ,2019)

**Tableau 21** : L'effet génotoxique d'acétmipride d'après (Kocaman *et al.*, 2007).

Animale	Dose / durée	Méthode	Effet d'acétamipride	Auteur
Etre humain six (n ¼ 6) volontaires en bonne santé âgés de 24 à 26 ans (trois hommes et trois femmes)	25, 30, 35 et 40 ug / ml pendant 24 et 48 heures.	Non identifié	la formation de micronoyaux.  diminution de l'indice de prolifération.  L'acétamipride a induit des SCE et des CA.  diminution de l'indice mitotique (IM) et de l'indice de division nucléaire (NDI).	( Kocaman <i>et al.</i> , 2007).

La fréquence des spermatozoïdes anormaux a augmenté de manière significative après 24 et 48 h d'exposition à 50 µg/ml de Pro. Les mélanges de 2,50 µg/ml d'Acm et 50 µg/ml de Pro induit des anomalies du sperme de manière antagoniste après 24 et 48 h d'exposition. Les résultats suggèrent que l'acétamipride n'était pas génotoxique pour les cellules germinales de souris, tandis que Pro pourrait avoir été un mutagène sur les cellules germinales (**Rasgele, 2014**). En parallèle on note une augmentation des fréquences d'aberrations de structure chromosomique et une diminution de l'indice mitotique lors de l'étude des lymphocytes du sang périphérique chez les bovins (**Stupáková et al., 2019**) et l'être humain (**Kocaman et al., 2007**) à toutes les concentrations et durées de traitement.

### 1.7. L'effet d'acétamipride sur les reins

**Tableau 22** : L'effet d'acétmipride sur les reins d'après (Erdemli *et al.*, 2020)

Animale	Dose / durée	Méthode	Effet d'acétamipride	Auteur
Balb-c souris	25 mg / kg / jour dans 0,5 ml d'eau distillée pendant 21 jours.	gavage gastrique	Des lésions épithéliales légères à modérées étaient fréquentes dans les tubules distaux de coupes rénales.  Infiltration de cellules inflammatoires ont été observés dans le parenchyme rénal.  Un effondrement capillaire important était présent dans les glomérules. Une congestion importante a été observée dans structures vasculaires péri-tubulaires.  Une augmentation de taux de créatinine	( Erdemli <i>et al.</i> ,2020)

## Analyse et discussion bibliographique

---

**Tableau 23** : L'effet d'acétamipride sur les reins d'après (Mondal *et al.*, 2015).

Animale	Dose / durée	Méthode	Effet d'acétamipride	Auteur
rats Sprague Dawley.	l'acétamipride eau distillée (5 mg/kg, 20 mg/kg et 40 mg/kg, respectivement. Pdt 13 semaines	Non identifié	une augmentation des taux de créatinine	(Mondal <i>et al.</i> , 2015)

L'Acétamipride peut induire à une insuffisance rénale traduit par une augmentation du taux de créatinine (Mondal *et al.*, 2015) ainsi qu'une altération histologique des pré-tubules et une infiltration du parenchyme rénal par les cellules inflammatoires (Erdemli *et al.*, 2020).

### 1.8. L'effet d'acétamipride sur les poumons

**Tableau 24** : L'effet d'acétmipride sur les poumons d'après (SAADI *et al.*, 2019) .

Animale	Dose / durée	Méthode	Effet d'acétamipride	Auteur
souris mâles de la souche du Naval (N.M.R.I.)	Administration avec la dose 1/10 (19,8 mg/kg/ j) et 1/20 (9,9 mg/kg/j) de la DL50. d'ECA a été administrée avec la dose 10 ml/ kg. pdt 15jrs	gavage oral	un aspect hémorragique avec congestions intra-alvéolaires.  Lyses cellulaires et épaissement des parois alvéolaires et endothéliales.  L'invasion de la lumière bronchique et des sacs alvéolaires par le sang.	(SAADI <i>et al.</i> , 2019 )

## Analyse et discussion bibliographique

**Tableau 25** : L'effet d'acétamipride sur les poumons d'après ( **Kadri et al., 2016**)

Animale	Dose / durée	Méthode	Effet d'acétamipride	Auteur
Souris albinos mâles.	20 mg/ml, d'acétamipride, matière active du mospilan 20SG, pendant 30 jours.	Gavage oral	Une hémorragie et de nombreuses cellules inflammatoires infiltrant le septum alvéolaire ont été observées dans les poumons de souris au 15 <sup>ème</sup> jour d'administration.  épaississement du tissu conjonctif sous jacent et leur infiltration par les cellules inflammatoires dans le 30 <sup>ème</sup> jrs du traitement (une lésion pulmonaire aiguë).  observation de certaines cellules sous mitose	( <b>Kadri et al., 2016</b> )

**SAADI et al** (2019) ; **Kadri et al** (2016) ont illustré dans leur recherches concernant l'effet de l'acétamipride sur la fonction respiratoire que cette molécule entraîne des lésions hémorragiques avec un syndrome inflammatoire au niveau du tissu pulmonaires des rats expérimentés.

