



République Algérienne Démocratique et Populaire  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique  
Université Laarbi Tébessi –Tébessa  
Faculté des Sciences Exactes et des Sciences de la Nature et de la vie  
Département de Biologie Appliquée



## MÉMOIRE

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de MASTER

**En : Sciences Biologiques**

**Spécialité : Toxicologie**

Présenté par :

**Essai de réduire les effets nocifs attendus d'un produit de synthèse**

**M<sup>elle</sup>.Soualmia ibtisssem**

**&**

**M<sup>elle</sup>. Sekiou imene**

**M. Rouabhi Rachid      Pr      Université de Tébessa      Président**

**M. Gasmi Salim      MCB      Université de Tébessa      Examineur**

**Mm. Bouchiha Hanene      MCA      Université de Tébessa      Rapportrice**

**Date de soutenance : 04 / 06 / 2024**

**Année universitaire : 2023/2024**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ





# *Remerciements*

*Je témoigne que c'est par la grâce de Dieu le tout puissant et miséricordieux, d'aide incessante, qu'il m'a porté et d'orientation imminente qu'il m'a accordé pour achever ce travail.*

*Mes sincères remerciements s'adressent :*

*À mon encadreur **Mme. Bouchiha Hannan**, pour son attention, générosité scientifique et compréhension. Qu'elle trouve ici le témoignage de ma haute considération et de mon profond respect.*

*À **Pr. Rouabhi Rachid**, de l'intérêt qu'il a porté à mon travail en acceptant de présider le jury. Recevez mon profond respect.*

*Je remercie aussi, à **Mr. GASMI Salim**, qui m'a fait l'honneur d'examiner mon travail. Recevez*

# Dédicace

*En premier lieu je remercie Allah le tout puissant de m'avoir donnée la volonté, la santé et le courage pour réaliser ce travail.*

*✓ Je dédie ce modeste travail à :*

*La source de tendresse et de confiance pour la grâce qui ne remplace pas ma vénérable Mère.*

*La source de ma force à mon premier modèle dans la vie, à la lumière du chemin de mon merveilleux Père.*

*A Mon seul frère.*

*A mes adorables sœurs.*

*\*\*A tous les membres de ma famille et la famille de ma mère*

*À mon fidèle binôme **IBTISSEM**, merci pour votre contribution efficace. Vos idées pertinentes et votre dévouement ont été essentiels à la réussite de notre travail, et à tout sa famille.*

*A mes amies les plus proche : **IKRAM**, **YARA** avec lesquelles je garde des souvenirs*

*Mes camarades de la Promotion toxicologie 2024*

*A tous ceux qui ont contribué de près ou de loin pour que ce travail*

*Soit possible, je vous dis merci.*

**S. IMENE**



# Dédicace

*Je dédie ce modeste travail*

*Chère Grand-mère **BOUHAFARA habiba**,*

*Tu étais une femme merveilleuse, pleine de gentillesse, de générosité et d'amour. Ta présence dans ma vie a été une bénédiction et ta perte laisse un vide immense dans mon cœur.*

*Les souvenirs que nous avons partagés resteront gravés dans ma mémoire pour toujours. La douleur de ton absence est profonde, mais je sais que tu reste*

*Ras toujours présente dans mon cœur*

*Repose en paix, chère Grand-Mère. Je t'aime, et tu me manques énormément.*

*A ma très chère mère source d'amour et d'affection **Graidia fatma** qui m'a toujours témoigné son sacrifice et sa bénédiction dans les moments les plus importants de ma vie.*

*A mon très cher père **SOUALMIA nour eddine** qui m'a toujours*

*A mes frères **Mohammad** et **Ali**, mon soutien et la prunelle de mes yeux*

*À mon fidèle binôme **IMENE**, merci pour votre contribution efficace.*

*Vos idées pertinentes et votre dévouement ont été essentiels à la réussite de notre travail, et à tout sa famille.*

*A mon amie la plus proche : **IKRAM** avec le quelle je garde des souvenirs*

*Et je n'oublie pas de mentionner mon compagnon de nuit, mon chat gâté **doudou***

*Mes camarades de la Promotion toxicologie 2024*

*A tous ceux qui ont contribué de près ou de loin pour que ce travail*

*Soit possible, je vous dis merci.*

**S. IBTISSEM**



## **Résumé**

*L'Acétamipride* est un insecticide synthétique à base de néonicotinoïdes, largement utilisé en agriculture au niveau domestique contre de nombreuses variétés d'insectes piqueurs et suceurs.

Le présent travail consiste à l'évaluation de la néphrotoxicité de ACT et l'effet de l'extrait *Ocimum basilicum* sur des rats et la variation de certains paramètres biochimiques (protéine, glucides et lipides) d'une part, et d'autre part sur les paramètres de stress oxydant (GPx, MDA et GSH).

Notre étude expérimentale a été réalisée sur 24 rats *Wistar* (la race *Wistar*) mâles après 15 jours d'adaptation.

Les rats répartis en trois lots : Lot 1 (06 rats) témoin, Lot 2 (06 rats) traité par ACT (115 mg/kg), Lot 3 (06 rats) traité par l'extrait *Ocimum basilicum* (400mg/Kg) et Lot 4 (6 rats) traité par ACT (115mg/kg) et l'extrait *Ocimum basilicum* (400mg/Kg) administré par voie orale pendant 30 jours.

Les résultats obtenus, après l'administration d'ACT montrent qu'il a provoqué une augmentation non significative de poids corporel des rats traités par *L'Acétamipride* par rapport aux rats témoins.

Cette étude aussi montre une diminution non significative de taux de protéine et glucides, et augmentation non significative de lipides, de plus la ACT a un effet globalement peroxydant. Ceci est révélé par l'augmentation non significative du taux de glutathion réduit GSH et la malondialdéhyde MDA et diminution non significative de l'activité enzymatique de Glutathion peroxydase GPx par rapport aux témoins. L'ensemble de ces résultats sont des signes d'une éventuelle néphrotoxicité d'ACT et probablement diminuer après l'utilisation de l'extrait *Ocimum basilicum*.

**Mots clés** : Rats *Wistar*, Stress Oxydant, Néonicotinoïdes, *L'Acétamipride*, *Ocimum basilicum* néphrotoxicité.

## **Abstract**

*Acetamiprid* is a synthetic néonicotinoid-based insecticide that is widely used in agriculture at the local level to treat many conditions of biting and sucking insects..

The present work consists of evaluating the nephrotoxicity of ACT and the effect of extract *Ocimum basilicum* on rats and varying some biochemical parameters (protein, carbohydrate and lipid) on the one hand, and on the other hand based on oxidative stress parameters (GPx, MDA and GSH).

Our experimental study was performed on 24 male rats (*Wistar* strain) after 15 days of adaptation.

The mice were divided into three batches: Group 1 (06 rats) control, Group 2 (06 rats) treated with ACT (115 mg/kg/), Group 3 (06 rats) treated with the extract *Ocimum basilicum* (400 mg/kg), group 4 (6 rats) treated with ACT (115 mg/kg/) and extract *Ocimum basilicum* (400 mg/kg) orally for 30 days.

Results obtained after administration of ACT showed that it caused a non-significant increase in body weight in *Acetamiprid*-treated ret compared to control rats.

This study also showed a non-significant reduction in protein and carbohydrate levels, a non-significant increase in fat, and an overall pro-oxidant effect. This was revealed by a non-significant increase in the level of reduced glutathione GSH and malondialdehyde MDA and a non-significant decrease in the enzymatic activity of glutathione peroxidase GPx compared to controls. All of these findings are signs of potential nephrotoxicity of ACT and are likely to be reduced after use of extract *Ocimum basilicum*.

**Keywords:** *Wistar* rats, Neonicotinoid, *Acetamiprid*, *Ocimumbasilicum*, nephrotoxicity.

## المخلص

اسيتامبيريد هو مبيد حشري اصطناعي يعتمد على مادة النيونيكوتينويد، ويستخدم على نطاق واسع في الزراعة على المستوى المحلي لعلاج العديد من حالات الحشرات القارضة والماصة..

يتكون العمل الحالي من تقييم السمية الكلوية للـ ACT وتأثير مستخلص *Ocimum basilicum* على الجرذان وتباين بعض المعايير البيوكيميائية (البروتين، الكربوهيدرات والدهون) من ناحية، ومن ناحية أخرى بناءً على معايير الإجهاد التأكسدي (GPx,MDA ,GSH)

تم إجراء دراستنا التجريبية على 24 من فئران ذكور (سلالة *Wistar*) بعد 15 يوماً من التكيف

تم تقسيم الفئران إلى ثلاث دفعات: المجموعة 1 (06 فئران) الضابطة، المجموعة 2 (06 فئران) المعالجة بـ ACT (115 مجم / كجم /)، المجموعة 3 (06 فئران) المعالجة بمستخلص *Ocimum basilicum* (400 مجم / كجم)، المجموعة 4 (6 فئران) المعالجة بـ ACT (115مجم/كجم) وبمستخلص *Ocimum basilicum* (400 مجم / كجم) عن طريق الفم لمدة 30 يوماً.

يتكون العمل الحالي من تقييم السمية الكلوية للـ ACT وتأثير مستخلص *Ocimum basilicum* على الجرذان وتباين بعض المعايير البيوكيميائية (البروتين، الكربوهيدرات والدهون) من ناحية، ومن ناحية أخرى بناءً على معايير الإجهاد التأكسدي (GPx,MDA,GSH)

أظهرت النتائج التي تم الحصول عليها بعد تناول عقار ACT أنه تسبب في زيادة غير ملحوظة في وزن الجسم لدى الفئران المعالجة بالأسيتامبيريد مقارنة بفئران المراقبة.

كما أظهرت هذه الدراسة أيضاً انخفاضاً غير ملحوظ في مستويات البروتين والكربوهيدرات، وزيادة غير ملحوظة في الدهون، بالإضافة إلى أن ACT له تأثير طليع للأكسدة بشكل عام. تم الكشف عن ذلك من خلال الزيادة غير الكبيرة في مستوى انخفاض الجلوتاثيون المختزل GSH والأكسدة الليبديية MDA وانخفاض غير ملحوظ في النشاط الأنزيمي للجلوتاثيون المؤكسد GPx مقارنة بالضوابط. كل هذه النتائج هي علامات على السمية الكلوية المحتملة للـ ACT ومن المحتمل أن تنخفض بعد استخدام مستخلص *Ocimum basilicum*.

**الكلمات المفتاحية:** فئران ويستار، النيونيكوتينويد، أسيتامبيريد، *Ocimum basilicum*، السمية الكلوية

## Liste des abréviations

% : pourcentage

**(DFG)** ; Le débit de filtration glomérulaire

< : Inférieur.

> : Supérieur.

° C : Le degré Celsius.

µl : microlitres.

**ACT** : *Acétamipride*

**ADN** : Acide désoxyribonucléique

**AGPI** : les acides gras poly-insaturés.

**AO** : agent oxydant.

**BBC** : le bleu brillant de commassie.

**BSA** : l'albumine de sérum de bœuf.

**C** : le carbone

**Ca** : Calcium.

**CAT** : le Catalase.

**Cl** : chlore

**Cu** : Cuivre.

**DDT** : Dichlorodiphényltrichloroéthane

**DFG**:le débit de filtration glomérulaire.

**DL50** : la dose létale médiane

**DTNB**:Dystrobrevin beta

**EDTA**:éthylènediaminetétra acétique

**ERO** : les espaces réactives de l'oxygène.

## *Liste des abréviations*

---

**FAO** : Food and Agriculture Organisation

**Fe** : le fer

**g** : gramme.

**G** : la guanine

**GPx** : la Glutathion peroxydase.

**GSH**:le Glutathion.

**H** : heure

**H** : l'hydrogène

**H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>** : peroxyde d'hydrogène.

**HCl**: chlorure d'hydrogène

**IRM** : imagerie par résonance magnétique.

**K** : Potassium.

**Kg** : kilogramme

**L** : litre.

**MDA** : le malondialdéhyde

**Mg** : Magnésium

**Mg** : milligramme

**Min** : minute.

**ml** : millilitre.

**mm** : millimètre

**Mn** : Manganèse.

**N** : Nitrogène

**Na** : Sodium.

**nAChR**:Nicotinic acetylcholinereceptors.

## *Liste des abréviations*

---

**NaCl** Chlorure de sodium

**NADPH**:Le nicotinamide adénine dinucléotide phosphate.

**NaOH**: l'hydroxyde de sodium

**NH<sub>4</sub>** : l'ammonium

**NNS** : les néonécotinoïde

**NO\***: l'oxyde nitrique.

**O<sub>2</sub>** : l'oxygène

**O<sup>2\*</sup>**: le superoxyde.

**O<sub>2</sub>'** : l'anion superoxyde.

**OC** : les organochlorés

**OH\***: l'hydrolyse.

**OMS** : l'organisation mondiale de la santé

**OP** : les organophosphorés

**PH** : Potentiel hydrogène

**Prx** : le peroxyredoxine.

**R\*** : les radicaux libres.

**SOD** : superoxyde dismutase.

**TBA** : l'acide thiobarbiturique

**TCA**:l'acide trichloracétique

**Tr** : tours

**Trx**:lethioredoxine .

**US\_EPA**:United Statesenvironmental Protection agency

**XIX**: 19<sup>e</sup>siècle

**Zn** : Zinc.

**Table des métiers**

Remerciements

Dédicace

Resume

Abstract

الملخص

Liste des abreviations

Table des metiers

Liste des tableaux

Introduction

**Partie I: Partie bibliographique**

Chapitre I : généralité sur les pesticides.....	4
1. Historique .....	5
2. Définition de pesicide .....	6
3. Interet de l'utilisation de pesticide : .....	6
4. Classifications des pesticides :.....	6
4.1. Selon leur caractéristiques chimiques .....	6
4.2. Selon leurs cibles biologiques .....	7
5. Differentes familles d'insecticide .....	8
6. L' <i>acetamipride</i> .....	9
6.1. Définition .....	9
6.2. Caractéristiques physico_chimique.....	9
6.3. Utilisation .....	11
6.4. Toxicocénitique de l' <i>Acétamipride</i> .....	12
6.4.1. Absorption .....	12
6.4.2. Distribution.....	12
6.4.3. Métabolisme.....	12
6.4.4. Elimination .....	13
6.5. Mode d'action .....	13
6.6. La toxicité de l' <i>Acétamipride</i> .....	14

## *Table des matières*

---

<b>Chapitre II: le stress oxydant.....</b>	<b>16</b>
<b>1. Définition : .....</b>	<b>17</b>
<b>2. Les radicaux libre (RL) .....</b>	<b>17</b>
<b>3. Origine des radicaux libres : .....</b>	<b>19</b>
<b>3.1.Radicaux libres endogènes .....</b>	<b>19</b>
<b>3.2. Radicaux libres exogènes.....</b>	<b>18</b>
<b>4. Les principales cibles biologiques de ROS .....</b>	<b>20</b>
<b>4.1. Damage oxydatif des lipides .....</b>	<b>19</b>
<b>4.2. Damage oxydatif des proteines.....</b>	<b>20</b>
<b>4.3. Damage oxydatif del'ADN.....</b>	<b>20</b>
<b>5. Antioxydants.....</b>	<b>22</b>
<b>5.1. Système antioxydants enzymatiques .....</b>	<b>21</b>
<input type="checkbox"/> <b>Superoxyde dismutase SOD : .....</b>	<b>22</b>
<input type="checkbox"/> <b>Glutathion peroxydase GPx:.....</b>	<b>23</b>
<input type="checkbox"/> <b>Catalase : .....</b>	<b>24</b>
<input type="checkbox"/> <b>Peroxyredoxines : .....</b>	<b>25</b>
<input type="checkbox"/> <b>Le malondialdéhyde (MDA) : .....</b>	<b>25</b>
<b>5.2. Système antioxydants non enzymatiques.....</b>	<b>25</b>
<input type="checkbox"/> <b>Glutathion (GSH).....</b>	<b>26</b>
<input type="checkbox"/> <b>Vitamine a (β-carotène) .....</b>	<b>26</b>
<input type="checkbox"/> <b>Vitamine c (acide ascorbique).....</b>	<b>26</b>
<input type="checkbox"/> <b>Vitamine e : .....</b>	<b>26</b>
 <b>Chapitre III : les reins et néphrotoxicité.....</b>	 <b>26</b>
<b>1. Généralié sur le système rénal : .....</b>	<b>29</b>
<b>2. Anatomie physiologique du rein : .....</b>	<b>29</b>
<b>2.1. Aspect macroscopique .....</b>	<b>29</b>
<b>2.2. Aspect microscopique : .....</b>	<b>30</b>
<b>3. Unite structurale du rein ; le nephron : .....</b>	<b>31</b>
<b>4. Fonction renale : .....</b>	<b>33</b>
<b>5. Nephrotoxicite : .....</b>	<b>34</b>

## Partie II : Partie pratique

1. Matériel et méthodes.....	38
1.1. Matériel biologique : .....	38
1.2. Matériel chimique : .....	39
2. Méthode.....	41
3. Méthodes de dosages des paramètres biochimiques .....	44
3.1. Préparation d'homogenat TCA.....	41
4. Méthodes de dosage .....	46
4.1. Dosage des lipides totaux .....	46
4.2. Dosage des glucides totaux.....	46
4.3. Dosage des protéines totaux .....	46
5. Paramètres du stress oxydative .....	47
5.1. Préparation de l'homogénat.....	43
5.2. Dosage du Glutathion (GSH).....	44
5.3. Dosage du manoldialdehyde(MDA) .....	45
5.4. Dosage de l'activité du Glutathion peroxydase(GPx).....	46
Résultats et discussion .....	51
I. RESULTATS.....	52
1. Effet d'Acétamipride et l'extrait d' <i>Ocimum basilicum</i> sur les paramètres des croissances.....	50
2. Effet d'Acétamipride et l'extrait d' <i>Ocimum basilicum</i> sur les paramètres biochimiques au niveau renal chez les rats .....	53
2.1.Taux des protéines .....	55
2.2.Taux de lipide .....	56
2.3 Taux de glucide .....	58
3. Effet d'Acétamipride et l'extrait d' <i>Ocimum basilicum</i> sur les paramètres enzymatiques au niveau rénal chez les rats.....	57
3.1. Taux de la MDA :.....	60
3.2. Taux de la GPx :.....	61
3.3. Taux de la GSH :.....	62

## *Table des matières*

---

<b>Discussion générale .....</b>	<b>62</b>
<b>Référence.....</b>	<b>66</b>
<b>Annexes .....</b>	<b>75</b>

## Liste des figures

<b>Figure 1: structure spatiale de l'acétamipride</b> .....	<b>11</b>
<b>Figure 2: Voie de métabolisme de l'Acétamipride dans l'organisme</b> .....	<b>13</b>
<b>Figure 3: Voie de métabolisme de l'Acétamipride dans l'organisme</b> .....	<b>14</b>
<b>Figure 4: Schématisation de la balance entre les espèces réactives a l'oxygène (ROS) et les antioxydants</b> .....	<b>17</b>
<b>Figure 5: Origine de différents radicaux libre et espèce réactive a l'oxygène</b> .....	<b>19</b>
<b>Figure 6: Différents radicaux libre oxygène et espèces rectives de l'oxygène impliqué en biologie</b> .....	<b>20</b>
<b>Figure 7 : Structure du 8-hydroxy-2' déoxyguanosine</b> .....	<b>22</b>
<b>Figure 8 : Structure tridimensionnelle du superoxyde dismutase</b> .....	<b>23</b>
<b>Figure 9 : Structure tridimensionnelle du glutathion peroxydase</b> .....	<b>24</b>
<b>Figure 10 : Structure tridimensionnelle de la catalase</b> .....	<b>25</b>
<b>Figure 11 : Anatomie générale du système urinaire</b> .....	<b>29</b>
<b>Figure 12 : Vue macroscopique de rein</b> .....	<b>30</b>
<b>Figure 13 : Segmentation anatomique et fonctionnelle du néphron</b> .....	<b>31</b>
<b>Figure 14 : : Structure de néphron</b> .....	<b>33</b>
<b>Figure 15 : Rat male de la race Wistar</b> .....	<b>38</b>
<b>Figure 16 : Rats male de la race Wistar dans des cages de polyéthylène</b> .....	<b>38</b>
<b>Figure 17 : Zone de récolte de la plante (Ocimum basilicum)</b> .....	<b>40</b>
<b>Figure 18 : Méthode de traitement par voie orale</b> .....	<b>41</b>
<b>Figure 19 : Le sacrifice de rat</b> .....	<b>42</b>
<b>Figure 20 : Prélèvement des reins</b> .....	<b>42</b>
<b>Figure 21 : Préparation de dosage des paramètres biochimiques</b> .....	<b>44</b>
<b>Figure 22 : Méthode d'extraction et dosage des principaux constituants biochimique</b> ..	<b>45</b>
<b>Figure 23 : Méthode d'extraction et dosage des principaux constituants biochimique</b> .....	<b>45</b>
<b>Figure 24 : Méthode d'extraction et dosage des principaux constituants biochimique</b> .....	<b>45</b>
<b>Figure 25 : Evaluation de poids corporels chez les rats de 4lots dans 3eme 10jours de traitement</b> .....	<b>54</b>
<b>Figure 26 : Variation de teneur en protéine (µg/g) du rein chez les rats traités durant 30 jours par le pesticide (Acétamipride) et l'extrait (Ocimum basilicum)</b> .....	<b>55</b>
<b>Figure 27 : Variation de teneur en lipide (µg/g) du rein chez les rats traités durant 30 jours par le pesticide (Acétamipride) et l'extrait (Ocimum basilicum)</b> .....	<b>56</b>
<b>Figure 28 : Variation de teneur en Glucides (µg/g) du rein chez les rats traités durant 30 jours par le pesticide (Acétamipride) et l'extrait (Ocimum basilicum)</b> .....	<b>58</b>

*Liste des figures*

---

---

<b>Figure 29 : Taux de MDA (<math>\mu\text{mol}/\text{mg}</math>) du rein chez les rats traités durant 30 jours par le pesticide (Acétamipride) et l'extrait (<i>Ocimum basilicum</i>) .....</b>	<b>60</b>
<b>Figure 30 : : Taux de GPx(<math>\mu\text{mol}/\text{min}/\text{mg}</math>) du rein chez les rats traités durant 30 jours par le pesticide (Acétamipride) et l'extrait (<i>Ocimum basilicum</i>). .....</b>	<b>61</b>
<b>Figure 31 : Taux de GSH (<math>\mu\text{mol}/\text{min}/\text{mg}</math>) du rein chez le rat traité durant 30 jours par le pesticide (Acétamipride) et l'extrait (<i>Ocimum basilicum</i>). .....</b>	<b>62</b>

## Liste des tableaux

<b>Tableau 1 : Principale familles d'insecticides, de fongicide et d'herbicides .....</b>	<b>8</b>
<b>Tableau 2 : : Synthèse des caractéristiques physico-chimique de l'Acétamipride. ....</b>	<b>10</b>
<b>Tableau 3 : Informations générales sur <i>l'Acetamipride</i> .....</b>	<b>11</b>
<b>Tableau 4 : Principale ROS dans le système biologique . ....</b>	<b>18</b>
<b>Tableau 5 : Espèce réactives de l'oxygène radicalaire et non radicalaire . ....</b>	<b>18</b>
<b>Tableau 6 : principaux agents néphrotoxiques.....</b>	<b>35</b>

# Introduction

# *Introduction*

---

## **Introduction**

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**).