### 1.9.L'effet hématologique d'acétamipride

**Tableau 26 :** L'effet d'acétmipride sur l'hématologie d'après (Pooja *et al.*, 2020).

Animale	Dose / durée	Méthode	Effet d'acétamipride	Auteur
les rats Wistar.	groupe I (malathion 30 mg / kg BW),  groupe II (acétamipride 27 mg / kg BW), groupe III (malathion 30 mg / kg + acétamipride 27 mg / kg)  pendant 28 jours.	gavage orale	Les résultats hématologiques des groupes I, II et III ont révélé une diminution significative de l'Hb, lymphocytes avec augmentation significative de la CCMH et du nombre de neutrophiles par rapport àContrôler.	( Pooja <i>et al.</i> , 2020)

## Analyse et discussion bibliographique

---

**Tableau 27** : L'effet d'acétamipride sur l'hématologie d'après (Chakroun et al., 2016).

Animale	Dose / durée	Méthode	Effet d'acétamipride	Auteur
Rats mâles wistar.	administration de trois doses d'acétamipride (1/20, 1/10 et 1/5 de la DL50) pendant 60 jours.	gavage orale	Une diminution significative des RBC, HGB et HCT chez les rats traités avec des doses plus élevées d'acétamipride (1/10 et 1/5 de la DL50) a été notée. Cependant, une augmentation significative de WBC et de PLT a été observée aux mêmes doses.	(Chakroun et al., 2016)

---

## Analyse et discussion bibliographique

**Tableau 28** : L'effet d'acétamipride sur l'hématologie d'après (Mondal et al., 2015)

Animale	Dose / durée	Méthode	Effet d'acétamipride	Auteur
rats Sprague Dawley.	l'acétamipride dans de l'eau distillée à raison de 5 mg / kg, 20 mg / kg et 40 mg / kg, respectivement. Pendant 13 semaines	gavage orale	une augmentation du taux de neutrophiles et une diminution significative du pourcentage de lymphocytes numération, ainsi l'acétamipride pourrait produire une lymphocytopenie si administré par voie orale pendant 13 semaines.	(Mondal et al.,2015)

L'acétamipride seul et sa combinaison à forte dose avec le malathion produisent effet délétère sur les paramètres hématologiques. Cependant, l'acétamipride en association à faible dose avec malathion, antagonise l'effet toxique du malathion sur les paramètres hématologiques (Pooja et al., 2020).

## Analyse et discussion bibliographique

### 1.10. Effets d'acétamipride sur les différents organes

**Tableau 29** : l'effet d'acétamiprie sur des autres différents organes d'après ( **Mondal et al., 2014**).

<b>Animale</b>	<b>Dose / durée</b>	<b>Méthode</b>	<b>Effet d'acétamipride</b>	<b>Auteur</b>
72 rats Wistar femelles répartis en quatre groupes (18 chacun) pendant 28 jours.	(25, 100 et 200 mg / kg de poids corporel).	ont été administrées par voie orale.	<b>Rate:</b> d'une légère diminution de la taille de la rate.  Une déplétion des lymphocytes dans la gaine lymphoïde périartériolaire et la zone marginale de la pulpe blanche.  montré une déplétion sévère des lymphocytes du corpuscule malpighien et des hémorragies.  <b>Cœur:</b> Il y a eu une hémorragie dans le myocarde.  des modifications dégénératives et nécrotiques des cellules musculaires cardiaques.	( <b>Mondal et al., 2014</b> ).

## Analyse et discussion bibliographique

---

des hémorragies légères dans l'épicarde et un œdème.

**Ovaire:** Une congestion a été observée.

une légère modification nécrotique du parenchyme médullaire.

Des changements dégénératifs sévères ont été observés dans la trompe de Fallope où le pli muqueux était significativement régressé et rempli de cellules mononuclées

.

---

Les recherches pratiquées par **Mondal et al** en 2014 .ont montré que la molécule de l'acétamipride a un effet nuisible sur la majorité des organes tel que la rate, le cœur, et les ovaires et provoque une légère diminution de la taille de la rate, des hémorragies dans la rate et le cœur, et légère nécrose au niveau du myocarde et au parenchyme médullaire des ovaires.

### 2. Discussion

#### 2.1 Acétamipride et neurones

Les cinq études traitées dans ce mémoire concernant l'effet de l'acétamipride confirme une altération histologique et fonctionnel du cerveau notamment le poids du cerveau et la neurogenèse qui sont expliquées par l'absorption de l'ACE administré par voie orale et distribué dans le corps dans divers tissus (**Klein, 1982; Rose, 2012**).

Puis il interagit directement avec les nAChR sur les cellules endothéliales cérébrales (**Kousik, 2012**). **Csabai et al (2016)** ont démontré que une exposition de faible intensité et de longue durée à la fumée de tabac réduit la nombre de neurones immatures DCX positifs dans la DG de l'hippocampe de souris. Par conséquent, l'administration orale de néonicotinoïdes chez les souris nouveau-nées inhibe la neurogenèse dans la DG hippocampique en développement.

#### 2.2 Acétamipride et système immunitaire

Les données collectées sur l'effet de l'acétamipride sur le système immunitaire dans cette étude ont révélé que le composé (acétamipride) a un effet indésirable sur la réponse anticorps. La diminution de ces dernières pourrait être due à l'effet de l'acétamipride dans l'inhibition de la dégradation de l'antigène par le système réticuloendothélial (**Ghosh et Chauhan, 1991**), l'inhibition de la synthèse des immunoglobulines (**Clifford et Rees, 1967 et LaFarge et Frayssinet, 1970**) ou due à une digestion lysosomale accrue des immunoglobulines (**Thaxton et al., 1974**).

Le cycle benzénique ou une autre structure cyclique agit comme un haptène qui se combine avec un constituant protéique des leucocytes pour former un antigène contre lequel l'animal développe des anticorps qui sont toxique pour les leucocytes provoquant la lyse ou agglutination (**Benjamin, 1978**). Alors, l'acétamipride est également un composé à structure cyclique et peut donc avoir causé leucocytopenie.

La neutrophilie observée et la lymphocytopenie peut s'être produite en raison de l'effet néfaste de l'insecticide sur le fonctionnement normal de la moelle osseuse, du stress (Jain, 1986). En revanche l'élévation des taux de protéines totales et d'albumine peut être due à une déshydratation suite à un refus, des animaux à boire de l'eau. Une diminution des taux de globuline indique que la compétence immunitaire des animaux sera facilement compromise.

En fait, la lymphopénie accompagnée d'un faible taux de globuline, peut entraîner immunosuppression (**Mondal et al 2009**).

La perte de poids de la rate pourrait éventuellement être l'effet de la toxicité directe dans l'organe qui conduit à un dépeuplement sévère des lymphocytes en péri-artériolaire gaine et aussi du corpuscule malphigien (**Mondal et al 2009**).

Autre étude a été réalisée sur les abeilles ont enregistré que l'acétamipride affectent l'apprentissage et l'activité locomotrice, alors que la dose la plus élevée n'a pas un effet. Une explication de ce phénomène pourrait être l'existence de deux récepteurs pour l'acétamipride, comme cela a été suggéré pour l'imidaclopride (**Nauen et al. 2001; Guez et al. 2003**).

Dans l'étude de (**Armengaud et al., 2009**), le thiamethoxam ne provoque aucun effet sur le comportement des abeilles. Ces résultats sont en accord avec les enregistrements en patch-clamp (**Tan et al., 2007**). Dans cette étude, contrairement aux autres néonicotinoïdes testés, le thiamethoxam n'a pas évoqué de courant entrant et n'a pas montré d'interaction avec les autres néonicotinoïdes sur nAChRs (**Tan et al., 2007**).

### 2.3 Acétamipride et la fonction enzymatique

**Zouaghi et al** ont noté en **2020** dans une étude de l'effet de l'acétamipride sur la fonction enzymatique une augmentation dose-dépendante des taux de protéines totales ainsi que l'activité de la catalase dans les deux organes cibles (hépatopancréas et rein) pour les deux mélanges d'acétamipride et d'imidaclopride.

Ces résultats sont cohérents avec ceux de (**Masaya et al., 2002**);(**Peccini et al. 1994**), qui ont montré une augmentation significative des niveaux de protéines totales en raison du stress chimique dans différents modèles biologiques (têtards, protistes, lapins). Cette augmentation pourrait être due à l'induction de la synthèse d'enzymes détoxifiantes (glutathion) et métabolisantes sous l'effet du stress oxydatif produit par l'application des deux insecticides.

Les résultats sont cohérents avec ceux de (**El-wakil et Radwan , 1991**), qui ont montré une augmentation significative de l'activité de la catalase après exposition du gastéropode *Eubania vermiculata* à des pesticides (méthomyl, thiodicarbe, métaldéhyde).

Une autre étude sur les moustiques *Culex pipiens* (**Doaa et al., 2020**) a enregistré la résistance métabolique aux néonicotinoïdes semble être la plus courante chez les insectes. Des niveaux élevés de glutathion-S-transférases et de diverses estérases ont été associés à la résistance d'*Aphis gossypii* (**Wang et al., 2002**).

L'acétamipride et le thiaméthoxame ont tous deux augmenté de manière significative l'activité de l'AChE à différents niveaux.

Ces résultats en accord avec (**Samson-Robert et al., 2015**) ont démontré que les néonicotinoïdes provoquaient une augmentation de l'activité AChE. De plus, chez les mouches domestiques adultes, les traitements au thiaméthoxame et à l'imidaclopride ont considérablement augmenté l'activité de l'AChE (**Boily et al., 2013 ; Abdel-Haleem et al., 2018**). Le niveau élevé d'AChE est le résultat de l'action inhibitrice de l'activité AChE due à la présence de néonicotinoïdes dans la région post-synaptique des nerfs (**Suchail et al., 2004**).

En effet, les principales enzymes responsables du métabolisme ou de la détoxification des toxines sont la carboxylestérase et les estérases générales ( $\alpha$  et  $\beta$ ) (**Li et al., 2007**). L'augmentation des activités des enzymes de désintoxication pourrait affaiblir les réponses de défense des mouches domestiques au thiaméthoxame (**Chen et al., 2015**). Dans les résultats de (**Doaaet al., 2020**), le traitement du 3ème stade larvaire de *Cx. pipiens* avec les insecticides testés a provoqué une augmentation remarquable de l'activité des incarboxylestérases et des ( $\alpha$  et  $\beta$ ) estérases où l'acétamipride avait l'effet maximal sur le niveau d'activité des  $\alpha$  et  $\beta$  estérases.

Dans l'étude de (**Panchapakesan et al., 2016**), L'administration subchronique d'acétamipride chez le rat n'a révélé aucun signe clinique de toxicité, Mais une réduction statistiquement significative du gain de poids corporel et de la consommation d'aliments a été noté chez les deux sexes à forte dose Augmentation significative des ALAT, AST et cholestérol total les niveaux ont été considérés comme liés au traitement. Élévations similaires de l'ALT chez les rongeurs traités à l'imidaclopride (néonicotinoïde) ont été rapportés par plusieurs auteurs (**Kammon et al., 2010; Bhardwaj et al., 2010, Balani et al., 2011; Mohany et al., 2012; Soujanya et al., 2013**). Les résultats ont révélé que les niveaux de résidus les plus élevés étaient présents dans le foie suivi de rein.

### 2.4 L'Acétamipride et la fonction hépatique et rénale

Les chercheurs (**Yi-wang et al., 2012**) ont détecté une élévation des taux de ALT et AST dû à l'accumulation de neurotransmetteur de l'acétylcholine par l'acétamipride mais leur augmentation du taux dans le sang. L'élévation de ALT et AST indiquent des dommages cellulaires et une augmentation perméabilité de la membrane (**SAADI et al., 2019**). Cependant, ALT est considéré comme un indicateur plus sensible de dommages hépatocellulaires que AST (**SAADI et al., 2019**).