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

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

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

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 néonicotinoïdes 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 son systémier, de son action translaminaire, de son activité résiduelle et de son mode d'action unique (**Hebertet al., 2012**).

L'objectif général de cette étude est

Connaître les effets toxiques de deux pesticides sur le système rénal du rat et Connaître l'effet protecteur du plant médicinal (*Ocimum basilium*) sur le système rénal des rats. Via l'étude de

# *Introduction*

---

quelques biomarqueurs biochimiques et du stress oxydatif et Pour y répondre, ce manuscrit est organisé en quatre grandes parties :

- La première partie de notre travail est la partie bibliographique on a essayé de traiter les chapitres suivants :
  - Le premier chapitre de notre étude traite des historiques sur les pesticides, Définition, l'utilisation, la classification avec le mécanisme d'action de *l'Acétamipride*.
  - Le deuxième chapitre de cette étude est consacré à l'étude du stress oxydatif.
  - Le dernier chapitre traite de néphrotoxicité.
- La deuxième partie est consacrée à l'étude expérimentale réalisée sur les rats pour déterminer les effets d'*Acétamipride* et l'effet de l'extrait de *Ocimum basilicum* en conditions de laboratoire par l'étude des paramètres biochimiques (taux des protéines, lipides, et glucides) et la mesure de quelques biomarqueurs de stress oxydants (GPx, GSH, et MDA).
- La troisième partie les résultats et leur discussion.
- Enfin, la discussion Générale.

**Partie I : Partie  
Bibliographique**

# **Chapitre I : Généralité sur les pesticides**

## 1. Historique

L'homme est l'un des êtres vivants composant la multitude des organismes de la biosphère.

Il demeure exposé en permanence à de nombreuses agressions de natures diverses, en particulier les substances toxiques de son environnement tels que les pesticides. Ces derniers sont les polluants les plus dangereux de l'environnement en raison de leur mobilité et leur capacité à s'accumuler dans l'environnement et de leurs effets néfastes à long terme qui en découlent sur les organismes vivants en général et la santé humaine en **particulier (Marek et al, 2013)**.

Selon **Calvet (2005)**, la lutte contre les organismes nuisibles aux cultures a certainement été de tous temps une préoccupation de l'agriculteur. Pendant longtemps, l'essentiel des moyens étaient de nature physique : ramassage des larves, des œufs, des insectes adultes, destruction des plantes malades par le feu, désherbage manuel puis mécanique.

L'utilisation de substances toxiques ayant un pouvoir insecticide est très ancienne. Il y a 2000 ans, les Chinois utilisaient déjà de la poudre de fleurs séchées, les pyrèthres. En 1690, La Quintinie découvre les qualités antiparasitaires du tabac. Puis à la fin du XVIII<sup>e</sup> siècle et début du XIX<sup>e</sup> siècle, les arsenicaux, les fluorures, le soufre, sont à leur tour employés. C'est ensuite, avec le développement de la chimie organique, que les insecticides de synthèse sont mis L'exemple le plus connu étant celui de la découverte du DDT par **MULLER et WIESMAN en 1939**. A partir de ce moment-là, de nombreux autres composés insecticides sont découverts que l'on regroupe dans les catégories des organochlorés, organophosphorés, carbamates ... etc (**L. richou-bac et Annick venant 1985**).

Cependant, c'est surtout au cours des et Siècles que les propriétés biocides de nombreux produits chimiques ont été mises en évidence et ont donné lieu à de considérables développements des techniques de protection des plantes. Plusieurs facteurs ont contribué à ce développement : l'apparition de graves épidémies, la nécessité de nourrir une population humaine croissante, les progrès considérables de la chimie organique de synthèse, et les innovations techniques **Calvet (2005)**.

## 2. Définition de pesticide

Le terme pesticide se compose de deux parties : le suffixe "cide" qui a pour origine le verbe latin "caedo, cadere" qui signifie " tuer". On lui a adjoint la racine anglaise "pest" qui signifie animal ou plante nuisible à la culture (**Aissaoui, 2013**).

Les pesticides sont des produits chimiques appliqués sur les jardins privés, les terres agricoles et autres espaces publics pour tuer les organismes indésirables. On pense que ces substances conduisent à des mutations potentielles car elles contiennent des composants qui provoquent des distorsions dans l'ADN (**Eddleston, 2020, Jia et al. 2020, Qiu et al, 2017, Thundivil et al., 2008**)

Les pesticides sont commercialisés sous plusieurs formulations composées de mélanges de substance active, de solvants, d'adjuvants, de surfactants, de vecteurs, de coloris et de marqueurs olfactifs (**Hurst Kirby, 2004**). Selon la définition de **la FAO (1986)** un pesticide est "une substance utilisée pour neutraliser ou détruire un ravageur, un vecteur de maladie humaine ou animale, une espèce végétale ou animale nocive ou gênante au cours de la production ou de l'entreposage de produits agricoles (**Insern et al, 2013**).

## 3. Intérêt de l'utilisation de Pesticide :

**L'agriculture** : les pesticides sont utilisés pour éliminer les insectes et les champignons et les parasites.

**En domestiques** : les pesticides sont utilisés dans les maisons de certaines applications comme la protection du bois contre les champignons (**Ayad Mokhtari et al.,2012**).

**En industrie** : Sont utilisés pour la fabrication des produits chimique, textile et peinture (**Kim, K., and J. Y Kim., 2007**).

**En médecine** : Sont utilisés dans la production des médicaments tels que des antibiotiques et des analgésiques (**Levine, B., 2005**).

## 4. Classifications des pesticides :

Il existe plusieurs types de classifications des pesticides

### 4.1. Selon leur caractéristiques chimiques

✓ **Les pesticides inorganiques** : Ils sont peu nombreux mais certains sont utilisés en très grande quantité comme le ou le soufre cuivre. Ce sont des pesticides très anciens dont l'emploi

est apparu bien avant la chimie organique de synthèse (Fillatre, 2011) N'ont pas de carbone dans leur structure et dérivent de composés minéraux stables dans le milieu naturel (Komárek et al., 2010). Sont des éléments chimiques qui ne se dégradent pas. Leur utilisation entraîne souvent de graves effets toxicologiques sur l'environnement par accumulation dans le sol (OUCHEBBOUK et ZIBANI, 2015).

✓ **Pesticides organométalliques** : Ce sont des fongicides

C'est un complexe entre un métal (zinc, manganèse) et un composé carboné

(Dithiocarbamate) (Calvet et al., 2005).

Des exemples de ces pesticides sont le mancozebe (avec le zinc) et le manèbe (avec le manganèse) (Fillatre, 2011).

✓ **Les pesticides organiques** : Sont les plus nombreux. Appartiennent à diverses familles chimiques. Il existe actuellement plus de 80 familles ou classes chimiques (Calvet et al., 2005).

Les plus connues sont :

Les Organochlorés, les organophosphorés, les carbamates, les pyréthrinoïdes, les triazines, les imidazoles et d'autres groupes (tels que le dérivé dipiridiniques, organe mercuriale, organocinacades, fenoxiacétiques, pyréthrines et les dérivés triaziniques) (Bazzi, 2010).

#### 4.2. Selon leurs cibles biologiques

Il existe principalement trois grandes familles :

✓ **les fongicides:**

Les fongicides sont des substances phytopharmaceutiques. Ayant la capacité de tuer ou d'inhiber le développement des champignons (Frank, 1991) qui causent de graves dommages aux végétaux cultivés (Cairns et Shermaj, 1996). Les fongicides généralement utilisés en agriculture sont des substances minérales traditionnelles (soufre, cuivre, mercure) utilisées soit seules, soit en association avec des substances organiques, ainsi que des composés organiques (Manfred, 2005).

✓ **Les herbicides :**

Ce sont des substances destinées à éliminer les mauvaises herbes adventices des cultures.

Les herbicides, avec les fertilisateurs, ont joué un rôle important dans l'augmentation des rendements agricoles dans les pays industrialisés comme l'Amérique du nord, l'Europe ... Ils ont deux modes d'action sur les plantes : les uns demeurent à la surface avec pénétration locale plus ou moins importante. « Herbicides externes ». Les autres pénètrent à l'intérieur des tissus végétaux « herbicides systémiques » (Manfred, 2005).

### ✓ Les insecticides

Les insecticides sont des biocides destinés à détruire les insectes : largement utilisés en agriculture et en santé communautaire (lutte anti vectorielle), ils sont également présents dans l'environnement domestique sous forme de spécialités contre les poux, de médicaments vétérinaires, d'insecticides ménagers, de produits de jardinage ou encore de xyloprotecteurs (F. Testud, J.-P. Grillet).

Leurs effets toxiques s'exercent sur les fonctions vitales de l'insecte telles que la transmission de l'influx nerveux et la respiration. Les insecticides agissent par contact, par inhalation ou par ingestion des molécules par l'insecte (AYAD, 2012).

**Tableau 1** : Principales familles d'insecticides, de fongicides et d'herbicides (Elbakouri, 2006).

	Minéraux	Organiques	Divers
Insecticides	<i>Soufre</i> <i>Composés fluorés</i> <i>Dérivés de mercure</i> <i>Dérivé de sélénium</i> <i>Composés à base de silice</i> <i>Quartz, magnésie</i> <i>Huiles de pétrole</i>	<i>Organochlorés</i> <i>Organophosphorés</i> <i>Carbamates</i>	<i>Pyréthrinoides de synthèse</i> <i>Produits bactériens</i> <i>Répulsifs</i>
Herbicides	<i>Sels de NH<sub>4</sub>, Ca, Fe, Mg, K, Na</i> <i>Sous forme de sulfates, de nitrates</i> <i>Chlorures, chlorates, etc.</i>	<i>Phytohormones ; dérivés de l'urée</i> <i>carbamates ; triazines et diazines ;</i> <i>dérivés de pyrimidines ; dérivés de l'oxyquinoleine ; dérivés</i>	<i>Dicamba</i> <i>Pichlorame</i> <i>Paraquat</i>
Fongicides	<i>Sels de cuivre à base de soufre,</i> <i>Composés arsenicaux,</i> <i>minérales</i> <i>Huiles</i>	<i>Dérivés de benzène dérivés des quinones</i> <i>Amides Benzonitriles</i> <i>Toluidines Organophosphorés</i>	<i>Carboxine</i> <i>Chloropicrine</i> <i>Doguanide</i> <i>Formol</i>

### 5. Différentes familles d'insecticides:

Les principales familles d'insecticides sont :

**L'insecticides organophosphorés (OP)** sont des composés à base de phosphore qui inhibent l'activité de l'enzyme acétylcholinestérase dans le système nerveux des insectes. Exemples : Malathion (**Soltaninejad, K., Abdollahi, M., 2009**).

**Les organochlorés (OC)** : Ce sont des composés organiques largement distribués utilisés dans divers domaines industriels, agricoles et domestiques (**OMS., 2019**). Ils sont composés de carbone, d'hydrogène et de chlore (**Periquet *al.*, 2004**).

**Les carbamates** : les pesticides de cette famille sont des esters dérivés de l'acide carbamique (**Periquet *al.*, 2004**). Sont également des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase, mais leur effet est généralement moins persistant que celui des organophosphorés (**Jurewicz, J., Hanke, W., 2008**).

**Les pyréthriinoïdes** : ce sont des pyréthines synthétique qui sont des insecticides extrait principalement des fleurs de chrysanthèmes, ils agissent en perturbant les canaux sodiques des membranes cellulaires des insectes qui provoquent leur mort. Exemples : *Deltaméthrine, Cyperméthrine* (**Bradberry, S. *et al.*, 2005**).

**Les néonicotinoïdes (NNs)** : ils sont agissant sur le système nerveux des insectes. En se liant aux récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine qui provoquant leur mort Exemples : *l'Acétamipride* (**Goulson, D., 2013**).

## 6. *L'Acétamipride*

### 6.1. Définition :

*L'Acétamipride* est un nouvel insecticide appartenant à la famille des néonicotinoïdes, une famille d'insecticides introduite au début des années 1990

De formule moléculaire  $C_{10}H_{11}ClN_4$  (**Mikiko, 2012**).

Cet insecticide systémique est largement utilisé, tant en agriculture qu'en au niveau domestique, contre de nombreuses variétés d'insectes.

Cet insecticide étudié est surtout utilisé pour lutter contre les insectes piqueurs-suceurs (thrips, mouche blanche, cicadelles, cochenilles, pucerons).

Il joue un rôle d'inhibition irréversible sur l'acétylcholinestérase laissant une concentration élevée de l'acétylcholine dans la fente (**Sheets, 2010 ; Testud, 2014**).

### 6.2. Caractéristiques physico-chimiques

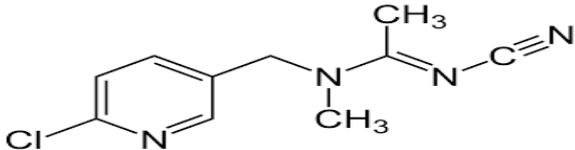
L'Acétamipride est soluble dans l'eau mais n'est pas volatile selon ses propriétés physicochimiques (Tableau 2). Il est également soluble dans les solvants organiques. Le coefficient de partage octanol / eau indique que cet insecticide ne se lie pas fortement à la matière organique et a donc peu de potentiel de bioaccumulation. Il n'est pas persistant dans le sol et est stable à pH compris entre 4 et 7.

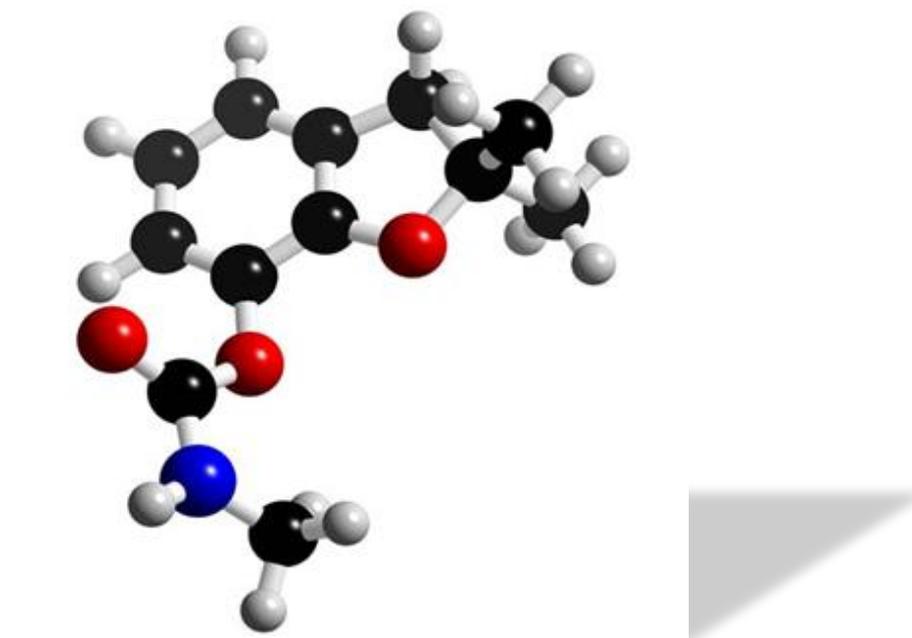
**Tableau 2** : Synthèse des caractéristiques physico-chimique de l'Acétamipride.

<i>Parameters</i>	<i>Proprieties</i>
Nom commun	Acétamipride
Nom (IUPAC):	(E)-N 1 -[(6-chloro-3-pyridyl) methyl]-N 2 -cyano-N 1 -methyl
État physique et couleur	poudre de couleur blanc cassé
Odeur	Inodeur
Formule moléculaire	C 10 H11ClN4
Et masse molaire moléculaire (g/mol)	222.68
Solubilité dans l'eau mg/L	4.25 x 10 <sup>3</sup> à 25 °C 3.48 x 10 <sup>3</sup> à 25 °C 2.95 x 10 <sup>3</sup> à 25 °C 3.96 x 10 <sup>3</sup> à 25 °C
Pression de vapeur (mm Hg)	1 x 10 <sup>-8</sup>
PKa	0.7 à 25 °C
Constante d'Henry	5,3.10 <sup>-8</sup>
Constante de dissociation pKa:	0.7 at. 25 °C

**Source:** US-EPA (United States Environmental Protection Agency), 2012.

Tableau 3 : Informations générales sur l'Acetamipride (Aria., 2009).

<i>Abréviation</i>	ACT
<i>Type de pesticides</i>	Insecticide
<i>Famille chimique</i>	Néonicotinoïdes
<i>Groupe</i>	4A
<i>Structure</i>	

Figure 1: structure spatiale de l'acétamipride [<http://meddic.jp/acetamipride>].

### 6.3. Utilisation

C'est une molécule dérivé de la nicotine, c'est importante dans la protection des cultures en raison de son large efficacité de sa système, de son mode d'action unique, de son activité résiduelle (Hebert, 2012).c'est insecticide le plus utilisé dans le monde utilisé largement pour lutter des ravageurs agricoles (thrips, mouche blanche, cicadelles, cochenilles, pucerons) par pulvérisation, et dans le traitement des semences (Tjeerd, 2012). , aussi il est utilisé dans la culture cotonnière béninoise pour lutter les ravageurs (Aïna et al., 2015).

C'est un insecticide utilisé pour traiter les arbres fruitiers, les rosiers, les céréales et les graines de betteraves, ainsi que pour traiter les bâtiments ou les lieux d'élevage d'animaux domestiques (Couteux et Lejeune, 2012).

#### 6.4. Toxicocinétique d'Acétamipride

##### Absorption

Près l'ingestion des matières contaminée, la pénétration digestive est la majeure voie de contamination par l'Acétamipride. Aussi, la voie percutanée est prédominante en milieu professionnel agricole par ce pesticide (Testud, 2014 ; Terayama et al., 2016).

Des études indiquent que la toxicité par voie dermique chez les animaux est très faible (Di Prisco, 2013) Par contre la voie respiratoire, elle est négligeable car il n'y a pas de volatilité des particules d'Acétamipride dont les tensions de vapeur sont toutes inférieures à 1 Pa à 25°C (David et al., 2007 ; Terayama et al., 2016).

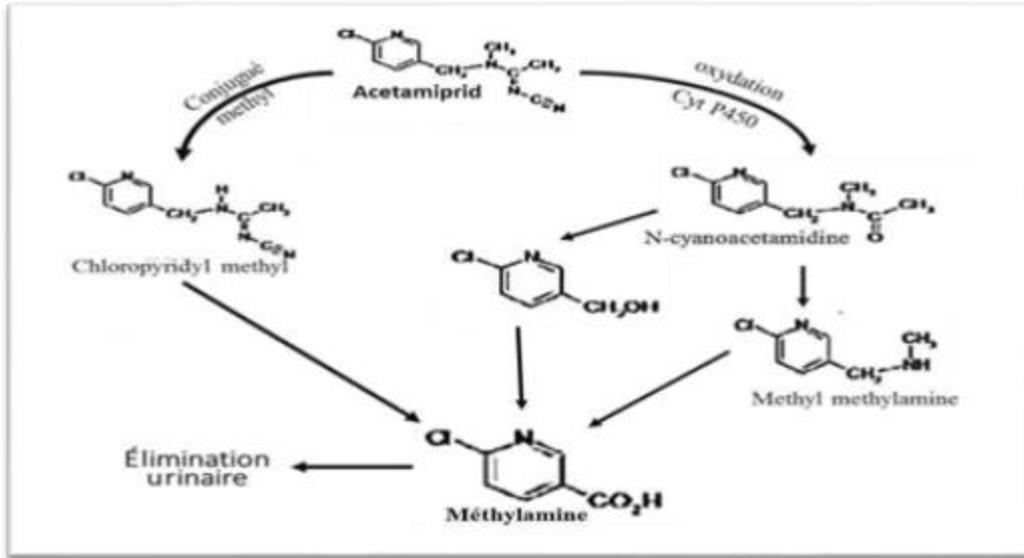
Tandis qu'une faible température ou une faible concentration en insecticide diminuent Processus d'absorption (Bonmatin et al., 2015 ; Fossen 2006., Gervais et al., 2010).