De plus, l'augmentation de l'ALP était significative qui montrent que l'acétamipride pourrait induire une cholestase. Cependant, ALB et TP ont montré une légère tendance due à la capacité compensatoire suffisante du foie. Une altération au niveau histologique et biochimique induit par l'acétamipride dans les tissus rénaux, notamment la nécrose, l'hémorragie, la dégénérescence tubulaire et l'infiltration de cellules inflammatoires ce qui entraîne un stress oxydatif.

De plus, les chercheurs ont découvert que la vitamine E pouvait abaisser les résidus d'acétamipride et diminuer l'activité d'ALT, d'AST et d'ALP tandis que la vitamine E pourrait augmenter l'activité de TP et ALB (**Yi-wang et al., 2012**). Des recherches suggèrent que la vitamine E et la mélatonine présentent une capacité antioxydante efficace pour inhiber le stress oxydatif des reins provoqué par l'ACT. Cependant, l'utilisation combinée de vitamine E et de mélatonine contre la néphrotoxicité de l'ACMP peut jouer un rôle de prévention et de protection très important (**Erdemli et al., 2020**).

La même chose pour le foie, des résultats suggèrent que la vitamine E améliore les effets de l'acétamipride sur la fonction hépatique ; ce qui est cohérent avec la recherche de (**Yi-wang et al., 2012**), dans laquelle la vitamine E connue sous le nom d'antioxydants a joué un rôle central dans le maintien de la bio-membrane, la protection de la perméabilité de la membrane cellulaire, oxydation retardée des acides gras saturés et réduit la prolifération des radicaux libres générés (**Zhang et al., 2011**).

### 2.5 L'acétamipride et la reproduction

L'acétamipride affecte nettement les caractéristiques des spermatozoïdes notamment la réduction du nombre de spermatozoïdes testiculaires, épидидyme, motilité et viabilité des spermatozoïdes et augmentation du taux des spermatozoïdes anormaux. Ces changements peuvent être dus à la non-disponibilité des androgènes et réduction de la production de FSH et de LH hypophysaires.

Ces effets indésirables de l'ACMP sur la qualité du sperme est associée à une diminution du taux de testostérone sérique. Des résultats similaires ont été rapportés par (**Zhang et al., 2011**) chez des souris traitées par l'ACMP, par (**Kenfack et al., 2018**) sur les cochons d'Inde mâles et par (**Bal et al., 2012**) chez des rats mâles en développement traités à l'imidaclopride.

### 2.6 L'acétamipride et la géno-toxicité

Les résultats présentés sur ce sujet sont diverses, (**Rasgele ,2014**) révèle que Acm légèrement et pas de manière significative augmente le pourcentage de spermatozoïdes anormaux dans les cellules germinales. Par contre (**US EPA, 2002**)révèle qu'il n'a pas d'influence mutagène sur les cellules germinales des souris. Selon le **United States Environmental Protection Agency (US EPA)**; l'Acm est classée carcinogène humain «improbable». Il a relativement une faible toxicité aiguë et chronique chez les mammifères et là il n'y a aucune preuve de cancérogénicité, de neurotoxicité, mutagénicité et / ou perturbation endocrinienne. Cependant, l'étude de (**Kocaman et al., 2007**) ont rapporté des effets génotoxiques pour Acm et d'autres insecticides néonicotinoïdes(**Tuzcu et al., 2012**).

Qui sont incompatibles avec les résultats de l'étudeprésenté par **Rasgele (2014) qui trouve que le Pro** a augmenté le pourcentage des spermatozoïdes anormaux dans les cellules germinales de souris au plus haute concentration. Ces rapports sont également en désaccord avec les résultats des**Quinto et De Marinis (Quinto et al., 1982 ;1983 )**qui ont rapporté que Pro n'a pas augmenter le pourcentage de spermatozoïdes anormaux chez la souris.

### 2.7 L'acétamipride et la fonction pulmonaire

Lesrecherches de **Kadri et al en2016 ; SAADI etal.,2019** enregistrent des changements microscopiques dans les poumons notamment . Une hémorragie et de nombreuses cellules inflammatoires infiltrant le septum alvéolaire ont été observées dans les poumons de souris à l'administration de l'acétamipride avec un épaissement du tissu conjonctif sous-jacent, des résultats similaire trouvés par (**Mondal et al., 2007**) notamment des changements histopathologiques dans les poumons comme une légère congestion, un épaissement des cloisons alvéolaires et infiltration de cellules mononuclées et de globules rouges , similaires aussi avec les résultats de (**Swiercz et al., 2013**)après administration de benzalkonium.

Les lésions pulmonaires peuvent être le résultat de réduction de l'oxydation du pesticide, qui a été apportées par circulation avec libération ultérieure de radicaux superoxydes conduisant à la peroxydation lipidique dans la cellule de la paroi alvéolaire. Une congestion a été observée dans les vaisseaux sanguins. Les bronches et les bronchioles étaient remplies d'exsudats et de globules rouges, et ce étendu dans les espaces interstitiels. En raison de l'infiltration, le septa interalvéolaires étaient épaissis. Les substances toxiques provoquent des lésions de

l'endothélium vasculaire ainsi que des cellules épithéliales alvéolaires (**Rivolta , 2011**).