##### Distribution

La nature lipophile des néonicotinoïdes comme l'Acétamipride 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'Acétamipride (David et al., 2007 ; EFSA, 2016 ; Terayama et al., 2016)

##### Métabolisme

Les voies métaboliques d'Acétamipride passent par les cytochromes P450 cérébraux. Le principal métabolite conduit à N-méthyl (6-chloro-3-pyridyl) méthylamine, qui est conjugué au méthyl. L'oxydation d'Acétamipride produit du N-'[(6-chloro-3- pyridyl)methyl]-N-cyanoacetamide ; une voie accessoire donnerait naissance à du méthylamine].



**Figure 2:** Voie de métabolisme de l'Acétamipride dans l'organisme (Organise gasmi s et al, 2017).

### Élimination

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

### 6.5. Mode d'action

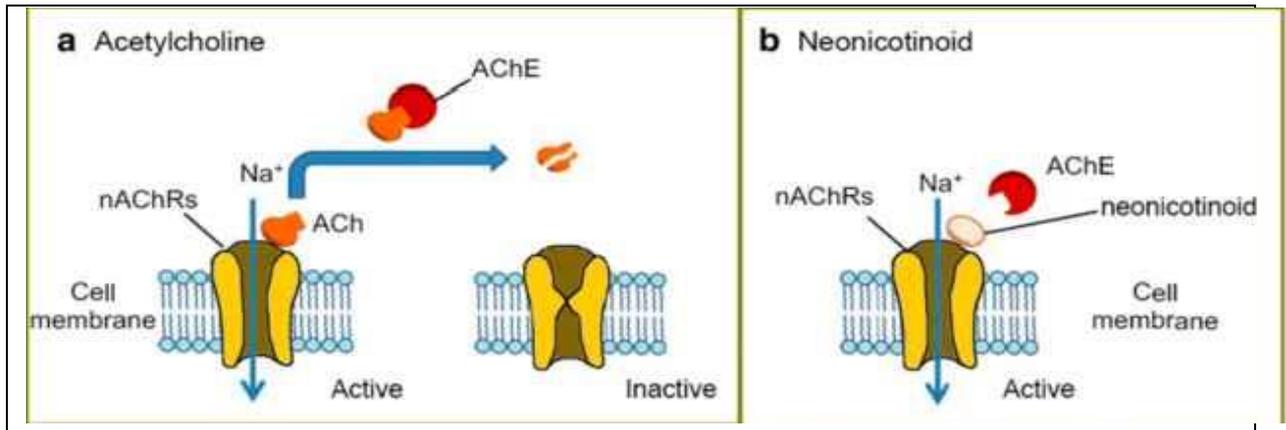
L'Acétamipride agit par contact et ingestion sur un grand nombre d'insectes piqueurs suceurs puis se diffuse dans toutes les parties. Les ravageurs absorbent le produit en se nourrissant. Il est efficace contre les ravageurs ne pouvant être atteints directement par contact en se cachant sous les feuilles ou dans le fruit.

Les Néonicotinoïdes, se lient aux récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine (nAChR) et imitent l'action de l'acétylcholine.

Par l'ouverture des canaux ioniques qui permettent l'entrée de  $\text{Na}^+$  et  $\text{Ca}^{2+}$  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 nAChRs se traduit souvent par une augmentation de  $Ca^{2+}$  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.



**Figure 3:** Voie de métabolisme de l'Acétamipride dans l'organisme (**organise gasmi s et al, 2017**).

### 6.5. La toxicité de L'Acétamipride

La toxicité aiguë d'Acétamipride pour les mammifères est variable selon les espèces dont la DL50 varie de 125 à 475 mg/kg.

Les animaux intoxiqués présentent au bout de 2 à 6 heures une apathie, des tremblements avec ataxie, une hypothermie et un arrêt respiratoire (**Seifert, 2005 ; Sheets, 2010 ; Terayama et al., 2016**).

Cet insecticide *conduise* à des anomalies morphologiques du développement cérébral et des troubles du comportement chez les mammifères.

Se traduisant cliniquement par des convulsions toxico-cliniques violentes. Surviennent également des nausées, vomissements, une diarrhée, une paresthésie de la Langue de la face.

Les suicides par l'ingestion de l'Acétamipride sont très courants (**Terayama et al., 2016**).

En d'autres termes, l'étude de **Jeschke et al (2011)** a identifié un effet potentiel nocif sur le développement des neurones et des structures cérébrales chez un fœtus ou un jeune enfant.

Les défaillances cardiaque et respiratoire entraînent la mort en quelques heures. L'inhalation des poussières d'insecticide fait apparaître une irritation de bouche et des poumons avec hypersécrétion bronchique (**Woodcock et al., 2016**).

Des études il est classé non cancérigène pour l'homme par Environmental Protection Américaine Agency (**McKelvey et al., 1988 ; Parks et al., 1988 ; Obata et al., 2001**).

# **Chapitre II : le stress oxydant**

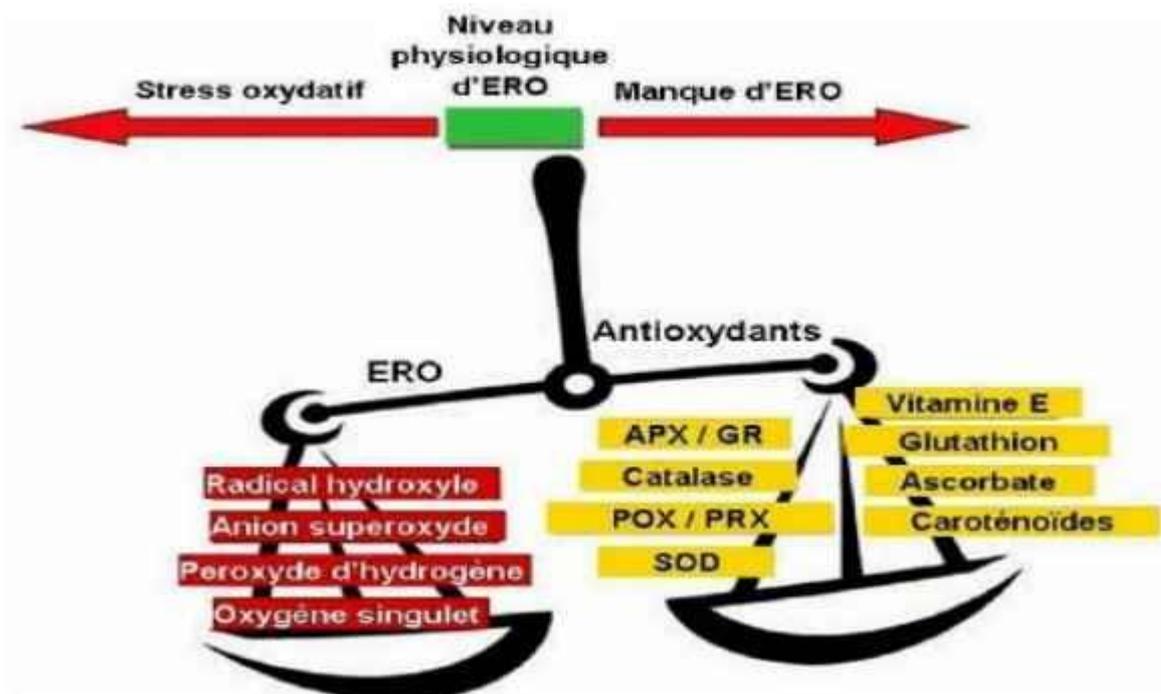
## Le stress oxydant

### 1. Définition :

Se définit comme l'incapacité de l'organisme de se défendre contre les espèces réactives de l'oxygène (ERO) en raison de la perturbation d'équilibre endogène entre ces derniers et les agents oxydants (AO).

Ce qui entraîne des dommages oxydatifs sur tous les composants cellulaires Graisses avec perturbation des membranes cellulaires, protéines avec altération des récepteurs et enzymes, Acides nucléiques avec risque de mutation et de cancer (La ReSergent, et al., 2000).

La notion de stress oxydant dans le système biologique a été initiée suite aux connaissances obtenues sur l'activation de l'oxygène moléculaire (O<sub>2</sub>) et sa potentielle toxicité (Yzydorczyk., 2011 ; Angelos et al., 2005).



**Figure 4:** Schématisation de la balance entre les espèces réactives à l'oxygène (ROS) et les antioxydants (Pourrut,2008).

## 2. Les radicaux libres (RL)

Les radicaux libres ( $R^\bullet$ ) sont des molécules ou des atomes ou une espèce chimique porteurs d'un ou plusieurs électrons non appariés sur leur orbitale la plus externe (Yzdzorczyk., 2011 ; Indoumady., 2013 ; Hala., 2008 ; Garait., 2006 ; Julie., 2010). Extrêmement instable, ce composé peut réagir avec les molécules les plus stables pour appairer son électron. Il peut soit arracher un électron (Se comportant comme un oxydant) soit en céder un (agissant alors comme un réducteur) (Blandine., 2006 ; Ait Yahia et al., 2014). Lorsque cet électron célibataire est situé sur un atome d'oxygène, on parle alors « d'espèces réactives de l'oxygène » (ERO) ou « reactive oxygen species » (ROS).

**Tableau 4** : Principale ROS dans le système biologique (Yzdzorczyk, 2011).

Espèce réactive à l'oxygène (ERO)	$O_2^-$ Anion Superoxyde
	$*H_2O$ Radical hydroperoxyl
	$*OH$ Hydroxyle
	$RO^*$ radical alkoxyde
	$ROO^*$ radical alkoperoxyde
	$ROOH^*$ radical hydroxyperoxyde
Espèce réactive au l'azote (ERN)	$*NO$ Monoxyde d'azote
	$*NO_2$ Dioxyde d'azote
	$*NO_3$ Nitrate

Les espèces réactive de l'oxygène (ERO) regroupent l'ensemble des dérivés radicalaire de l'oxygène tels le Superoxyde ( $O_2^*$ ), l'hydroxyle ( $OH^*$ ), l'oxyde-nitrique ( $NO^*$ ) et des espèces non radicalaires telles le peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ), l'oxygène singlet ( $^1O_2$ ) et le pérosynitrite, Il célibataire, ce sont des espèces active dérivant de l'oxygène ou de l'azote ou chlore (Poisson., 2013 ; Indoumady., 2013 ; Gasmi., 2018 ; Yzdzorczyk., 2011). Ne possèdent pas d'électrons.

**Tableau 5** : Espèce réactives de l'oxygène radicalaire et non radicalaire (Halliwell ,2006).

ERO (radicalaire)	Formule chimique
<i>Oxygène moléculaire</i>	$^3O_2$
<i>Dioxygène singulet</i>	$^1O_2$
<i>Anion super oxyde</i>	$^{\bullet}O_2$
<i>Radical hydroxyle</i>	$^{\bullet}OH$
<i>Radical hydro peroxyde</i>	$HO_2^{\bullet}$
<i>Radical peroxyde</i>	$ROO^{\bullet}$
<i>Radical alkoxyde</i>	$RO^{\bullet}$
<i>Radical oxyde nitrique</i>	$NO^{\bullet}$
<i>Peroxynitrite</i>	$ONOO^{\bullet}$

ERO (non radicalaires)	Formule chimique
<i>Hydro peroxyde</i>	<i>ROOH</i>
<i>Hypochlorite</i>	<i>CLOH</i>
<i>Ozone</i>	<i>O3</i>
<i>Peroxyde d'hydrogène</i>	<i>H2O2</i>

**3. Origine des radicaux libres :**

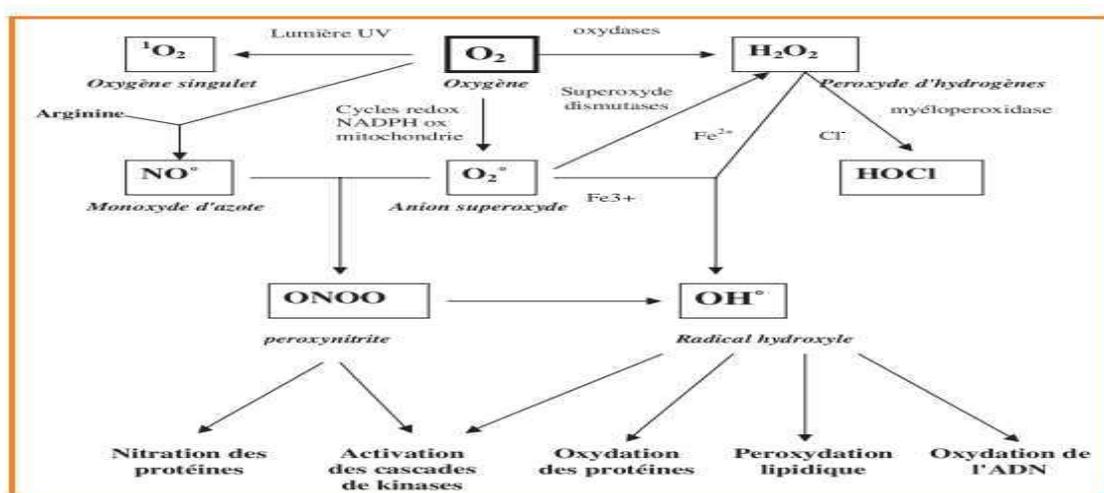
Il existe deux origines de radicaux libres ; endogène et exogène.

**3.1.Radicaux libres endogène :**

On peut citer dans les sources endogènes les enzymes de la chaîne respiratoire mitochondriale le cytochrome P450, la xanthine oxydase, la NO synthase les peroxysomes la NADPH oxydase. En outre, quelques métaux de transition tels que le fer et le cuivre peuvent générer des ER par la réaction de Fenton (**Boulaiche et al., 2020**).

**3.2.Radicaux libres exogène :**

Parmi eux, les facteurs environnementaux contribuent également à la formation de radicaux libres ou ROS, ou encore aux phénomènes de rayons X, de rayonnement ultraviolet, de rayons gamma et de réactions photochimiques. De plus, les champs électriques et les résidus de fumée de cigarette, d'alcool ou encore de certains médicaments sont considérés comme la source la plus importante de radicaux libres par oxydation de composés au niveau du cytochrome P450 (**Favier, 2003**).



**Figure 5:** Origine de différents radicaux libre et espèce réactive à l’oxygène (**Favier, 2003**).

## 4. Les principales cibles biologiques de ROS

### 4.1. Dommages oxydatifs des lipides

Les premières cibles des ROS sont les lipides, notamment ceux présents dans les membranes cellulaires et subcellulaires. Les membranes riches en acides gras polyinsaturés (AGPI) comme les acides linoléiques ou arachidonique. Sont très sensibles à l'oxydation en raison de leur degré élevé d'insaturation (**Hulbertl, 2005 ; Pamplona et al, 2000**).

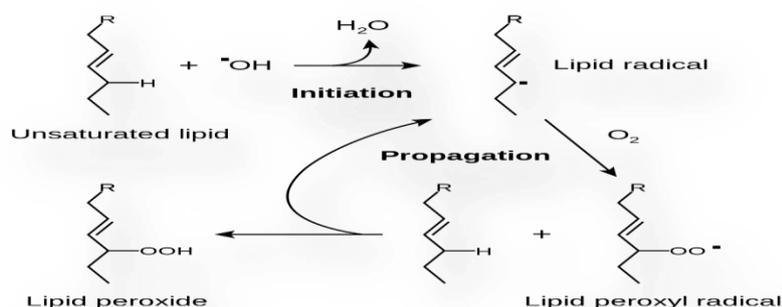
L'oxydation des lipides génère des peroxydes lipidiques qui modifient la fluidité et la perméabilité de la membrane (**Hong et al, 2004**).

La peroxydation lipidique qui se produit en 3 étapes (Fig. 6) : initiation, propagation et terminaison.

Initiation, propagation et terminaison. L'étape d'initiation correspond à l'attaque d'un atome d'hydrogène d'un acide gras, par un ROS, aboutissant à la formation d'un radical lipidique.

La seconde étape est une propagation du phénomène de lipoperoxydation, par une réaction entre le radical lipidique et l'oxygène, formant un radical peroxy lipidique très réactif avec les lipides membranaires adjacents.

La phase terminale de la lipoperoxydation consiste en la formation de composés stables à partir de deux radicaux lipidiques. Cette phase reste cependant tardive du fait que la probabilité de rencontre entre deux radicaux lipidiques est plus faible que la probabilité de rencontre entre un radical lipidique et un ROS (**Gismondi, 2012**).



**Figure 6:** Différents radicaux libre oxygène et espèces réactives de l'oxygène impliqués en biologie (**Gismondi, 2012**).

### *Conséquences*

- Une atteinte de l'intégrité des structures membranaires.
- Dysfonctionnements cellulaires.
- Modification de la structure des lipoprotéines.
- Amplification des dommages cellulaires (**Bensakhria, 2018**).

### **4.2. Dommages oxydatifs des protéines**

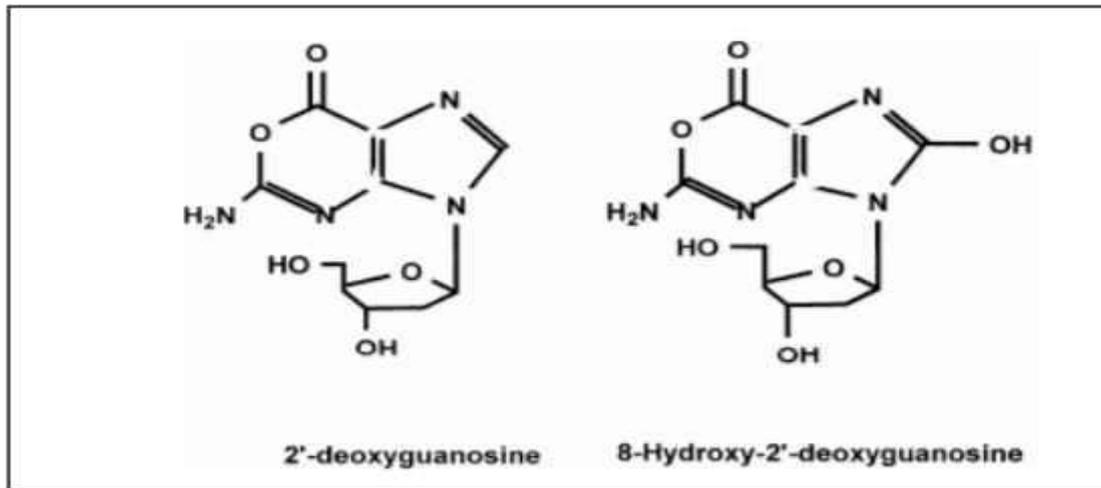
De façon comparable à l'oxydation des lipides, les protéines sont aussi susceptibles d'être oxydées par les ROS. Les modifications des structures primaire, secondaire et tertiaire des protéines par les EOA sont à la base de la formation de dérivés protéiques carbonylés via plusieurs mécanismes incluant la fragmentation et l'oxydation des acides aminés (**Aurousseau, 2004 ; Baudin, 2006**). Les acides aminés les plus réactifs sont l'histidine, la proline, le tryptophane, la cystéine et la tyrosine. La plupart des dommages sont irréparables et peuvent entraîner des modifications fonctionnelles importantes (**Haleng et al., 2007**).

### *Conséquences*

- Des inhibitions enzymatiques.
- Perte de spécificité ligand-récepteur.
- Dénaturation des épitopes antigéniques.
- Perturbations métaboliques.
- États pro-inflammatoires.
- Échappement à la dégradation et accumulation tissulaire (**Bensakhria, 2018**).

### **4.3. Dommages oxydatifs de l'AND**

Les ROS peuvent réagir avec la base de guanine (G) de l'ADN, pour la transformer en 8-hydroxy-2'déoxyguanosine (8-OH2DG) pouvant conduire à des altérations du message génétique impliquées dans le déclenchement du cancer et le vieillissement (**Haleng et al., 2007 ; Pincemail et al., 2009**).



**Figure7** : Structure du 8-hydroxy-2' déoxyguanosine (Abu-Qare et Abou-Donia, 2000).

### *Conséquences*

- Altération de la fonction mitochondriale.
- Formation d'espèces mutagène.
- Activation des systèmes de réparation (Bensakhria, 2018).

## 5. ANTIOXYDANTS

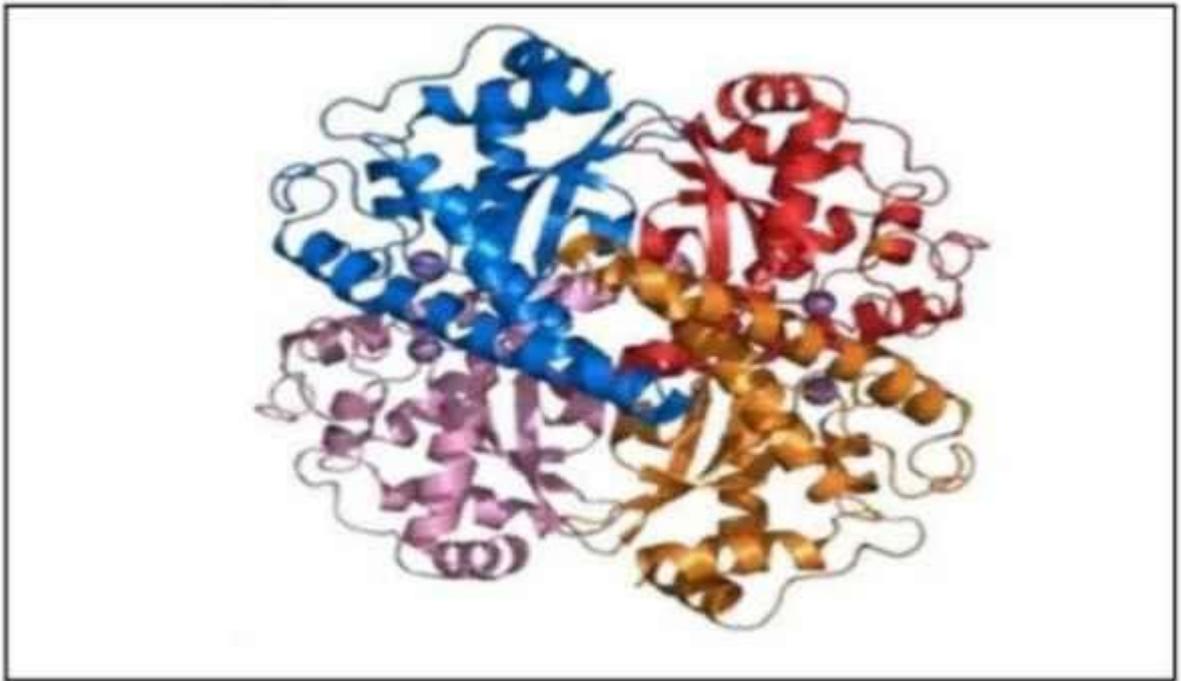
### 5.1. SYSTEME ANTIOXYDANT ENZYMATIQUE

Les principales enzymes anti oxydant sont : superoxyde dismutase (SOD), Glutathion peroxydase (GPx) et le catalase (Matés et al., 1999). Elles sont élaborées par notre organisme avec l'aide des certains minéraux (comme le zinc et sélénium). Elles sont présentes en permanence dans l'organisme (Mika et al., 2004).

#### ✓ **Superoxyde dismutase SOD :**

Le superoxyde dismutase SOD est un rôle important dans la prise en charge de l'anion superoxyde  $O_2^-$ , elle considéré une première ligne de défense efficace pour empêcher l'accumulation de l'anion superoxyde.

Chez l'homme, il y a 3 isoformes des SOD à cofacteurs métallique (Cu-SOD, Zn-SOD, Mn-SOD) et localisés dans le cytoplasme et la mitochondrie (Landis et Tower, 2005).



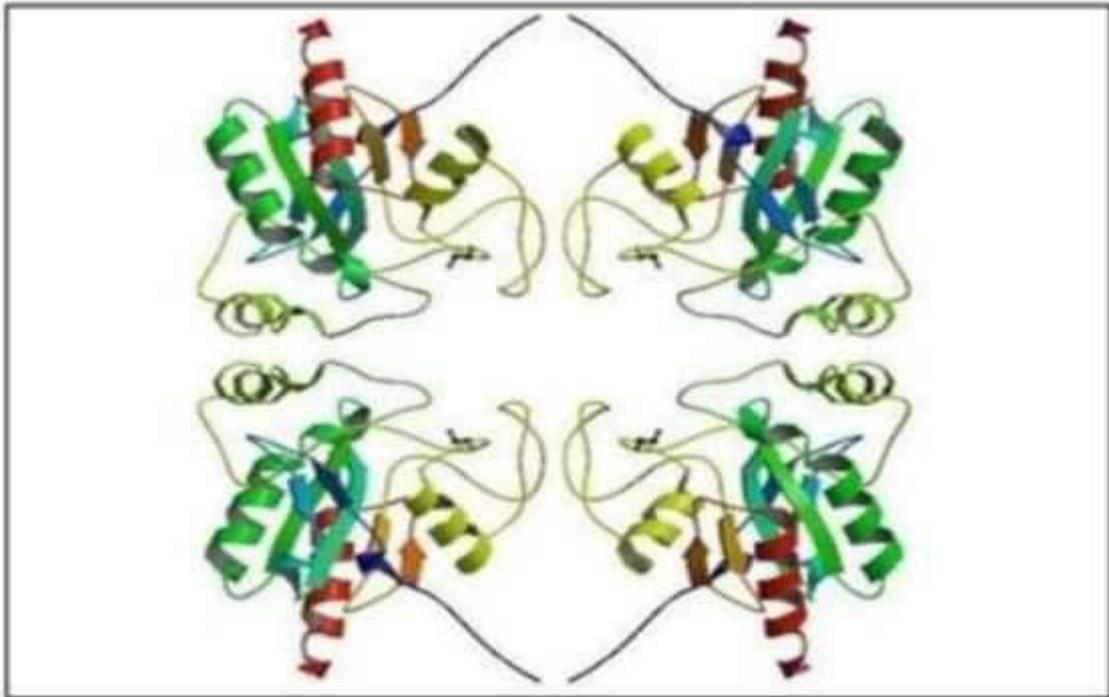
**Figure 8** : Structure tridimensionnelle du superoxyde dismutase (Belkhiri, 2010)

✓ **Glutathion Peroxydase GPx:**

La GPx est une sélénoprotéine (cinq isoformes) qui réduit les peroxydes aux dépens de son substrat spécifique, le glutathion réduit (GSH). De rôle principal l'élimination des peroxydes lipidiques résultant de l'action du stress oxydant sur les acides gras polyinsaturés. ne peut être utilisée la GPx comme marqueur d'une intoxication en sélénium. Cependant, sa synthèse étant rénale et hépatique, d'autres facteurs tels que l'insuffisance rénale ou la cytolysse hépatique peuvent modifier sa concentration (Haleng *et al.*, 2007).

C'est le cofacteur de sélénium, et localisé dans le cytosol et la matrice mitochondriale. Elle a pour activité la dégradation des peroxydes organiques (ROOH) et du peroxyde d'hydrogène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) (Valko *et al.*, 2006).



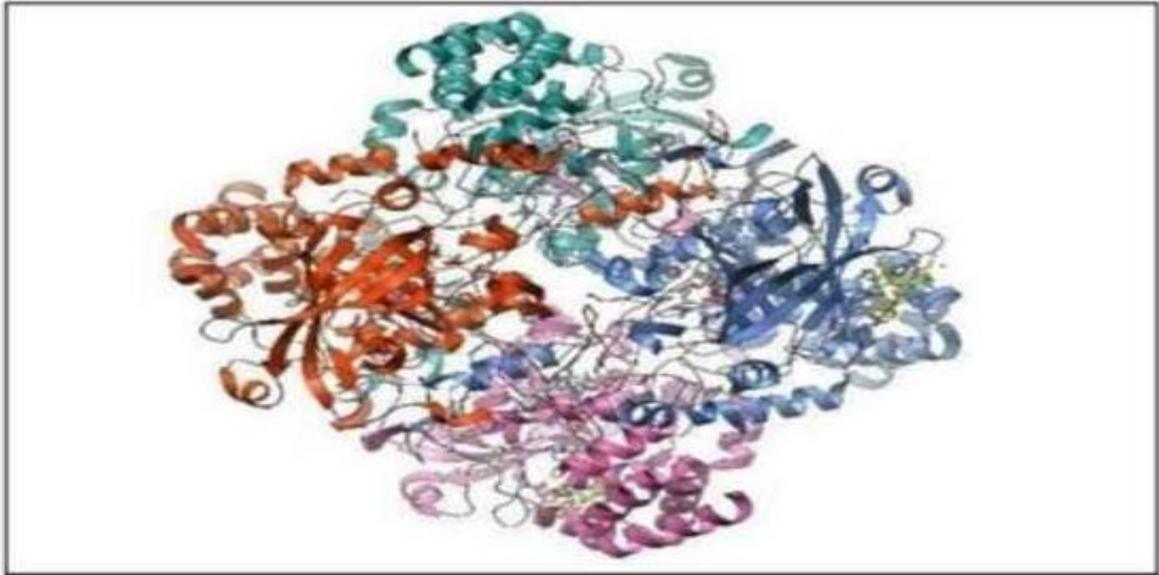


**Figure 9 :** Structure tridimensionnelle du glutathion peroxydase (Belkhiri, 2010).

✓ **Catalase :**

La CAT est un enzyme localisé dans les peroxysomes, lysosomes et les mitochondries, qui vivent en aérobie présent en forte concentration dans le foie et l’groupe rouge. Il neutralise le peroxyde d’hydrogène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) en eau et oxygène moléculaire, La catalase et la GPx ayant des niveaux faibles dans le cerveau par rapport au niveau de SOD, c’est pourquoi un effort oxydant créé par un taux élevé de métabolisme peut favoriser les maladies neurodégénératives (Casetta et al, 2005).





**Figure10** : Structure tridimensionnelle de la catalase (Belkhiri, 2010).

✓ **Peroxyredoxines :**

Les peroxyredoxines (Prx), ou thioredoxine peroxydase (Trx), ont été découvertes récemment et font l'objet de nombreux travaux concernant leurs fonctions antioxydants.

Elles sont au nombre de 6 chez les mammifères localisées dans le cytosol, les mitochondries, les peroxysomes, associées au noyau et aux membranes. Ces Protéines exercent leur rôle antioxydant dans la cellule à travers une activité peroxydase, où  $H_2O_2$ , le peroxy-nitrite et de nombreux hydroperoxydes sont les substrats. Malgré leur plus faible efficacité catalytique par rapport à la GPx et la CAT, ces protéines peuvent jouer un rôle majeur dans l'élimination des hydroperoxydes du fait de leur quantité importante (0,1 à 0,8 % de protéines solubles cellulaires) et de leur large distribution dans la cellule. De plus, Les Prx jouent un rôle significatif lors du développement du poumon et en réponse à un Stress oxydant pulmonaire (Servais, 2004).

✓ **Le malondialdéhyde (MDA) :**

Le malondialdéhyde se trouve dans les tissus humains et animaux en tant que produit final de la peroxydation lipidique. C'est également un produit secondaire de la biosynthèse des prostaglandines et des thromboxanes. Le malondialdéhyde est présent dans les plaquettes

sanguines et dans le sérum (CIRC, 1985). Il peut aussi apparaître lors de l'interaction du radical hydroxyle avec la vitamine C ou avec le désoxyglucose.

## 5.2. SYSTEME ANTIOXYDANT NON ENZYMATIQUE

### ✓ Glutathion (GSH)

C'est un tripeptide formé par la condensation de 3acide aminé (L- $\gamma$ -glutamyl-L-cysteinyl-L-glycine) synthétisé par deux enzymes qui sont la  $\gamma$ -glutamyl cysteine synthétase ( $\gamma$ -GCS) et la glutathion synthétase (Ballatori, 1991). Le GSH est considéré comme la molécule nonprotéique possédant un groupement thiol, la plus répandue dans la cellule. il est retrouvé en grande majorité dans les organes fréquemment exposés aux toxines (reins, foie, poumons et intestins) (Gate, 1999).

### ✓ Vitamine A ( $\beta$ -carotène)

Le  $\beta$ -carotène est apporté par l'alimentation. Il est doué de plusieurs capacités : il est précurseur de la vitamine A, il capte l'oxygène singulet sous faible pression d'oxygène et, avec les autres caroténoïdes, il a le pouvoir de terminer les réactions en chaîne de lipoperoxydation. Le  $\beta$ -carotène agit comme un antioxydant, liposoluble, complétant efficacement le rôle de la vitamine E (Tessier et al, 1995).

### ✓ Vitamine C (acide ascorbique)

Peut capter directement l'O<sub>2</sub>•<sup>-</sup> et l'OH•. il possède aussi des propriétés prooxydantes. Exemple de réactions antioxydants en chaîne mettant en jeu les vitamines E et A ces deux vitamines nous pouvons ajouter de nombreux autres antioxydants non enzymatiques tel que  $\beta$ -carotène, urate, glucose, bilirubine, taurine, albumine...) il fragile équilibre entre production et élimination des ROS est perturbé, le Sur plus de ROS va oxyder des biomolécules comme les protéines, les lipides et l'ADN, ce qui peut avoir un impact important sur le fonctionnement cellulaire (Servais, 2004).

### ✓ La vitamine E :

Est le principal antioxydant liposoluble chez l'homme, les formes prédominantes sont l' $\alpha$ -tocophérol (Goudable et Favier, 1997 ;Chiali, 2014 ;Bensakhria, 2018). C'est la forme la plus active chez l'être humain, dû à son activité antioxydant puissante elle a considéré comme l'antioxydant membranaire majeur employé par les cellules Son rôle antioxydant général est la protection contre la peroxydation comme donner d'hydrogène.

Nous avons vu lipidique plus haut que la vitamine C et l'antioxydant l'hydrosoluble le plus important, des' études récentes à montres que ce dernier joue un rôle crucial dans la réduction de vitamine E depuis sa forme oxydé alfa tocopherols radicalaire (**Kojo,2004**).

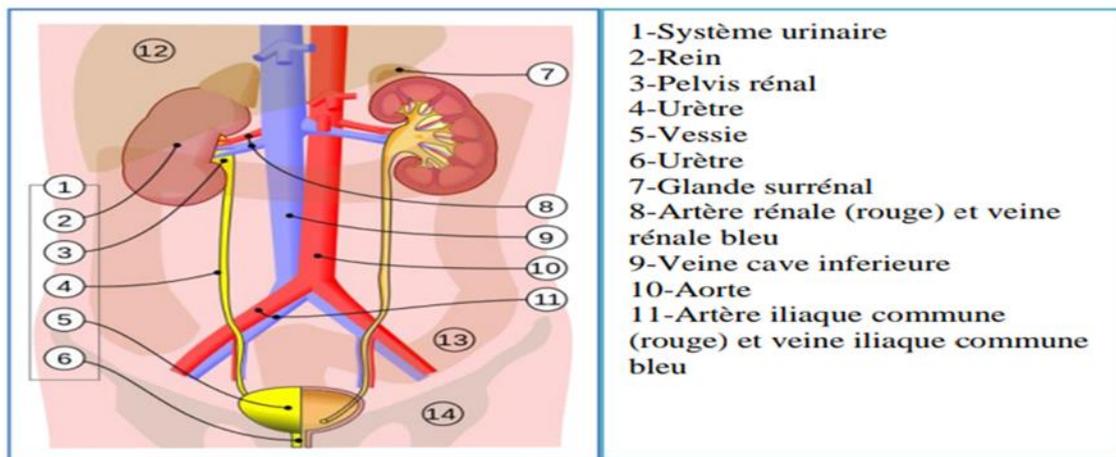
# **Chapitre III : Les rien et Néphrotoxicité**

## 1. Généralité sur le système rénal :

Le rein est un organe vital, tout comme le cœur et les poumons. Il est souvent l'organe cible chez les animaux d'expérience (**Rhiouani et al., 2008**), le rein est un organe important dans le cheminement des substances toxiques. Sa fonction majeure consiste à filtrer le sang, en dégageant toute substance nocive et en conservant les molécules essentielles (**Reichl, 2004**).

Les reins sont des machines à épurer très sophistiquées capables de filtrer jusqu'à 170 litres de sang par jour. En filtrant le sang, ils produisent l'urine.

Outre la filtration du sang et la production d'urine, les reins remplissent également d'autres fonctions physiologiques importantes comme le maintien de la teneur en eau et en sel du corps à un niveau d'équilibre (**Brenner and Rector 2008**).



**Figure 11** : Anatomie générale du système urinaire (**Prudhomme et al. 2010**).

## 2. Anatomie physiologique du rein :

### 2.1.Aspect macroscopique

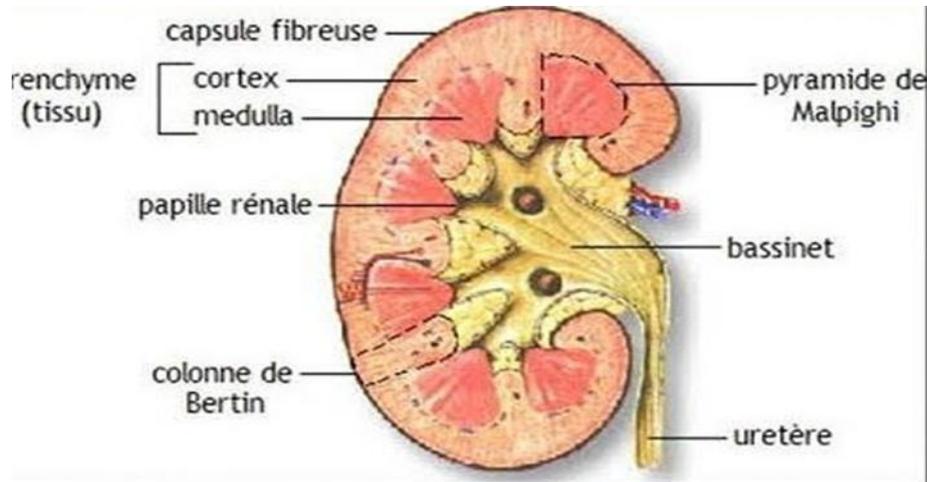
A la première vue on distingue deux zones :

- Une zone périphérique, foncée, granuleuse, c'est la zone corticale ou cortex du rein, qui se prolonge en direction du hile par des travées convergentes : les colonnes de

Bertin (**Lüllmann et al., 1998**).

- Une zone centrale, claire, striée longitudinalement, occupe les espaces compris entre les colonnes de Bertin : c'est la zone médullaire, cette zone possède 8 à 12 pyramides striées appelées pyramides de Malpighi, dont le nombre varie entre espèces. La base de ces pyramides est recouverte par le cortex, alors que le sommet de chaque pyramide se projette vers le centre

du rein donnant le calice mineur. Chaque calice mineur collecte l'urine d'une pyramide, et converge pour former les calices majeurs qui forment à leur tour le bassinnet qui se jettent dans l'uretère (Lüllmann et al., 1998).



**Figure 12** : Vue macroscopique de rein (Lüllmann et al., 2009)

## 2.2. Aspect microscopique :

Le parenchyme rénal est essentiellement constitué par un très grand nombre d'unités anatomiques appelées néphrons. Le néphron comporte deux parties physiologiquement et anatomiquement distinctes : un glomérule et un tubule (Pellet, 1977).

- **Le glomérule** : formé d'un réseau capillaire entouré d'une structure appelée capsule Glomérulaire (de Bowman), qui sert de filtre. Les glomérules sont principalement localisés dans la corticale (Colombat et al., 2008).

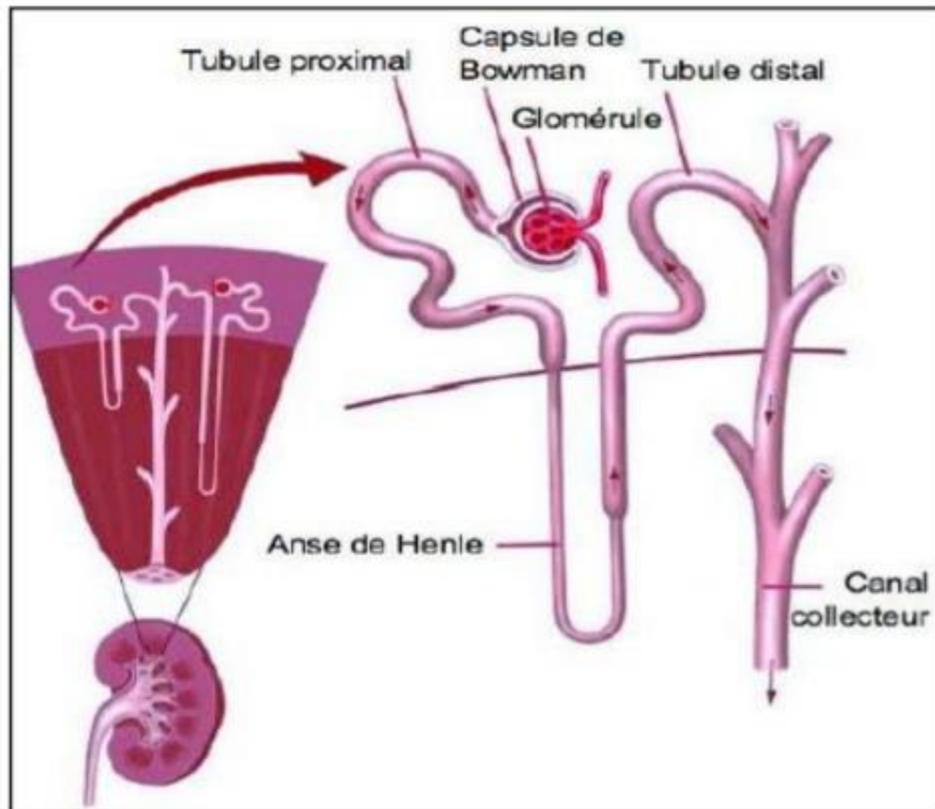
- **Le tubule** : subdivisé en plusieurs segments fonctionnels :

- Tubule contourné proximal** : situé après la capsule de Bowman et avant l'anse de Henlé, il participe à la réabsorption de certaines substances.