### 2.8 L'acétamipride et l'hématologie

Les chercheurs ont observé( **Pooja et al.,2020**) convient de noter que l'acétamipride a provoqué une diminution significative du taux de lymphocytes et des neutrophiles. Une exposition continue à cet insecticide provoquait une lymphocytopenie, qui pourrait provoquer une immunosuppression. La neutrophilie observée et une lymphocytopenie peut s'être produite en raison de l'effet de l'insecticide sur le fonctionnement normal des os, moelle osseuse, (**Jain, 1986**) et / ou dû à divers facteurs responsables de l'équilibre normal des leucocytes (**Platt, 1979**).

### 2.9 L'acétamipride et autres organes

Les recherches pratiquées par **Mondal et al** en **2014** .ont montré que la molécule de l'acétamipride a une influence préjudiciable sur la majorité des fonction des organes ainsi que sur l'histologie tel que la rate, le cœur, et les ovaires et provoque une légère diminution de la taille de la rate, des hémorragies dans la rate et le cœur, et légère nécrose au niveau du myocarde et au parenchyme médullaire des ovaires.

## Conclusion

Les insecticides néonicotinoïdes, y compris l'acétamipride, sont largement utilisés dans les programmes de lutte antiparasitaire en raison de leur haute efficacité et faible coût (**Kenfack et al., 2018**). Elles présentent la particularité d'être parmi les insecticides les moins persistants dans le sol, l'optimisation de l'utilisation des insecticides passe par une diminution des risques qu'ils représentent pour les organismes non-cibles (**Bodereau, 2011**).

Malgré les effets néfastes de l'acétamipride, il est l'un des néonicotinoïdes les moins nocifs sur les organismes non-cibles (comparé aux autres composés de sa classe), cette molécule n'affecte ni l'apprentissage ni le processus de mémorisation chez l'abeille *Apis mellifera* (**Aliouane et al., 2009**). Donc il est un bon candidat pour une optimisation de l'utilisation des néonicotinoïdes.

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

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

## Références bibliographiques

- ✓ Abiven, S. (2004). Relations entre caractéristiques des matières organiques apportées, dynamique de leur décomposition et évolution de la stabilité structurale du sol (Doctoral dissertation, Agrocampus-Ecole nationale supérieure d'agronomie de rennes)
- ✓ AGRITOX (2015) <http://sevron.co.uk/msds/agritox-msds-download-2/>, Visited: 11/2015
- ✓ Aïna, M. P., Agbohessi, P., Toko, I. I., & Scippo, M. L. (2015). Effets toxicologiques et méthodes d'analyse de la lambda-cyhalothrine et de l'acétamipride utilisés dans la protection phytosanitaire du cotonnier au Bénin. *International Journal of Biological and Chemical Sciences*, 9(4), 2184-2199.
- ✓ Alhusaini A, Fadda LM, Ali HM, Hasan IH, Ali RA, ZakariaEA, Mitigation of Acetamidrid – Induced Renotoxicity by Natural Antioxidants via the Regulation of ICAM, NF-kB and TLR 4 pathways, *Pharmacological Reports* (2019)
- ✓ Aubertot J, Barbier, Carpentier A, Gril J, Guichard, Lucas pH, Savary S, Volts M., 2007. Pesticides, agriculture et environnement. *QUAE*. P : 6, 17, 28, 29.
- ✓ Balloy G, Bereult S, Israel R, Robin A, Saout C, Traclok., 2004. Les pesticides dans l'eau potable. France, P : 5-9-10
- ✓ Barbee, G. C., & Stout, M. J. (2009). Comparative acute toxicity of neonicotinoid and pyrethroid insecticides to non-target crayfish (*Procambarus clarkii*) associated with rice–crayfish crop rotations. *Pest Management Science: formerly Pesticide Science*, 65(11), 1250-1256.
- ✓ Bazzi LH. 2010. Etude de la persistance de quelques pesticides dans la culture du haricot vert dans la région de Souss Massa, Thèse de doctorat en science, Spécialité environnement, Université Ibn Zohr, Ecole nationale des sciences appliquées, Agadir, p139.
- ✓ Benkamouche, M. (2015). Effet des pesticides sur la microflore tellurique. page 79
- ✓ Biochimie générale et médicale. Paris : Simep, 1983, 1008 p
- ✓ Blondeau, A. (2016). Implication de la Voie de Signalisation DLK Dans la Réponse Des Neurones À la Dépolymérisation Des Microtubules, Un Signal de Dégénérescence (Doctoral dissertation, Université de Sherbrooke)
- ✓ Bodereau, B. (2011). Récepteurs nicotiques neuronaux d'insectes et insecticides: caractérisation de facteurs cellulaires impliqués dans la modulation de l'efficacité des néonicotinoïdes (Doctoral dissertation, Université d'Angers. P196
- ✓ Boeckel, T. P. V., Hounhouigan, J. D., & Nout, R. (2003). Les aliments: transformation, conservation et qualité. CTA.
- ✓ Bonde JPE. Psychosocial factors at work and risk of depression: a systematic review of the epidemiological evidence. *Occupational and environmental medicine* . 2008 ; 65(7) 438-445
- ✓ Boukrou Lydia, Chaboub Tinhinane. 2018. Etude préliminaire portant sur l'adsorption de deux pesticides (abamectine et deltaméthrine) sur quelques biomasses bactériennes sèches, Mémoire de Master. UNIVERSITE MOULOUDE MAMMERI DE TIZI-OUZOU, Spécialité , Biotechnologie microbienne , P4-5.
- ✓ Bouvier G, 2005. Contribution à l'évaluation de l'exposition de la population francilienne aux pesticides. Thèse de doctorat, université Rene Descartes-Paris 5. p:23

- ✓ Bouvier G, 2005. Contribution à l'évaluation de l'exposition de la population francilienne aux pesticides. Thèse de doctorat, université Rene Descartes-Paris 5.p:23
- ✓ Calvet R, Barriuso E, Bedos S, Benoit-P, Charney MP, Coquet Y. 2005. Les pesticides dans le sol conséquences agronomiques et environnementales, France Agricole, Paris.
- ✓ Chagnon, M., Kreutzweiser, D., Mitchell, E. A., Morrissey, C. A., Noome, D. A., & Van der Sluijs, J. P. (2015). Risks of large-scale use of systemic insecticides to ecosystem functioning and services. *Environmental Science and Pollution Research*, 22(1), 119-134.
- ✓ Chen M, Tao L, McLean J, Lu C (2014) Quantitative analysis of neonicotinoid insecticide residues in foods: implication for dietary exposures. *Journal Agric Food Chem* 62(26): 82-90
- ✓ Cherifa, B. A. (2020). Cours de Physiologie des Grandes Fonctions.
- ✓ Chorfi Z, 1982. Toxicologie des pesticides, mémoire présente en vue de l'obtention du diplôme d'études supérieures en biologie animale. Université de Constantine, institut de science biologique.p: 31-34.
- ✓ Connors, B.W. et Long, M.A. (2004) Electrical synapses in the mammalian brain. *Annu. Rev. Neurosci.* 27, 393–418.
- ✓ David D, George IA, Peter JV (2007) Toxicology of the newer neonicotinoid insecticides: imidacloprid poisoning in a human. *Clin Toxicol* 45: 48-56
- ✓ Den Hond E et Schoeters G. Endocrine disrupters and human puberty. *International Journal Andrology*. 2006; 29: 264-271
- ✓ Descotes, J., Choquet-Kastylevsky, G., Van Ganse, E., & Vial, T. (2000). Responses of the immune system to injury. *Toxicologic pathology*, 28(3), 479-481.
- ✓ Dexote J, 1992. Les urgences toxicologie, Edition maloine. P : 341-345-347. D'expertise scientifique collective, INRA et Cemagref (France).
- ✓ Dively GP, Embrey MS, Kamel A et al (2015) Assessment of Chronic Sublethal Effects of Imidacloprid on Honey Bee Colony Health. *Plos One*. Doi: 10.1371/journal.pone.0118748
- ✓ Domange N ,2005. Étude des transferts de produits phytosanitaires à l'échelle de la parcelle et du bassin. Thèse de doctorat, université Louis pasteur strasbourg, p: 285
- ✓ Dong W, Gilmour MI., Lambert AL, et Selgrade MK. Enhanced allergic responses to house dust mite by oral exposure to carbaryl in rats. *Toxicological Sciences*. 1998; 44(1): 63-69.
- ✓ Dorothée B. L'impact des pesticides sur la santé humaine. Université Henri Poincaré. Faculté de Pharmacie. Lorraine. Pp : 6-21
- ✓ EFSA (European Food Security Authority). 2014. Reasoned opinion on the modification of the existing MRL for acetamiprid in bananas. *EFSA Journal*, 12(9): 3824
- ✓ El Hassani, A. K., Dacher, M., Gary, V., Lambin, M., Gauthier, M., & Armengaud, C. (2009). Effets sublétaux de l'Acétamipride et du Thiamethoxam sur le comportement de l'abeille (*Apis mellifera*)
- ✓ El Hassani, A. K., Dacher, M., Gary, V., Lambin, M., Gauthier, M., & Armengaud, C. (2009). Effets sublétaux de l'Acétamipride et du Thiamethoxam sur le comportement de l'abeille (*Apis mellifera*)
- ✓ Elbaz A, Clavel J, Rathouz P, Moisan F, Galanaud J, Delemotte B, Alperovitch A, Tzourio C. 2009. Professional Exposure to Pesticides and Parkinson Disease. *Ann Neurol*. 66,494–504.
- ✓ FAOSTAT (2011) FAO Statistics Division 2011 (accessed 9-13 Oct -, 2011)
- ✓ Fayard (Fr), 2006. Fabrice nicolino a François veillerette, pesticides Révélations sur un scandale, Français