- L'anse de Henlé** : c'est la section du néphron située entre le tubule proximal et le tubule distal. Elle est composée de l'anse grêle descendante, de l'anse grêle ascendante et de la branche large ascendante.

-**Tubule contourné distal** : sa partie contournée est en contact avec l'artériole afférente de son néphron, formant l'appareil juxta glomérulaire.

-**Tubule collecteur** : c'est la portion terminale qui reçoit l'urine provenant de nombreux néphrons (Blanchard et al., 2009).



**Figure13** : Segmentation anatomique et fonctionnelle du néphron (Klein, 2009).

### 3. Unité structurale du rein ; le néphron :

#### 3.1. Physiologie de néphron

##### 3.1.1. Filtration glomérulaire et débit sanguin rénal :

Le débit de filtration glomérulaire (DFG) représente la capacité des reins à épurer le sang des déchets issus du métabolisme ou de l'alimentation. Il dépend de la perméabilité de la barrière de filtration glomérulaire (cellules endothéliales, membrane basale glomérulaire et diaphragme de fente podocytaire) et de la différence entre les pressions hydrostatiques et oncotiques dans le capillaire glomérulaire et dans la chambre urinaire (Groggel GC et al, 1988).

Le (DFG) réalise un transfert par ultrafiltration d'une grande quantité de liquide plasmatique dépourvue de protéine de haut poids moléculaire depuis le compartiment capillaire des glomérules vers leur espace urinaire. L'ultra filtrat obtenu constitue l'urine primitive (**laouamriokba, 2022**).

### **3.1.2. Réabsorption :**

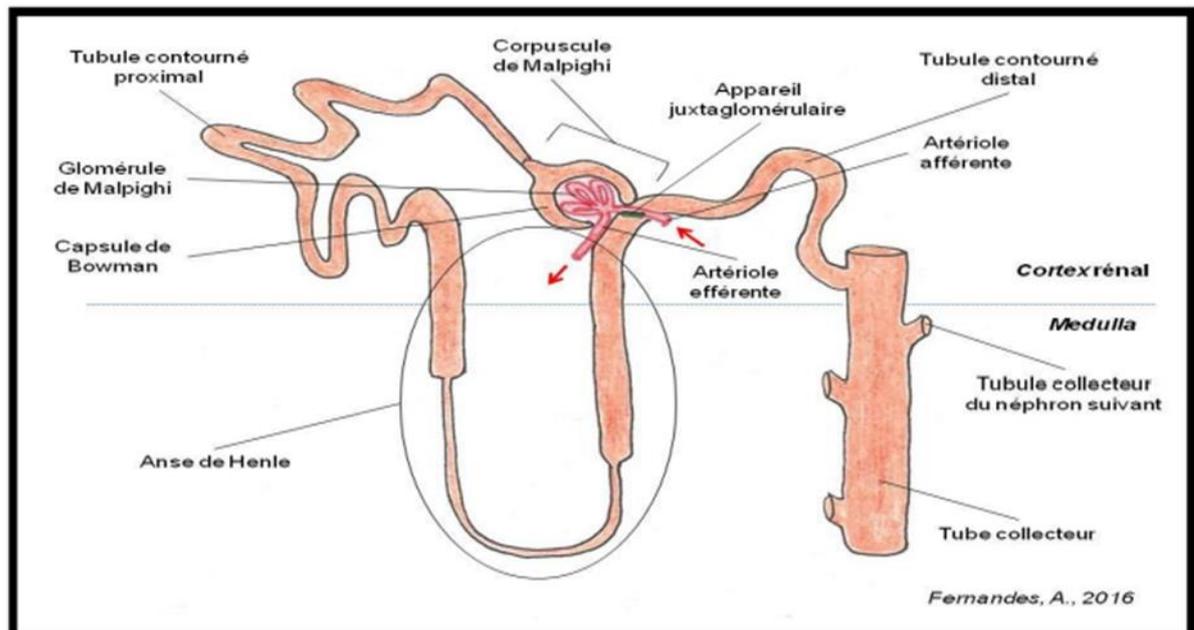
La réabsorption tubulaire est le processus consistant à fait passer certaines substances du filtrat vers le sang, de manière sélective, cette réabsorption a lieu dans les tubules rénaux et dans les tubules rénaux collecteurs (**Marieb, 2005**), elle est un phénomène actif de molécules organiques comme le glucose, acides aminés vitamines ou électrolytes (Na<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, K<sup>+</sup>) et le passage se fait par des transporteurs de véhicules autonomes (**Bousquet Melou, 2009**). Tout ce qui n'est pas réabsorbé forme l'urine (**Marieb, 2005**).

### **3.1.3. Sécrétion :**

Le processus de sécrétion tubulaire est un mécanisme de transport actif, qui utilise des transporteurs spécifiques, des capillaires péric tubulaires vers la lumière du tubule rénal (**Anabela Fernandes, 2016**).

La sécrétion tubulaire laisse passer certaines substances du sang, de manière sélective, dans le filtrat, à l'instar de la réabsorption tubulaire, elle se déroule sur toute la longueur des tubules rénaux et des tubules rénaux collecteurs (**Marieb, 2005**).

Le volume de sang traité par les reins chaque jour est énorme, sur les quelque 1200 ml de sang qui traversent les glomérules chaque minute, on compte environ 650 ml de plasma, dont le cinquième (de 120 à 125 ml) passe à travers le filtre glomérulaire. Cela équivaut à filtrer le volume plasmatique entier d'un individu plus de 60 fois par jour (**Marieb, 2005**).



**Figure 14** : : Structure de néphron (Anabela Fernandes, 2016).

#### 4. Fonction rénale :

Fonction principale

- Maintien du volume et de la composition ionique des liquides de l'organisme (homéostasie).
- Excrétion des déchets du métabolisme (urée, créatinine, acide urique oxalate).
- Détoxification et élimination des toxines, médicaments et de leurs métabolites.
- Régulation endocrine des volumes extra cellulaires et de la pression artérielle (système rénine angiotensine ; prostaglandines rénales ; système kinine-kallikréine).
- Contrôle endocrine de la masse des globules rouges (érythropoïétine).
- Contrôle endocrine du métabolisme minéral (calcitriol).
- Inter conversion métabolique (néoglucogénèse, métabolisme lipidique).

(A. Manunta, 2015).

### **5. Néphrotoxicité :**

La néphrotoxicité peut être définie de façon très large comme l'ensemble des altérations fonctionnelles ou structurelles rénales, induites directement ou indirectement par des agents chimiques ou leurs métabolites. L'insuffisance rénale aiguë est généralement suite à une agression massive et se caractérise par une perte de fonction rénale rapidement progressive. Lorsqu'on élimine le produit néphrotoxique ou le facteur causal déclenchant, on observe une récupération graduelle de la fonction rénale, parallèlement à une diminution de la créatininémie et une restauration du pouvoir de concentration du rein. L'observation de cas de ce type provoqués par l'exposition à des doses élevées de substances xénobiotiques a permis d'identifier des facteurs toxiques susceptibles également de contribuer à des formes plus chroniques de maladies rénales progressives (**Naouaoui, 2019 ; Hemstreet, 2002**).

L'insuffisance rénale aiguë peut être due à un certain nombre de causes pré rénales qui ont pour point commun une ischémie du rein par diminution prolongée de la perfusion rénale.

L'insuffisance cardiaque et l'obstruction de l'artère rénale en sont deux exemples. Une nécrose tubulaire peut être causée par des néphrotoxiques. Les herbicides et les pesticides ont fait l'objet de nombreuses études. Des insecticides initialement classés comme neurotoxiques, ont récemment été mis en cause dans des cas de nécrose tubulaire (**Hemstreet, 2002**).

Tableau 6 : principaux agents néphrotoxiques (Atoussi et al. 2017).

Agent néphrotoxique	Exemple	Utilisation	Conséquence	Complication	Référence
<b>Médicaments</b>	Lénalidomide	Immunomodulateur avec des propriétés anti-angiogéniques et antitumorales	Clairance de la créatinine inférieure à 50 ml/min	Insuffisance rénale aiguë Néphrite interstitielle aiguë Nécrose tubulaire aiguë	(El-Fekih et al., 2016)
	Aciclovir	Antiviraux	Accumulation dans les reins 100 fois que dans les autres tissus	Nécrose tubulaire aiguë Insuffisance rénale Précipitation de cristaux	(Svetlana et al., 2010)
	Lithium	Traitement du trouble bipolaire	Kystes Diminution du débit de filtration glomérulaire	Insuffisance rénale chronique	(Servais, 2019)
<b>Produits de contraste</b>	Produits de contraste à base de gadolinium	Agents de contraste utilisés pour rehausser les examens en IRM	Hyperosmolarité	Insuffisance rénale	(Nicolas et al., 2018)

# **Partie II : Partie Pratique**

# **Chapitre I : Matériel et Méthodes**

## 1. Matériel et Méthodes

Notre travail a été réalisé au niveau du laboratoire de toxicologie département de biologie appliquée de la faculté sciences exacte et sciences de la nature et de la vie université de Tébessa.

### 1.1. Matériel Biologique :

Dans notre étude, nous avons utilisé 24 rats males de la race *Wistar*, âgés de 03 mois, leurs poids corporels compris entre 200-240 g, leurs température 20°C et photopériode naturelle.



**Figure 15 :** Rat male de la race Wistar

#### 1.1.1. Entretien des animaux :

Les rats males ont été soumis à une période d'adaptation de 15 jours, et à une température ambiante de 20°C.

Les rats males sont élevés dans des cages polyéthylène et ont été répartis en quatre (04) Lots de six (06) rats males chacun.



**Figure 16 :** Rats male de la race Wistar dans des cages de polyéthylène

## 1.2. Matériel Biochimique

### 1.2.1. Présentation de la plante *Ocimum basilicum*

Description *d'Ocimum basilicum* (Appareil végétatif) Le basilic est une plante herbacée pouvant atteindre 30 à 60 cm de hauteur, son odeur et sa saveur sont fortement aromatiques. Sa culture exige un climat chaud et ensoleillé, un sol irrigable, riche en matières organiques (Khoualdi et Boughrara, 2017).

**Les tiges** : anguleuses et ramifiées portent des feuilles opposées de forme ovale à oblongue et couleur généralement verte à l'aspect brillant.

**Les feuilles** : sont nombreuses, opposées pétiolées de forme ovale, lancéolée et ailées. Elles sont longues de 2 à 5 cm, entières ou dentées et ciliées sur les bords, de couleur verte pale à verte foncée (Khoualdi & Boughrara, 2017).

- Classification *d'Ocimum basilicum*
- Division : Magnoliophta
- Classe : Magnoliopsida
- Ordre : Lamiales
- Famille : Lamiaceae
- Genre : *Ocimum*
- Espèce : *Ocimum basilicum* (Chenni, 2016).

### 1.2.2. Zone de récolte de la plante :

Les échantillons de la plante ont été prélevés à partir d'un site de la région de Constantine plus précisément dans la région de Hamma bouziane.

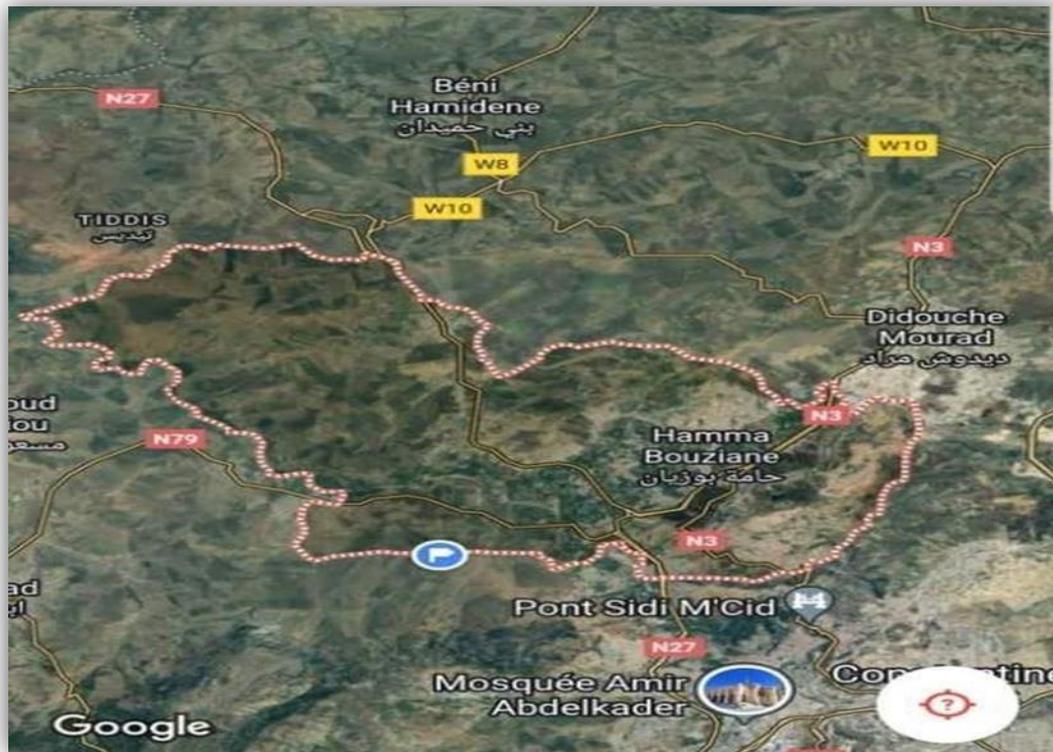


Figure 17 : Zone de récolte de la plante (*Ocimum basilicum*).

### 1.2.3. Séchage :

Séchage des plantes La matière végétale (Feuilles et fleurs) a été séchée à l'air libre sur des papiers et dans un endroit à l'abri de la lumière et l'humidité, pendant une semaine à 15 jours jusqu'à ce qu'il soit complètement sec.

### 1.2.4. Préparation de l'extrait aqueux

Vous pesez 100grammes feuilles de basilic, vous les broyez soit manuellement avec un mortier soit avec un broyeur électrique, puis vous ajoutez 1l d'eau distillé et vous le mettez sur un agitateur magnétique pendant à 35°C, après 24h l'extrait est filtré avec un papier filtre wattman, l'extrait filtré est évaporé en utilisant un rotavap réglé à 45°C. L'extrait brut obtenu sera utilisé pour faire une solution mère qui sera administré aux rats **Ait Salem, L. (2016)**.

### 1.2.5. Pesticide l'Acétamipride

Est un nouvel insecticide appartenant à la famille des néonicotinoïde, de formule chimique  $C_{10}H_{11}ClN_4$  (Mikiko, 2012).

Cet insecticide est largement utilisé, tant en agriculture niveau domestique contre de nombreux variété d'insectes piqueur, suceur (thrips, mouche blanche, citadelles) (Sheets, 2012 ; Testead, 2014).

## 2. Méthode

### 2.1. Lotissement et traitement

Les rats ont été traités par voie orale pendant 30 jours en fonction de leur poids corporel, avec les doses suivantes :

- ❖ Lot n°01 : contient 06rats témoins, reçoit d'eau distillée par voie orale chaque jour pendant 30jours.
- ❖ Lot n°02 : Contient 06 rats traités, reçoit le pesticides *Acétamipride* avec ladose115 mg/kg gavage à 14h.
- ❖ Lot n°03 : contient 06 rats traités, reçoit l'extrait aqueux d'*Ocimum basilicum* avec la dose 400mg/kg gavage à 10h.
- ❖ Lot n°04 : contient 06 rats traités, reçoit l'extrait aqueux d'*Ocimum basilicum* avec la dose 400mg/kg gavage à 10h et le pesticides *Acétamipride* avec la dose 115mg/kg gavage à14h.



**Figure 18** : Méthode de traitement par voie orale.

## 2.2. Sacrifice et prélèvement d'organes

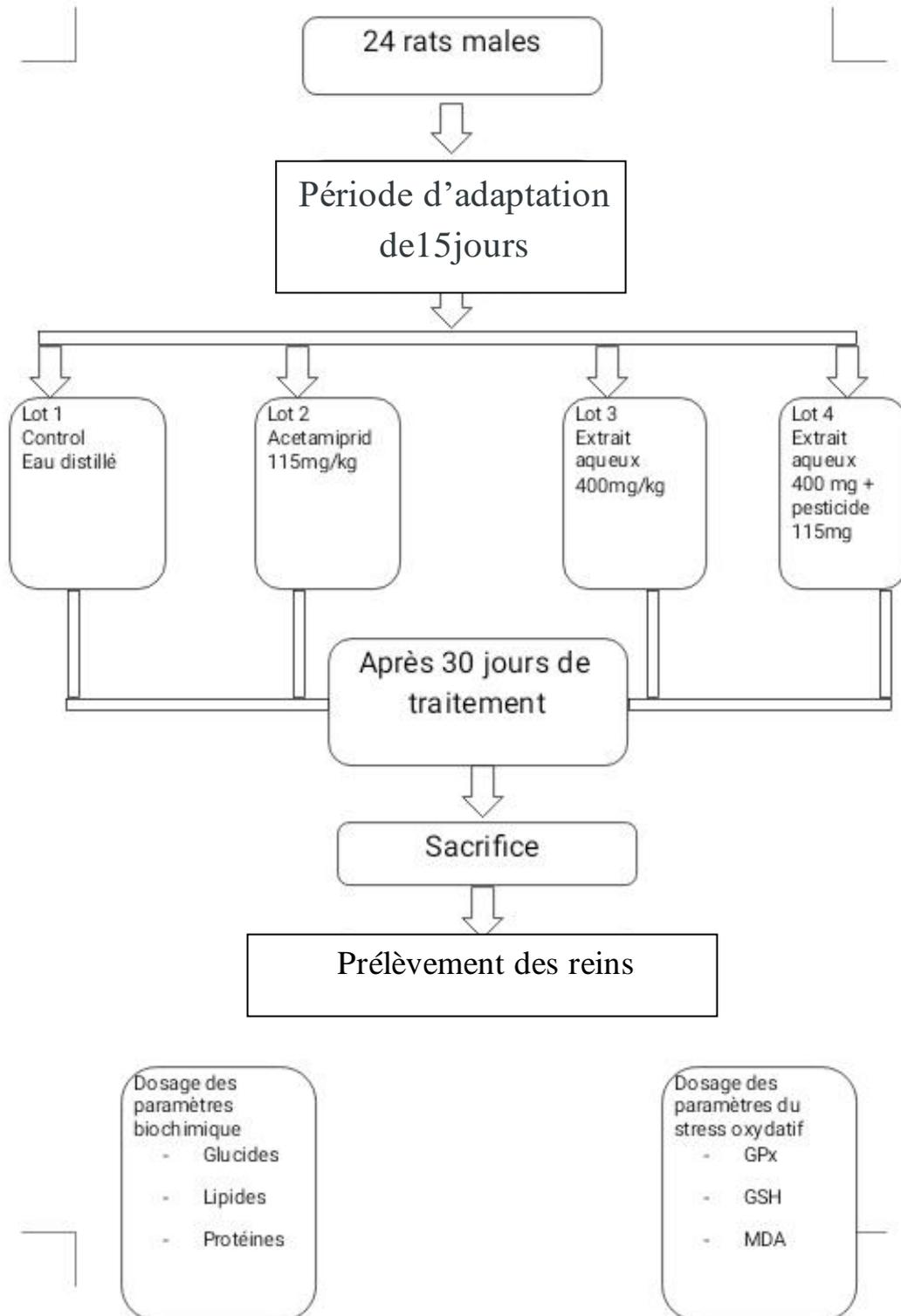
Après 30 jours de traitement les rats de 4 lots ont été sacrifiés, les reins ont été rapidement prélevés après la dissection et rincés dans une solution de chlorure de sodium (NaCl) à 0,9% puis pesés et conservés à température (-20°C), pour les dosages des différents paramètres.



**Figure 19** : Le sacrifice de rat



**Figure 20** : Prélèvement des reins.

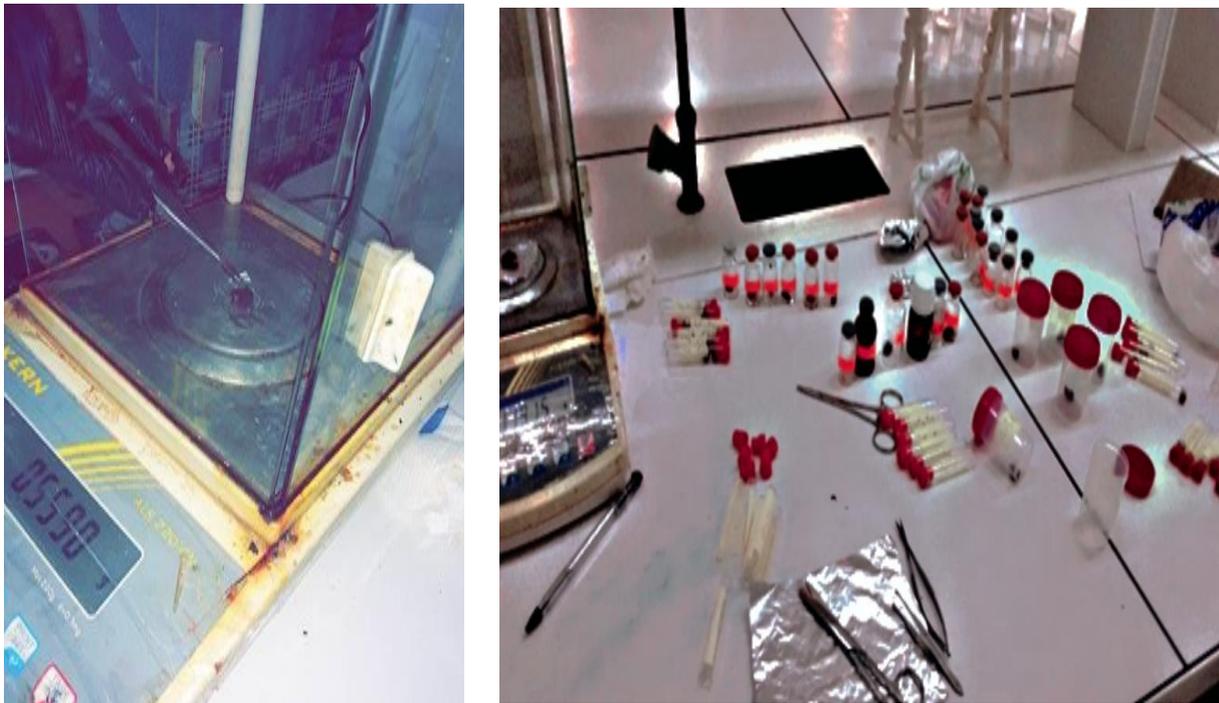


### 3. Méthodes de dosages des paramètres biochimiques

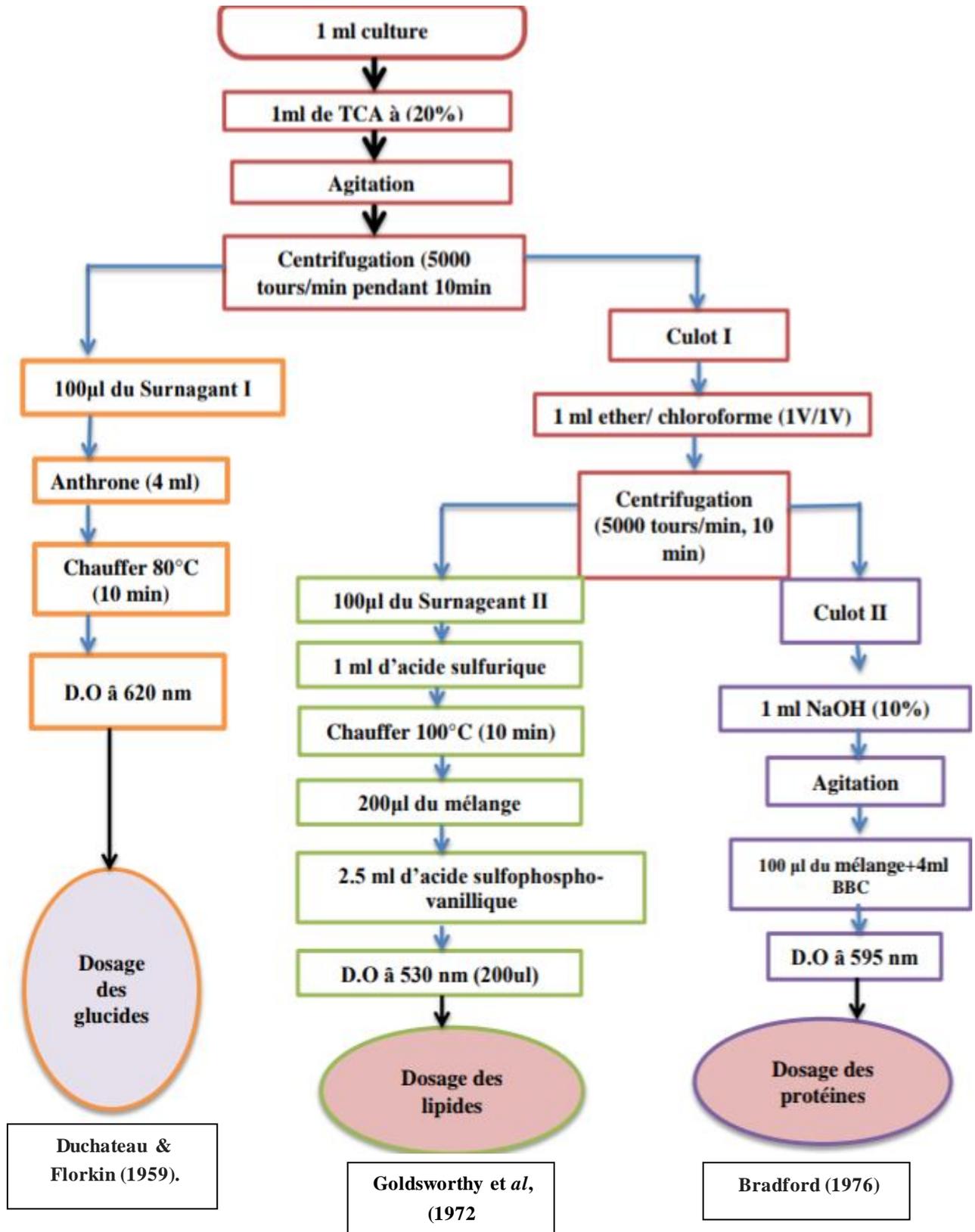
Pour La première partie pour dosages des paramètres biochimique (protéine, glucides, lipides) nous avons pris 1g du rien de chaque lot a l'aide de balance

#### 3.1.Préparation d'homogénat TCA

Les échantillons témoins et traité ont été broyés à l'aide d'un broyeur magnétique dans l'acide trichloracétique (TCA) à 10. Après une première centrifugation (9000 tours/min, pendant 15min), le surnageant 1 obtenu est utilisé pour le dosage des glucides. Au culot I, on ajoute 1 ml de mélange éther/chloroforme (IV/IV) et /le culot 2, le surnageant 2 sera utilisé pour le dosage des lipides, et le culot II, dissout dans la NaOH (0,1 N), servira au dosage des protéines.



**Figure 21** : Préparation de dosage des paramètres biochimiques



**Figure 22 :** Méthode d'extraction et dosage des principaux constituants biochimique

## 4. Méthodes de dosage

### 4.1. Dosage des lipides totaux

Les lipides totaux ont été déterminés selon la méthode de **Goldsworthy et al, (1972)**.

Utilisant le réactif sulfo-phospho-vanillinique et une solution mère de lipides (2,5mg/ml)

Comme standard.

- + Additionné 1 ml d'acide sulfurique (98%), après agitation, les tubes sont chauffés un bain-marie (100°C pendant 10 min) ; de chaque tube 200 µl sont ensuite prélevés et il est ajouté 2,5 ml de réactif ;
- + Les absorbances ont été lues après 30 min d'obscurité à une longueur d'onde de 530 nm.

### 4.2. Dosage des glucides totaux

Le dosage de Glucide a été réalisé selon la méthode de **Duchateau & Florkin (1959)**.

- + Additionner à une fraction aliquote 100ul du surnageant contenant dans les tubes de différent échantillon
- + Ajouter 4ml anthrone
- + Chauffé le mélange dans bain marie à 80°C pendant 10 min une coloration verte se développe dont l'intensité est proportionnelle à la quantité présente dans l'échantillon
- + Lecture de l'absorbance est faite à une longueur d'onde de 260nm.

### 4.3. Dosage de protéines totales

La teneur en protéines totales a été quantifiée selon la méthode de **Bradford (1976)** qui utilise le bleu brillant de Coomassie (BBC) et l'albumine de sérum de bœuf (BSA) comme standard.

Dosage de protéine :

- + Trouver le culot 2 dans le tube de différents échantillons.
- + Ajouter 1ml NaOH.
- + Agitation.
- + Additionner à une fraction aliquote de 100ul
- + Ajouter 4 ml de bleu brillant de coomassie BBC.
- + Lecture de l'absorbance a spectrophotomètres fait à une longueur d'onde 595 nm.

## 5. Paramètres du stress oxydative

### 5.1. Préparation de l'homogénat :

0.5 Gramme de rein de rats des différents groupes étudiés, a été utilisé.

Après broyage et homogénéisation des tissus dans le tampon phosphate (TBS), on a procédé à une centrifugation de la suspension cellulaire (9000 tours/min, 15 min), puis le surnageant obtenu est aliquote dans des tubes Ependorf puis conservés à -20°C en attendant d'effectuer les dosages des paramètres du stress oxydatif.

### 5.2. Dosage du glutathion (GSH)

#### Principe de la méthode

Le principe de ce dosage repose sur la mesure de la densité optique de l'acide 2-nitro5-mercaptopurique. Ce dernier résulte de la réduction de l'acide 5,5'-dithio-2-nitrobenzoïque (réactif d'Ellman ou DTNB) par les groupements (-SH) du glutathion. Une fois préparé, l'homogénat doit subir une déprotéinisation par l'acide sulfosalicylique à 0,25% afin de protéger les groupements (-SH) du glutathion selon la méthode de **Weckbeker & Cory (1988)**.

#### Protocole expérimental

- Préparer les homogénats à partir de 0.5 ml de culture avec tampon phosphate EDTA (0,01M).
- Prélever 0.2 ml de l'homogénat.
- 0.05ml de la solution d'acide salicylique (0.25%).
- Agiter et laisser pendant 15 minutes dans un bain de glace.
- Centrifuger à 1000 tours/min pendant 5 min.
- Prélever 0.2ml du surnageant.
- Ajouter 1 ml du tampon Tris/pH 9.6.
- Mélanger et ajouter 0.025 ml de l'acide 5,5 dithio-bis-2-nitrobenzoïque (DTNB) à 0.01M.

Laisser pendant 5 min à une température ambiante et lire les densités optiques à 412 nm contre le blanc réactif.

La concentration du glutathion est obtenue par la formule suivante :

$$\text{GSH (nmol GSH/ mg protéine)} = \frac{\text{DO} \times 1 \times 1,525}{13100 \times 0,8 \times 0,5 \times \text{mg protéine}}$$

- DO : Densité optique.
- 1 : Volume total des solutions utilisées dans la déprotéinisations (0.8ml homogénat + 0.2 ml de l'acide salicylique).
- 1.525 : Volume total des solutions utilisées dans le dosage du GSH au niveau du surnageant (0.5 ml surnageant+1 ml Tris + 0.025 ml DTNB).
- 13100 : Coefficient d'absorbance du groupement -SH à 412 nm.
- 0.2 : Volume de l'homogénat.
- 0.2 : Volume du surnageant.

### 5.3. Dosage du Malondialdéhyde (MDA)

#### Principe de la méthode

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

#### Protocole expérimental

- Prélever 375µl de surnageant
- Après on ajoute 150µl de TBS
- Ajoute 375 µl de TCA- BHT (TCA 20%, BHT 1%)
- Vortex puis centrifugé à 1000 tr pendant 10min.
- Prélevé 400 µL (surnageant)
- Ajouter 80 µL HCL 0,6 Mol
- Ajouter 320 µl de TRIS-TBA (TRis 26mol, TBA 12mM)
- Mélange r et incubés au bain de marie à 80°C pendant 10min.
- Lecture à 530 nm

La concentration du MDA est calculée selon la loi de Beer-Lambert (DO = E.C.L)

$$C \text{ (nmol/mg protéine)} = \frac{DO \cdot 10^6}{\epsilon \cdot L \cdot \chi \cdot Fd}$$

- C : Concentration en nmoles/mg de protéines ;
- DO : Densité optique lue à 530 nm
- E : Coefficient d'extinction molaire du MDA =  $1.56 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$  ;
- L : Longueur du trajet optique = 0.779 cm ;
- X : Concentration de l'extrait en protéines (mg/ml) ;
- F.d : Facteur de dilution : Fd = 0.2083.

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

##### Principe de la méthode

L'activité enzymatique du glutathion peroxydase (GPx) a été mesurée par la méthode de **Flohe et Gunzler (1984)**. Cette méthode est basée sur la réduction de peroxyde d'hydrogène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) en présence de glutathion réduit (GSH), ce dernier est transformé en (GSSG) sous l'influence de la GPx selon la réaction suivante :



##### Protocole expérimental

Pour cela que, nous avons procédé aux étapes suivantes :

- Prélever 0.2 ml de l'homogénat (surnageant).
- Ajouter 0.4 ml de GSH (0.1 mM).
- Ajouter 0.2 ml de la solution tampon TBS
- Incuber au bain marie à 25°C, pendant 5 min.
- Ajouter 0.2ml de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (1.3 mM) pour initier la réaction, laisser agir pendant 10 minutes.
- Ajouter 1 ml de TCA (1%) pour arrêter la réaction.
- Mettre le mélange dans la glace pendant 30 minutes.

- Centrifuger durant 10 minutes à 3000 tours /minutes.
- Prélever 0.48 ml du surnageant. 9 Ajouter 2.2 ml de la solution tampon TBS.
- Ajouter 0.32 ml de DTNB (0.001 Mol).
- Mélanger et après 5 minutes lire les densités optiques à 412 nm.

La détermination de l'activité enzymatique de la GPx se fait à l'aide de la formule suivant :

$$\text{GPx } (\mu\text{mol GSH/mg protéine}) = \frac{(\text{DO échantillon} \times \text{DO étalon}) \times 0,04}{\text{DO étalon}}$$

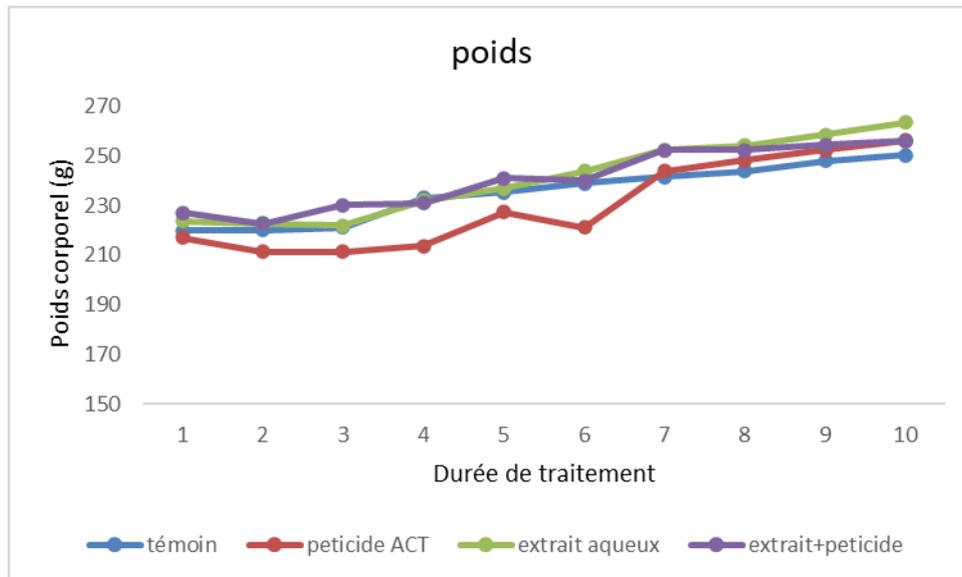
- DO échantillon : Densité optique de l'échantillon.
- DO étalon : Densité optique de l'étalon.
- 0.04 : Concentration de substrat (GSH).

# Résultats et Discussion

## Résultats et Discussion

### I. Résultats

#### 1. Effet d'Acétamipride et l'extrait d'*Ocimum basilicum* leur combinaison sur les paramètres de la croissance :

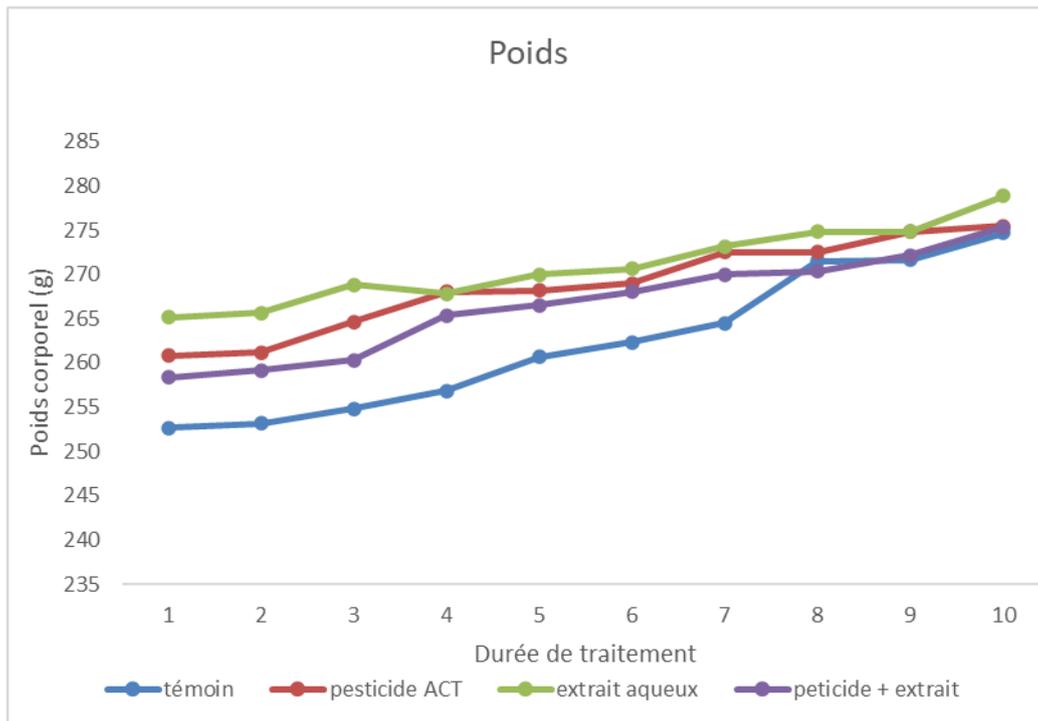


**Figure 23** : Evaluation de poids corporels chez les rats de 4lots dans 1<sup>ère</sup> 10jours de traitement

Les résultats obtenus lors de l'évaluation des paramètres de croissance en termes de poids corporel durant les 30 jours de traitement des différents groupes de rats pendant les 1<sup>ère</sup> 10 jours de traitement.

Les résultats obtenus montrent une augmentation du poids corporel chez les rats traités par l'Acétamipride par rapport aux rats témoins.

Les résultats montrent également une augmentation de poids corporel chez le groupe traité par l'extrait et le groupe traité par le pesticide en mixture avec l'extrait par rapport au groupe témoin.

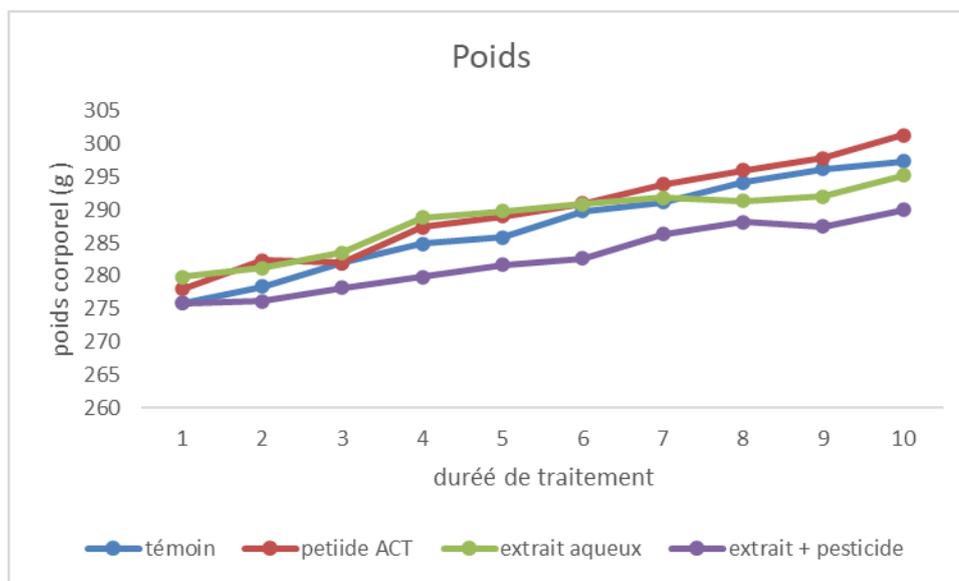


**Figure 24 :** Evaluation de poids corporels chez les rats de 4lots dans 2<sup>ème</sup> 10jours de traitement

Pendant le 2<sup>ème</sup> 10 jours de traitement par l'*Acétamipride* et l'extrait aqueux *d'Ocimum basilicum*

Les résultats obtenus montrent une augmentation du poids corporel chez le groupe traité par l'*Acétamipride* par rapport de groupe témoin,

Les résultats montrent également une augmentation de poids corporel chez le groupe traités par l'extrait et le groupe traité par l'*Acétamipride* mixture avec l'extrait aqueux par rapport au groupe témoin.