- ✓ Fillatre Y. 2011. Produits phytosanitaires, Développement d'une méthode d'analyse multi résidus dans les huiles essentielles par couplage de la chromatographie liquide avec la spectrométrie de masse en mode tandem. Thèse de doctorat, spécialité chimie analytique, Université ANGERS, p267
- ✓ Fredon, P.-CH. (2009). Risques liés aux pesticides. Risques pour la santé / Risques pour les ressources naturelles.
- ✓ Ganaba, S., Ouadba, J. M., & Bognounou, O. (2004). Plantes de construction d'habitations en région sahélienne. *Bois & forêts des tropiques*, 282, 11-17.
- ✓ Gasmi Salim, Neurotoxicité de deux pesticides (Acetamipride et Deltaméthrine) et la prévention de cette toxicité par la quercétine chez le rat, 2018, Thèse Doctorat, Université de Tébessa. 217p
- ✓ Gasmi, S., Chafaa, S., Lakroun, Z., Rouabhi, R., Touahria, C., Kebieche, M., & Soulimani, R. (2019). Neuronal apoptosis and imbalance of neurotransmitters induced by acetamiprid in rats. *Toxicology and Environmental Health Sciences*, 11(4), 305-311.
- ✓ Gasmi, S., Rouabhi, R., Kebieche, M., Salmi, A., Boussekine, S., Toualbia, N., ... & Djabri, B. (2016). Neurotoxicity of acetamiprid in male albino rats and the opposite effect of quercetin. *Biotechnol Ind J*, 12(7), 113
- ✓ Gaumer, B. (2005). Regard d'observateurs médicaux sur l'état sanitaire de la Tunisie sous le Protectorat français (1881–1956). *Canadian Bulletin of Medical History*, 22(1), 83-102.
- ✓ HABES D, Bouazdia K, Messiad R, Boustha, Soltani N. Bioactivity of injected boric acid on German cockroaches: lethality, analysis of residues and acetylcholinesterase and glutathione S-transferase activities. *Eur. J. Sci. Res.* 2013; 103(2): 256-266.
- ✓ Hataba, A. A., Keshta, A. T., Mead, H., & El-Shafey, N. (2014). Hematological, Biochemical and Histological alterations induced by oral administration of Thiamethoxam and Acetamiprid in male rats. *Biochemistry Letters*, 10(1), 113-125.
- ✓ Hayes W J, 1982. Handbook of pesticides toxicology.
- ✓ Hemingway J, Dunbar SJ, Monro AG, et Small GJ. Pyrethroid resistance in German cockroaches (Dictyoptera: Blattellidae): resistance levels and underlying mechanisms. *Journal of economic entomology*. 1993; 86(6): 1931-1938
- ✓ Herbert GT, Chetan R, Jie F, Jorge LP, Chaouki TA. 2012. Finite abstractions for hybrid systems with stable continuous dynamics. *Discrete Event Dynamic Systems*, 22(1): 83-99
- ✓ INERIS, 2015. Données technico-économiques sur les substances chimiques en France : Néonicotinoïdes, DRC-15-136881-07690B, p. 43
- ✓ Inserm. Juillet 2013. Pesticides – effets sur la santé, Éditions Inserm, Collection Expertise collective ISBN 978-2-85598-905-1, 1014 pages,
- ✓ Jeschke, P., Nauen, R., Schindler, M., & Elbert, A. (2011). Overview of the status and global strategy for neonicotinoids. *Journal of agricultural and food chemistry*, 59(7), 2897-2908.
- ✓ JESSE UNEKE C. 2007. Integrated Pest Management for Developing Countries: A Systemic Overview. Ed. Nova Publishers, New York. 203p
- ✓ Kouassi, É., Revillard, J. P., Fournier, M., Ayotte, P., Roy, R., Brousseau, P., ... & Quénel, P. (2003). Système immunitaire. *Environnement et santé publique: Fondements et pratiques*
- ✓ Kristensen TS, Hannerz H, Høgh A, et Borg V. The Copenhagen Psychosocial
- ✓ Kumar, R. (1991). La lutte contre les insectes ravageurs: la situation de l'agriculture africaine. KARTHALA Editions.

- ✓ Lee WJ, Son M, Chun BC , Park ES, Lee HK, Coble J, et Dosemeci M. Cancer mortality and farming in South Korea: an ecologic study. *Cancer Causes & Control*. 2007; 19(5): 505-513.
- ✓ Mandal, P. S., Mondal, S., Karnam, S. S., & Purohit, K. (2015). A behavioral study on learning a memory in adult Sprague Dawley rat in induced acetamiprid toxicity. *Explor Anim Med Res*, 5(1), 27-32..
- ✓ Manfred et Nicole mole, 2005. Précis des risques alimentaires, édition tee and Doc, paris. p :36,38 ,46 ,52.
- ✓ MELAKHESSOU, Z. (2020). Etude de l'effet des mauvaises herbes sur les caractéristiques morphologiques, agronomiques, et leurs pouvoirs allélopathiques sur blé dur (*Triticum durum* Desf.) (Doctoral dissertation, Université Mohamed Khider de Biskra).
- ✓ Marieb, E., & Hoehn, K. (2014). Anatomie et physiologie humaines: Livre+ eText+ plateforme numérique MonLab-Licence étudiant 60 mois. Pearson Education France
- ✓ Messiad R, Habes SD, Soltani N. Reproductive effects of a neonicotinoid insecticide (Imidacloprid) in the German Cockroaches *Blattellagermanica* L. (Dictyoptera, Blattellidae). *Journal Entoml and Zool. Studies*. 2015; 3(2): 01-06.
- ✓ Mikiko U, Eiki W, Shigekazu I, Seiji I, Shiro M. 2012. Development of immunoassay based on monoclonal antibody reacted with the neonicotinoid insecticides chlorothianidin and dinotefuran. *Research and Development Division*, 54: 601-8510.
- ✓ Mohamed, A., Samira, B., Nefissa, B. N., & Abba, B. (2020). République Algérienne Démocratique et Populaire Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique (Doctoral dissertation, Université de Mostaganem).
- ✓ Mokhtarinahida, identification des pesticides dans l'agriculture et les problèmes d'environnement liés, mémoire de magister. Université Oran. Faculté des sciences. Laboratoire de synthèse organique appliquée (LSOA) ; 2012 87 pages
- ✓ Mollier , P.; Chabirat , G. 2010 Pour une agriculture compétitive plus économique en pesticides dans la région de Tlemcen 2011. P77
- ✓ Mondal, S., Ghosh, R. C., Mate, M. S., & Karmakar, D. B. (2009, December). Effects of acetamiprid on immune system in female Wistar rats. In *Proceedings of the Zoological Society* (Vol. 62, No. 2, pp. 109-117). Springer-Verlag
- ✓ Moulin, C. (2006). Contribution à l'étude et à la réalisation d'un système électronique de mesure et excitation de tissu nerveux à matrices de microélectrodes. Thèse de doctorat.
- ✓ Nakayama, A., Yoshida, M., Kagawa, N., & Nagao, T. (2019). The neonicotinoids acetamiprid and imidacloprid impair neurogenesis and alter the microglial profile in the hippocampal dentate gyrus of mouse neonates. *Journal of Applied Toxicology*, 39(6), 877-887.
- ✓ OMS. 2009. La classification recommandée par l'OMS de la dangerosité des pesticides & les Directives.
- ✓ Organisation Mondiale de la santé (OMS). 1991. L'utilisation des pesticides en agriculture et ses conséquences pour la santé. Genève. P 11-12
- ✓ Ouedraogo, G. A. (1986). Contribution à la connaissance des valeurs sériques des enzymes du zébu gobra (PAL, TGP, TGO, GGT et LDH). Th: Méd. Vét: Dakar, 16.)
- ✓ Qiong, R. A. O., Xu, Y. H., Chen, L. U. O., Zhang, H. Y., Jones, C. M., Devine, G. J., ... & Denholm, I. (2012). Characterisation of neonicotinoid and pymetrozine resistance in strains of *Bemisia tabaci* (Hemiptera: Aleyrodidae) from China. *Journal of Integrative Agriculture*, 11(2), 321-326.