**Figure 25** : Evaluation de poids corporels chez les rats de 4lots dans 3<sup>ème</sup> 10jours de traitement

Pendant le 3<sup>ème</sup> (10 jours) de traitement par l'*Acétamipride* et l'extrait aqueux,

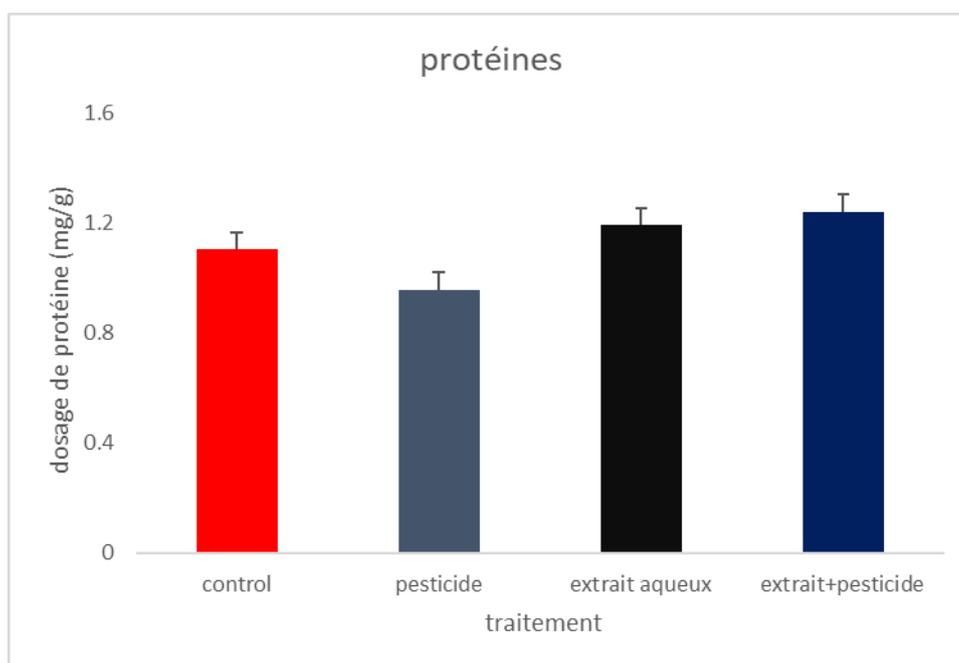
Les résultats obtenus montrent une augmentation du poids corporels des rats chez le groupe traité par l'*Acétamipride* (ACM) en comparant au groupe témoin. Tandis que, on enregistre une diminution du poids corporel chez le groupe traité par l'extrait aqueux et le groupe traité par l'*Acétamipride* en mixture avec l'extrait aqueux *d'Ocimum basilicum* par rapport au témoin.

Les résultats de l'évaluation des paramètres pondéraux suggèrent que l'administration de l'*Acétamipride* provoque une augmentation de poids corporel des rats traités.

Ces résultats sont en accord avec les travaux de (Gasmî, 2018) qui signalés que la perte de poids associée à la perte d'appétit. Une diminution de l'apport alimentaire est due à une ROS, la réduction du poids corporel peut être due également du phénomène anorexique que les animaux puissent subir avec le temps de l'exposition a xénobiotique et l'état de stress dans lequel vivent durant la période de cette exposition (Viviana, 2015 ; Chakroun et al., 2016).

## 2. Effet de L'Acétamipride et l'extrait *Ocimum basilicum* sur les paramètres biochimiques au niveau Rénal chez les rats

### 2.1. Taux des protéines



**Figure 26 :** Variation de teneur en protéine ( $\mu\text{g/g}$ ) du rein chez les rats traités durant 30 jours par le pesticide (*Acétamipride*) et l'extrait (*Ocimum basilicum*)

Les résultats obtenus présentés dans la (figure26) montrent qu'il y a une diminution statistiquement non significative ( $p>0.05$ ) du taux de protéine des reins chez les lots traités par la ACM comparant au lot témoin. Et une augmentation statistiquement non significative ( $p>0.05$ ) du taux de protéine des reins chez les lots traités par l'extrait *Ocimum basilicum* comparant au lot témoin.

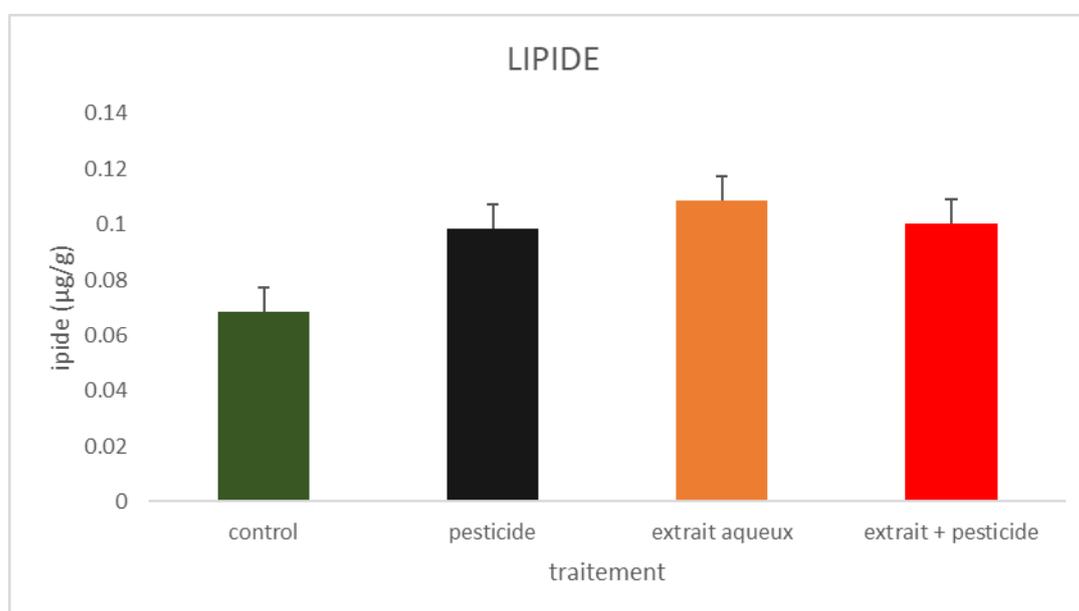
Par ailleurs une augmentation statistiquement non significative ( $p>0.05$ ) du taux de protéines des reins chez les lots traités par les pesticides en mixture avec l'extrait *Ocimum basilicum* par rapport au lot traité par l'ACM.

Les résultats actuels ont révélé une augmentation des protéines totales suite à l'administration d'*Acetamipride*.

Ce résultat est en accord avec l'étude de (Mongi et al. En 2011) ont signalé une diminution des protéines chez le rat, et cet effet pourrait être attribué aux dommages oxydatifs causés par les radicaux libres.

De plus, cette augmentation pourrait être due à l'induction de la synthèse d'enzymes de détoxification et de métabolisation sous l'effet du stress oxydatif, comme rapporté par (Nahid et al., 2015). L'acétamipride et l'Azoxystrobine peut ainsi altérer le métabolisme des protéines, des acides aminés et de leur synthèse, selon une étude de (Pari et Amudha., 2011).

## 2.2. Taux de lipide



**Figure27** : Variation de teneur en lipide (µg/g) du rein chez les rats traités durant 30 jours par le pesticide (*Acétamipride*) et l'extrait (*Ocimum basilicum*)

Les résultats obtenus présentés dans la (figure27) montrent qu'il y a une augmentation statistiquement non significative ( $p > 0.05$ ) de taux des lipides dans les reins chez les rats traités par ACM comparant au lot témoin.

Par ailleurs une augmentation statistiquement non significative ( $p > 0.05$ ) de taux des lipides dans les reins chez les lots traités par l'extrait *Ocimum basilicum* comparant au lot témoin.

Les résultats montrent aussi une diminution statistiquement non significative ( $p > 0.05$ ) de taux des lipides chez le lot traité par l'ACM et l'extrait *Ocimum basilicum* par rapport au lot traité par l'ACM.

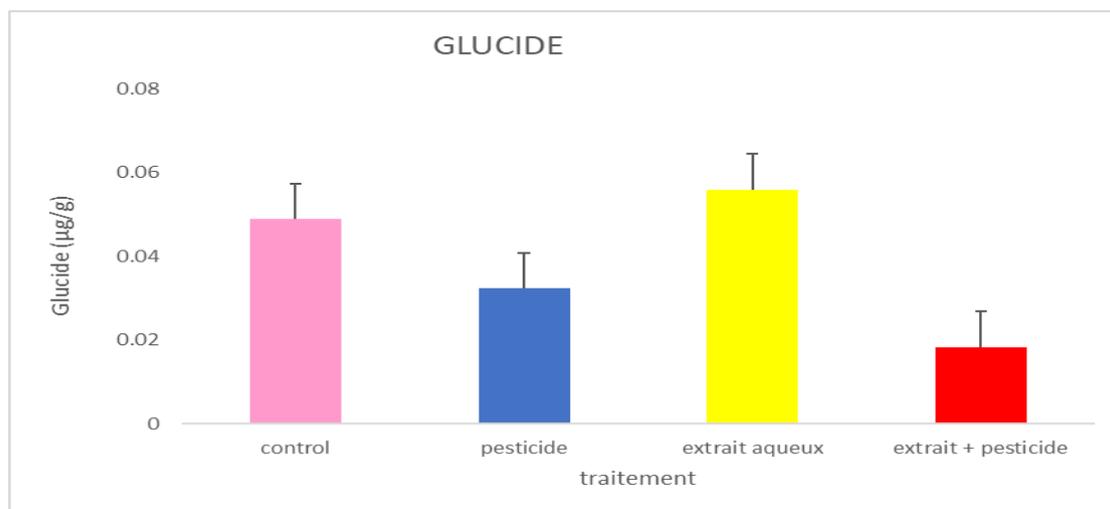
D'après nos résultats ont observé que l'administration d'*Acétamipride* chez les rats a entraîné une perturbation métabolique, caractérisées par une augmentation du contenu lipidique total par rapport au groupe témoin. Cette augmentation peut être due à l'action des radicaux libres en cas de stress oxydatif.

Ce résultat est en accord avec les résultats d'autres études qui ont mis en évidence une augmentation de la peroxydation lipidique après traitement par les pesticides (**Kehrer et al. 1993 ; Ahmed et al., 2000**).

Les lipides présents dans les membranes, qui sont particulièrement riches en acides gras polyinsaturés (AGPI), sont une cible privilégiée des radicaux libres. Les acides gras avec un plus grand nombre de liaisons doubles sont plus susceptibles de subir une peroxydation, un processus oxydant nuisible pour la cellule (**Hiltenbrand, 1999**).

Les lipides sont également sujets à la peroxydation lipidique, qui entraîne une altération de l'organisation membranaire avec des changements de fluidité et de perméabilité (**Durand et al. 2013**).

### 2.3 Taux de glucide



**Figure 28** : Variation de teneur en Glucides ( $\mu\text{g/g}$ ) du rein chez les rats traités durant 30 jours par le pesticide (*Acétamipride*) et l'extrait (*Ocimum basilicum*).

Les résultats obtenus présentés dans la (figure28) montrent qu'il y a une diminution statistiquement non significative ( $p > 0.05$ ) de taux des glucides dans les reins chez les rats traités par ACM comparant au lot témoin.

Par ailleurs une diminution statistiquement non significative ( $p > 0.05$ ) de taux des glucides dans les reins chez les lots traités par l'extrait *Ocimum basilicum* comparant au lot témoin.

Les résultats montrent aussi une diminution très considérable non significative ( $p > 0.05$ ) de taux des glucides chez le lot traité par la mixture de pesticide et l'extrait *Ocimum basilicum* par rapport au lot traité par l'ACM.

Dans cette étude, les résultats montrent globalement une diminution non considérable du taux de glucides dans les reins des rats traités avec le pesticide.

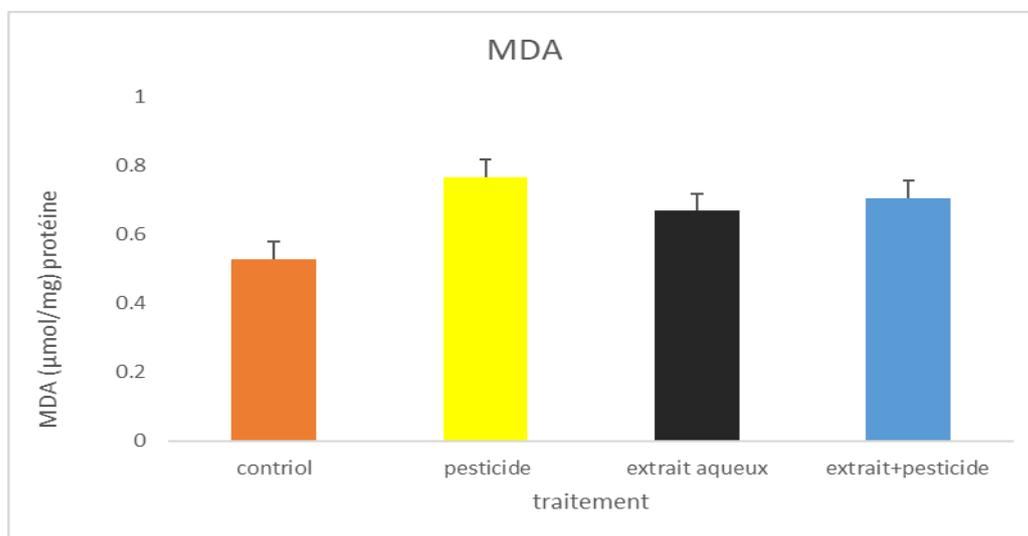
Nos résultats sont en accord avec des études antérieures qui ont montré des perturbations du métabolisme glucidique chez les animaux exposés à des substances toxiques. Par exemple, (**Sangeetha et Deepa., 2016**) expliquent la diminution de la teneur en glucides (hydrates de carbone) dans le cas de stress par la glycogénolyse.

Les glucides sont présents dans l'organisme sous différentes formes, la forme la plus courante est le glucose, obtenu à partir des sucres simples ou complexes apportés par l'alimentation, ils

servent de carburant rapidement utilisable par les organes (**Esterbauer et al, 1992**). De plus, les glucides sont une source primaire et immédiate d'énergie (**Albert et al, 1986**).

### 3. Effet d'Acétamipride et de l'extrait *Ocimum basilicum* sur les paramètres enzymatique au niveau rénal chez les rats

#### 3.1. Taux de MDA



**Figure 29** : Taux de MDA ( $\mu\text{mol/mg}$ ) du rein chez les rats traités durant 30 jours par le pesticide (*Acétamipride*) et l'extrait (*Ocimum basilicum*)

Les résultats obtenus présentés dans la (figure29) montrent qu'il y a une augmentation statistiquement non significative ( $p>0.05$ ) de teneur de la malondialdéhyde MDA dans les reins chez les lots traités par la ACM par rapport au lot témoin.

Par ailleurs une augmentation statistiquement non significative ( $p>0.05$ ) de teneur de MDA dans les reins chez les lots traités par l'extrait *Ocimum basilicum* par rapport au lot témoin.

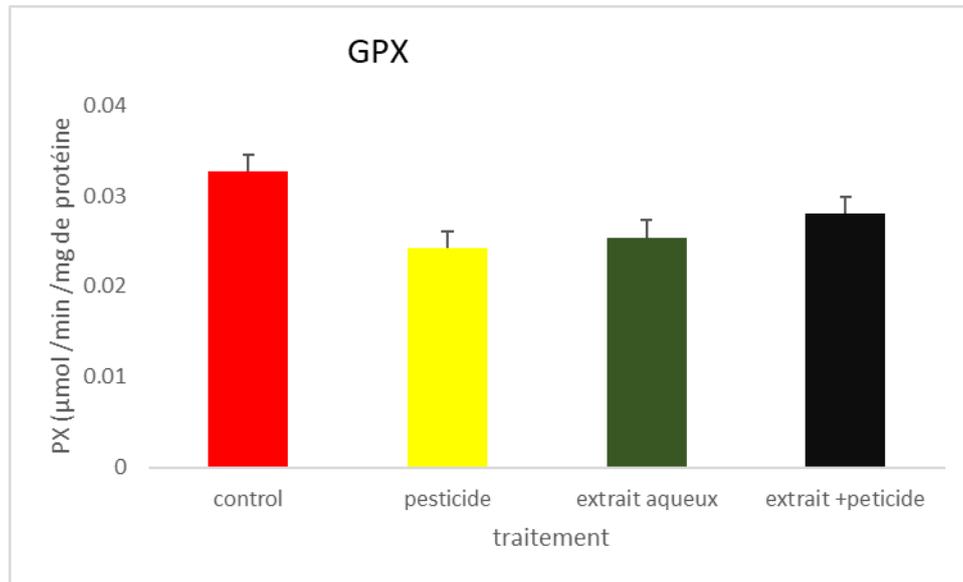
Par ailleurs une diminution statistiquement non significative ( $p>0.05$ ) de teneur de MDA est induite par l'utilisation de ACM et de l'extrait *Ocimum basilicum* par rapport au lot traité par l'ACM.

D'après notre résultat présenté. On observe une augmentation du taux de MDA rénale chez l'rats traité par l'*Acétamipride* par rapport aux témoins au dose 115 mg/kg.

Nos résultats sont en accord avec l'étude de (Chiali et al., 2013) qui montre une augmentation de la concentration de MDA chez des rats exposés à des faibles dose de la métribuzine

L'augmentation de la peroxydation lipidique a conduit à la perturbation de l'intégrité de la membrane des cellules rénale et à la fuite d'enzymes cytoplasmiques (Ben Amara et al., 2011).

### 3.2. Taux de GPx :



**Figure 30** : : Taux de GPx(µmol/min/mg) du rein chez les rats traités durant 30 jours par le pesticide (*Acétamipride*) et l'extrait (*Ocimum basilicum*).

Les résultats obtenus présentés dans la (figure30) montrent qu'il y a une diminution statistiquement non significative ( $p>0.05$ ) de l'activité de la GPx dans les reins chez les lots traités par la ACM par rapport au lot témoin.

Par ailleurs une diminution statistiquement non significative ( $p>0.05$ ) de l'activité de la GPx dans les reins chez les lots traités l'extrait *Ocimum basilicum* par rapport au lot témoin.

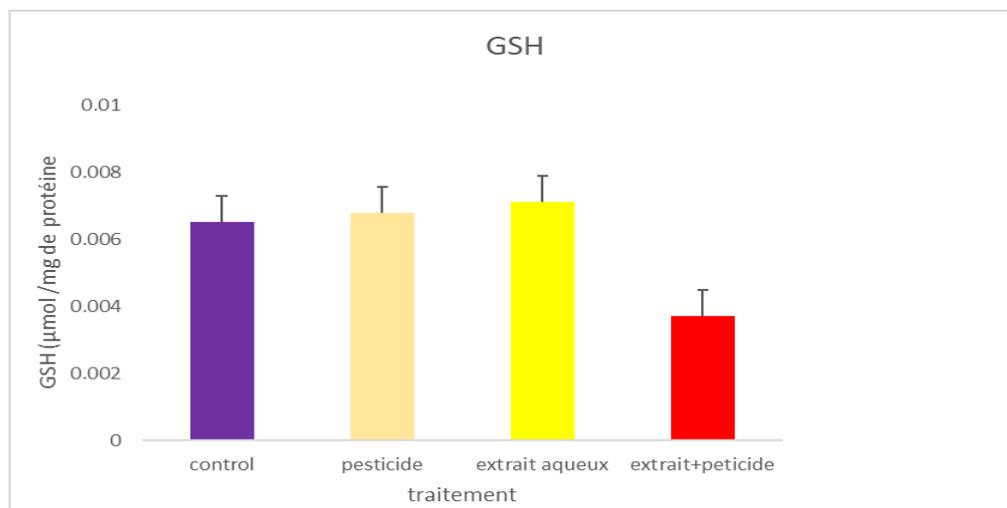
Ils montrent aussi une augmentation statistiquement non significative ( $p>0.05$ ) de l'activité de la GPx dans les reins chez les lots traités par l'ACM avec l'extrait *Ocimum basilicum* par rapport au lot traités par l'ACM

Les résultats montrent une diminution de taux de GPx dans le groupe traité au l'*Acétamipride* comparativement aux témoins.

Ces résultats sont en accord avec les travaux antérieurs de (**Ben Amara et al.,2011**) qui ont étudié l'effet de la *Deltaméthrine* dans le foie et le rein des rats *Wistar*, ils ont trouvé une diminution d'activité de GPX après exposition à une dose de *Deltamethrine*.

Ces auteurs ont attribué cette diminution à l'effet du stress oxydatif. En effet, l'augmentation de la peroxydation lipidique affaiblit aussi bien le fonctionnement des membranes par la baisse de leur fluidité que l'activité des enzymes membranaires et cytoplasmiques.

### 3.3. Taux de GSH



**Figure 31** : Taux de GSH ( $\mu\text{mol}/\text{min}/\text{mg}$ ) du rein chez le rat traité durant 30 jours par le pesticide (*Acétamipride*) et l'extrait (*Ocimum basilicum*).

Les résultats obtenus présentés dans la (figure31) montrent qu'il y a une augmentation statistiquement non significative ( $p>0.05$ ) de l'activité de GSH dans le rein chez les lots traités par la ACM par rapport au lot témoin.

Par ailleurs une augmentation statistiquement non significative ( $p>0.05$ ) de l'activité de la GSH dans les reins chez les lots traités par l'extrait *Ocimum basilicum* par rapport au lot témoin.

Ils montrent aussi une diminution très considérable non significative ( $p>0.05$ ) de l'activité de la GSH dans les reins chez les lots traités par la ACM avec l'extrait *Ocimum basilicum* par rapport au lot traité par l'ACM.

Les taux de GSH ont augmenté chez le groupe traité au l'*Acétamipride* au niveau des reins par rapport le témoin.