Questionnaire-a tool for the assessment and improvement of the psychosocial work environment  
.Scandinavian journal of work, environment&health. 2005; 438-449

- ✓ Radja, A., & Anissa, M. F. B. (2017). Toxicité des néonicotinoïdes chez le rat wistar.
- ✓ Ramade F. Introduction à l'écotoxicologie : fondements et applications. Environ Healthperspect. 2005; 21(3): 32
- ✓ Raoul calvet, Barriuso E, Benoit C, M. P: Charnay, Coquet Y., 2005. Les pesticides danslesol : conséquences agronomiques et environnementales. Edition France agricole. P : 69, 70, 71,93, 341, 347, 245.Reproductive toxicology.vol 20, Issue 2, p : 267-270
- ✓ Rosell, G., Quero, C., Coll, J., & Guerrero, A. (2008). Biorational insecticides in pest management. Journal of Pesticide Science, 33(2), 103-121
- ✓ Save, L. (2017). Spécification développementale de la diversité morfo-fonctionnelle des neurones glutamatergiques du gyrus denté de la souris adulte (Doctoral dissertation, Aix-Marseille
- ✓ Schoeters G etHoogenboom R. Contamination of free-range chicken eggswith with dioxins and dioxin-like polychlorinated biphenyls.molecularnutrition and food research. 2006; 50: 908-914.
- ✓ Seifert J (2005) Neonicotinoids. In: Wexler P, editor. Encyclopedia of toxicology. Elsevier 196-200
- ✓ Shakthi Devan, Akhilesh Mishra, P.C. Prabu, T.K. Mandal &S.Panchapakesan(2015) Sub-chronic oral toxicity of acetamiprid in Wistar rats, Toxicological &Environmental Chemistry, 97:9, 1236-1252, DOI:10.1080/02772248.2015.1092542
- ✓ Sheets LP (2010) Imidacloprid: a neonicotinoid insecticide. In: Hayes handbook of pesticide toxicology. Paris: Elsevier. 20: 55-64
- ✓ Simon-Delso, N., Amaral-Rogers, V., Belzunces, L. P., Bonmatin, J. M., Chagnon, M., Downs, C., ...&Wiemers, M. (2015). Systemic insecticides (neonicotinoids and fipronil): trends, uses, mode of action and metabolites. Environmental Science and Pollution Research, 22(1), 5-34
- ✓ Snedeker SM. Pesticides and breast cancer risk: a review of DDT, DDE, and dieldrin. EnvironmentalHealth Perspectives. 2001; 109(35).
- ✓ Tauw E etIwe A., 1994. hch and halogenated pesticides-state of the art for risk assessment andtechnology development, P: 36.
- ✓ Terayama H, Endo H, Tsukamoto H et al (2016) Acetamiprid Accumulates in Different Amounts in Murine Brain Regions. Inter Journal Environ Res Public Health. Doi : 10.3390/ijerph13100937
- ✓ Testud F (2014) Insecticides néonicotinoïdes. EMC-Pathologie professionnelle et de l'environnement.EMC-Toxicologie-Pathologie. doi: 10.1016/S1877-7856(13)62786-5
- ✓ The Pesticide Manual, 2006. 14th edition, edited by Clive Tomlin, BCPC November 2006, 1349 p
- ✓ Tian Y, Yuan Wang, Zhi Sheng, Tingting Li, Xu Li (2016) A colorimetric detectio n method of pesticide acetamiprid by fi ne-tuning aptamer length, Analytical Biochemistry 513: 87-92
- ✓ Tjeerd B, Guy S, Cornelis AMV, Veerle M.2012. Neonicotinoids in bees: a reviewon concentrations, side-effects and riskassessment. Ecotoxicology, 21(4): 973-992
- ✓ Tomlin CDS. 2006. The Pesticide Manual. 13éme edition. British CropProtectionCouncil,Surrey. p 697-698.

- ✓ Vigouroux villard A, 2006. Évaluation et gestion des risques sanitaires liés à l'environnement niveaux d'imprégnation de la population générale aux pesticides : sélection des substances à mesurer en priorité. Rapport du stage master professionnelle
- ✓ Ware, G. W., & Whitacre, D. M. (2004). An introduction to insecticides. The pesticide book, 6. 40 p
- ✓ Weinmann, N., des Entreprises, D. G., & des Stratégies Industrielles, O. (2005). La globalisation des leaders pharmaceutiques. Direction générale des entreprises, Observatoire des stratégies industrielles, Mission prospective, septembre.
- ✓ Zouaghi, M. F., Berrebbah, H., Boudoucha, I., & Rekaik, I. (2020). Evaluation of the toxicity of a mixture insecticides used on a biological model: the snail *helix aspersa*. *Studia Universitatis "Vasile Goldis" Arad. Seria Stiintele Vietii (Life Sciences Series)*, 30(2), 69-75.