Nos résultats sont ne concordent pas avec l'étude de (**Leila Houcin et al., 2016**) qui ont trouvé une diminution, hautement significative de GSH chez les rats mère et nouveau-né traité par alpha-cyperméthrine.

Le glutathion joue un rôle important dans les mécanismes de détoxification cellulaire constitue la première ligne de défense antioxydant. Le glutathion réduit a donc un rôle de protecteur des cellules contre les actions toxiques (**Saka et al., 2002**). Les changements des taux de GSH peuvent être considérés comme un indicateur particulièrement du stress oxydant (**Senouci et al., 2009**).

# **Discussion générale**

## **II. Discussion générale**

Le pesticide l'*Acétamipride* utilisé à grand échelle, et un grand nombre des êtres vivants sont exposés. Par cette étude, nous nous sommes intéressés à l'étude des différents effets de ce produit sur le système rénal chez les rats par voie orale. Pour atteindre notre objectif nous nous sommes procurés à une série d'analyse de paramètres de croissance (poids corporels), enzymatiques (GPx), biomarqueurs de peroxydation lipidique (MDA) et non enzymatique telle que (GSH) et sur les métabolites (protéines, lipides, et glucides) sur des rats mâles pendant 30 jours de traitement par gavage avec des doses de 115 mg/kg/j pour l'*Acétamipride* et de 400 mg/kg/j pour l'extrait d'*Ocimum basilicum*.

D'après les résultats de notre recherche on a constaté une augmentation non significative des indicateurs de croissance tels que le poids corporel et des paramètres biochimiques (lipides) et l'activité de (MDA et GSH) et avec une diminution non significative de l'activité enzymatique de GPx, des taux de protéines et lipides.

Nos résultats indiquent que l'*Acétamipride* peut causer de multiples troubles rénaux chez les rats. L'extrait d'*Ocimum basilicum* était en partie capable de rétablir l'équilibre en termes de certains biomarqueurs biochimiques enzymatiques et non-enzymatiques de stress oxydant.

A la lumière de tous ces résultats obtenus, Néanmoins, l'utilisation d'extrait de l'*Ocimum basilicum* comme agent correcteur a abouti à des résultats probablement positifs sur quelques paramètres biochimiques et de stress chez les rats traités par l'*Acétamipride*.

En perspective, il est nécessaire d'approfondir ces conclusions par :

Faire des études histopathologiques et physiologiques, même comportementales pour bien élucider les effets de l'*Acétamipride* et voir les processus moléculaires de la correction par l'extrait d'*Ocimum basilicum*.

Développer une forte dose de l'extrait d'*Ocimum basilicum* la plus efficace capable de réduire les effets toxiques de l'*Acétamipride* comme effet correcteur.

# Références

## *Référence*

---

### **A**

- ❖ Abu-Qare A., et Abou-Donia M., 2000. Increased 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine, a biomarker of oxidative DNA damage in rat urine following a single dermal dose of DEET (N, N-diethyl-m-toluamide), and permethrin, alone and in combination. *Toxicology Letters*.
- ❖ Academy of Sciences 110(46): 18466-18471 TC
- ❖ Aissaoui. A, Evaluation du niveau de contamination des eaux de barrage hammam Grouz de la région d'Oued Athmania (wilaya de Mila) par les activités agricoles, Université Mouloud Mammeri, thèse de l'obtention de Mémoire de magister en biologie. Tizi Ouazou.
- ❖ Ait Yahia L, Zemmoura H-D (2014) étude de l'effet d'un stress oxydatif et le système défensif enzymatique chez le blé dur (*Triticum durum* Desf), mémoire université Constantine 1. Biologie et génomique végétales.
- ❖ Anabela Fernandes, Licenciada Mestre em Biologia pela Faculdade de Ciências da Universidade do Porto. 09-06-2016.
- ❖ Andréa Manunta , Chirurgien urologue , CHU de Rennes, article sur les reins et l'insuffisance rénale , Association nationale spina bifida handicapés , France , Juillet 2015 .
- ❖ Angelos M.G, Mkutala V, K Torres, C.G, Stoner, J.D, Mohammed, M, Oerannan K (2005) Hypoxic reperfusion of the ischemic heart and oxygen radical generation. *Amj physiology heart circphysiol*.
- ❖ AYAD, M. n. (2012). Mémoire de Magister. Identification et dosage des pesticides dans l'agriculture et les problèmes d'environnement liés. Université d'Oran .

### **B**

- ❖ Baudin B., 2006. « Stress oxydant et pathologies cardiovasculaires ». *Mitoch Cardio*. 2(1).
- ❖ Bazzi LH., 2010. Etude de la persistance de quelques pesticides dans la culture du haricot vert dans la région de Sous Massa. Thèse de doctorat en science, Spécialité environnement Université Ibn Zohr. Ecole nationale des sciences appliquées, Agadir.
- ❖ Bensakhria A. 2018. Toxicologie Générale - Le Stress Oxydatif. Chapter IX. July

## *Référence*

---

- ❖ Bonmatin, J.-M., Giorio, C., Girolami, V. et al. (2015) Environmental fate and exposure; neonicotinoids and fipronil. *Environmental Science and Pollution Research*. Vol. 22, n° 1, pp. 35-67. DOI 10.1007/s11356-014-3332-7.
- ❖ Bousquet-Melou , Clairance rénale P5, 02/04/2019

### **C**

- ❖ Cairns et Sherma.1996. Emerging strategies for pesticides analysis. CRC press, Boca Raton. Florida-USA. Vol 754.
- ❖ Calvet R, Barriuso E, Bedos C, Benoit P, Charnay M P, Coquet Y (2005). Les pesticides dans le sol : conséquences agronomiques et environnementales. Editions France Agricole, France. 637p Historique
- ❖ Calvet Raoul, BarriusoE, Bedos C, Benoit P, Charnay M P, Coquet Y, 2005.les pesticides dans le sol conséquences agronomique et environnemental.
- ❖ Chiali FZ. 2014. Effets métaboliques d'un régime à base de purée de pomme de terre contaminée par les pesticides chez le. Thèse Doctorat En Physiologie et Biochimie de la Nutrition. Université de Tlemcen.

### **D**

- ❖ David D, George IA, Peter JV (2007) Toxicology of the newer neonicotinoid insecticides: imidacloprid poisoning in a human. *Clin Toxicol* 45: 48-56 TC
- ❖ Di Prisco G, Cavaliere V, Annoscia D et al (2013) Neonicotinoid clothianidin adversely affects insect
- ❖ Docteur En Écotoxicologie et Biodiversité. Université de Lorraine. Français.

### **E**

- ❖ EFSA (2016) Pesticides and bees: EFSA to update neonicotinoid assessments [en ligne] Disponible à l'adresse : <http://www.efsa.europa.eu/en/press/news/160111>. Site consulté le 10 juillet 2016
- ❖ Elbakouri H. 2006. Développement de nouvelles techniques de détermination des pesticides et contribution à la réduction de leur impact sur les eaux par utilisation des Substances Organiques Naturelles (S.O.N.), Spécialité Génie chimique et Chimie de l'environnement, Université Abdelmalek Essaadi, Tanger.

### **F**

## Référence

---

- ❖ Favier A. 2003. Le stress oxydant : Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. pp : 108-115.
- ❖ 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, 267 p
- ❖ Fossen, M. (2006) Environmental fate of imidacloprid [en ligne]. Environmental monitoring department of pesticide regulation. Disponible sur : <http://www.cdpr.ca.gov/docs/emon/pubs/fatememo/Imidclprdfate2.pdf> [Consulté le 15 juin 2016].
- ❖ Frank, F. (1991). Toxicologie, données générales procédures d'évaluation organes cibles évaluation du risque. Masson.
- ❖ Futura-sciences, planète ; développement-durable-neonicotinoides-14365 ; 2001-2022

### G

- ❖ GARAITB (2006) le stress oxydant induit par voie métabolique (régimes alimentaires), ou par voie gazeuse (hyperoxie) et effet de la glisodin, thèse de doctorat, université joseph
- ❖ Gasmi S, 2017, Neurotoxicité de deux pesticides (Deltaméthrine et Acetamipride) et l'effet protecteur de la Quercetine sur cette toxicité Chronique chez les Rats, These Doctorat, Université de Tebessa.
- ❖ Gaur DD, Agarwal DK, Purohit KC. Retroperitoneal laparoscopic nephrectomy: initial case report. J Urol 1993.
- ❖ Georges P Hemstreet. (2002). L'appareil rénale et urinaire Accessible par Encyclopédie de santé et de sécurité au travail. (En ligne) Consulté le 22/03/2021, tiré de <http://www.ilocis.org/fr/documents/ilo008.htm>
- ❖ Gervais, j. a., Luukinen, b., Buhl, k. (2010) Imidacloprid technical fact sheet. National Pesticide Information Center, Oregon State University.
- ❖ Gismondi E. 2012. Étude des systèmes de défenses antitoxiques chez l'amphipode "Gammarus
- ❖ Goldstein AE, Abeshouse BS. Partial resections of the kidney. A report
- ❖ Goudable J., Favier A., 1997. Radicaux libres oxygénés et antioxydants. Nutr Clin Métabol.

## *Référence*

---

- ❖ Goulson, D. REVIEW., 2013 An overview of the environmental risks posed by neonicotinoid insecticides. *J Appl Ecol*.
- ❖ Groggel GC, Stevenson J, Hovingh P, et al. Changes in heparan sulfate correlate with increased glomerular permeability. *Kidney Int* 1988;33: 517-23.

### **H**

- ❖ Hala Y (2008) l'obésité de l'adolescent libanais : étude épidémiologique et effets d'un exercice aigu et chronique sur le stress oxydant d'adolescentes en surpoids, thèse de doctorat, l'université européenne de Bretagne.
- ❖ Haleng J., Pincemail J., Defraigne J.O., Charlier O., Chapelle J.P. 2007. Le stress oxydant. *Rev*
- ❖ Halliwell B. (2006) Espèces réactives et antioxydants. La biologie redox est un thème fondamental de la vie aérobie. *Physiologie végétale*.
- ❖ HervéGuénard. *Physiologie humaine*.

### **I**

- ❖ IARC (1985) IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, Vol. 36, Allyl Compounds, Aldehydes, Epoxides and Peroxides, Lyon.
- ❖ immunity and promotes replication of a viral pathogen in honey bees. *Proceedings of the National*
- ❖ Indoumady B-Y(2013) effet de l'exposition à la fumée de cigarette sur le profil oxydatif et la sénescence des différentes sous-populations lymphocytaires T CD4+, thèse de doctorat, sciences du vivant (agro paris Tech).

### **J**

- ❖ Jurewicz, J., Hanke, W., 2008 Prenatal and childhood exposure to pesticides and neurobehavioral development: review of epidemiological studies. *Int J Occup Med Environ Health*.

### **K**

- ❖ Kerr WK, Anthone S, Anthone R, Carruthers NC. Partial nephrectomy for hypernephroma in a solitary kidney: a case report. *J Urol* 1959; 81:509–11

## *Référence*

---

### **L**

- ❖ La ReSergent, O, B, Griffon et P, Cillard. 2000.. Alcool et stress oxydatif.patholbiol.49 -689- 695. 2000
- ❖ Lacarelle B Et Viala A., (2005) -Manifestations de l'action des toxiques au niveau rénal. Toxicologie. (2).
- ❖ LaouamriOkba, Module de physiologie, 1ere année chirurgie dentaire PHYSIOLOGIE RENALE ; 29/02/ 2022.
- ❖ LSEVIER-200
- ❖ Lüllmann H., Mohr K. et Ziegler A. 1998. Atlas de poche de pharmacologie. Médecine-Sciences : Flammarion, 2ème édition. Paris.

### **M**

- ❖ Manfred, N. m. (2005). Précis des risques alimentaires, édition tee and Doc, paris.
- ❖ Marek B., Jolanta F., Monika K., Maciej T., 2013. Pesticides. Encyclopedia of environmental management.
- ❖ Mariab. E,Anatomieetphysiologie humaines,2005..
- ❖ Med Liege; 62: 10 : 628-638.  
Pincemail J., Le Goff C., Charlier C., Gillion P., Cheramy-Bien JP., Van Honacker E., Chapelle JP. etDefraigne JO. 2009. Evaluation biologique du stress oxidant Application en routine Clinique, Nutritions et Endocrinologie. Décembre
- ❖ Mikiko U, Eiki W, Shigekazu I, Seiji I, Shiro M. 2012. Development of immunoassay based on monoclonal antibody reacted with the neonicotinoid insecticides chlothianidin and dinotefuran. Research and Development Division, 54.

### **N**

- ❖ Nahida, AYAD-MOKHTARI. (2012). Identification et dosage des pesticides dans l'agriculture et les problèmes d'environnement liés thèse de magister en chimie organique.of 6cases and review of the literature. J Urol 1937.

### **O**

- ❖ Organisation mondiale de la Santé (OMS)., 2019. Impact sur la santé publique de l'exposition aux produits chimiques : <http://npic.orst.edu/factsheets/deltagen.html>

## *Référence*

---

- ❖ OUCHEBBOUK D., ZIBANI A. 2015. Contribution à l'étude de l'utilisation des pesticides dans quelques vergers des régions de Tizi-Ouzou, Boumerdes, Bouira. Diplôme en master en agronomie, université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou.

### **P**

- ❖ Pourrut B., Perchet G., Silvestre J., Cecchi M., Guisresse M. et Pinelli E. (2008) Publishers.
- ❖ Prudhomme, C., Jeanmougin, C., Geldrich, M-A., 2010. Memento de stage de l'infirmière urologie Néphrologie. 2ème édition. Edition Maloine.

### **R**

- ❖ Richou-bac L et Venant A., 1985. Une nouvelle famille d'insecticides les pyréthrinoïdes de synthèse.
- ❖ Robson CJ, Churchill BM, Anderson W. The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma. J Urol 1969.
- ❖ roeseli": effets du parasitisme et d'une exposition au cadmium. Thèse Pour l'obtention du grade de

### **S**

- ❖ Salma Naouaoui, 2019 "Néphrotoxicité des plantes médicinales," THESE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE, Médecin interne au CHU Mohammed VI, Marrakech.
- ❖ Seifert J (2005) Neonicotinoids. In: Wexler P, editor. Encyclopedia of toxicology .E
- ❖ Servais S. 2004. Altérations mitochondriales et stress oxydant pulmonaire en réponse à l'ozone : Effets de l'âge et d'une supplémentation en oméga-3. 2006. Doctoral dissertation. Université Claude Bernard - Lyon I.
- ❖ Sheets L P., 2010. Imidacloprid: a neonicotinoid insecticide. In: Hayes handbook of pesticide toxicology. Paris : Elsevier. 20.
- ❖ Soltaninejad, K., Abdollahi, M., 2009 Current opinion on the science of organophosphate pesticides and toxic stress: a systematic review. Med Sci Monit. Aug; 15(8).

### **T**

- ❖ 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 TCINETIQUE

## *Référence*

---

- ❖ Tessier F., Marconnet P. (1995). Radicaux libres, systèmes antioxydants et exercice. Laboratoire de biomécanique ET biologie de l'exercice. Faculté des sciences du sport. Université de Nice France. Science & Sports. 10.1-13. Elsevier Paris.
- ❖ Testud F (2014) Insecticides néonicotinoïdes. EMC-Pathologie professionnelle et de l'environnement. EMC ToxicolPathol. doi: 10.1016/S1877-7856(13)62786-5 Tcnetique
- ❖ Testud F. Insecticides organophosphorés, carbamates anticholinestérasiques et pyréthriinoïdes de synthèse. In: Testud F, Garnier R, Delemotte B, editors. Toxicologie humaine des produits phytosanitaires. Paris: ESKA; 2001.
- ❖ Testud F., 2014. Insecticides néonicotinoïdes. EMC-Pathologie professionnelle et de l'environnement. EMC-Toxicologie-Pathologie. Doi :10.1016/S1877-

### U

- ❖ US-EPA (United States Environmental Protection Agency), 2012. Acetamiprid; Pesticide Tolerances. EPA-HQ-OPP2011-0403; FRL-9340-7 Federal Register. 77(60): 18710-18716. Available online: <http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/FR-2012-03-28/html/2012-7461.htm>

### V

- ❖ Vermooten V. Indications for conservative surgery in certain renal tumors: a study based on the growth pattern of the cell carcinoma. J Urol 1950; 64:200–8.

### Y

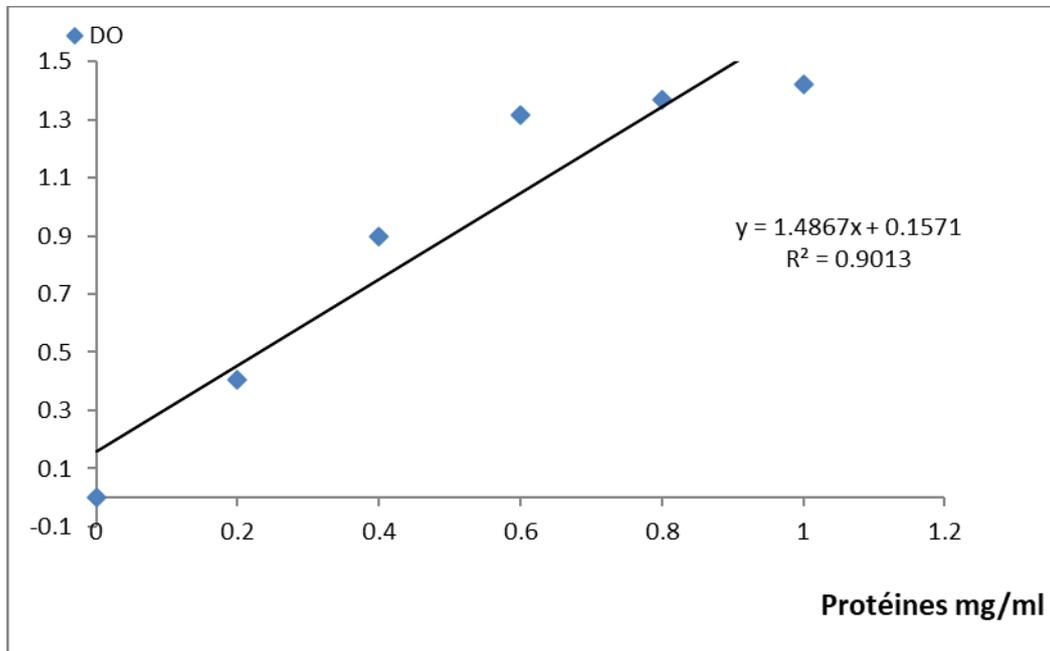
- ❖ Yzydorczyk C (2011) rôle du stress oxydant en période néonatale dans l'hypertension artérielle et la dysfonction vasculaire et métabolique de l'adulte, thèse de doctorat présentée à l'université d'auvergne, 2011.
- ❖ Yzydorczyk C rôle du stress oxydant en période néonatale dans l'hypertension artérielle et la dysfonction vasculaire et métabolique de l'adulte, thèse de doctorat, présentée à l'université d'auvergne.

# **ANNEXE**

ANNEXES

1. Courbe d'étalonnage pour dosage des protéines

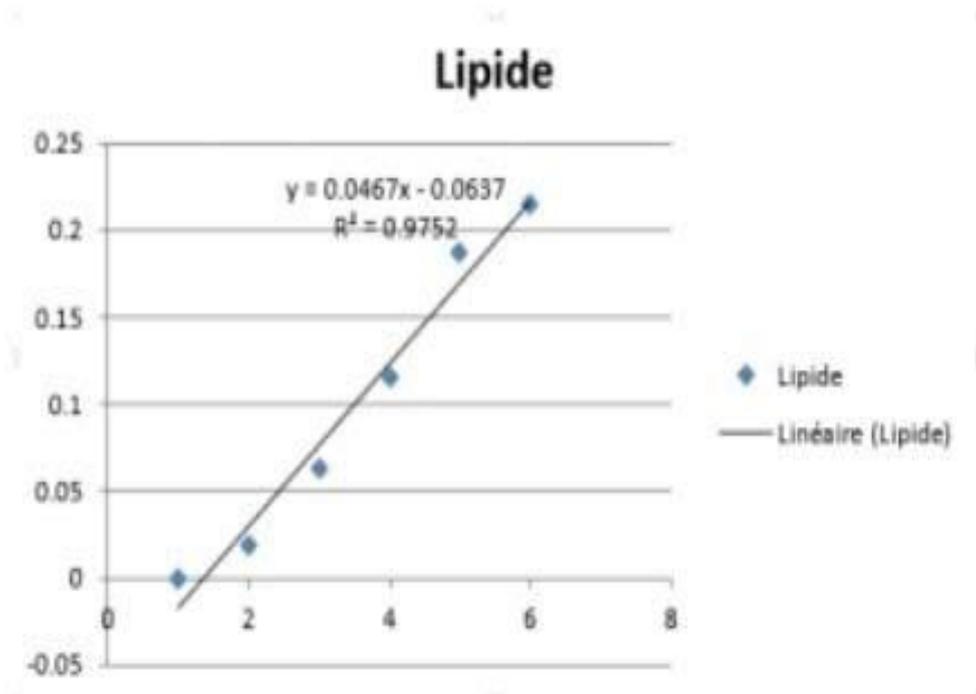
Tubes	1	2	3	4	5	6
Solution mère de l'Albumine (µl)	0	20	40	60	80	100
Eau distillé (µl)	100	80	60	40	20	0
Réactif BBC (ml)	4	4	4	4	4	4



Tableau/Figure (A). Réalisation de courbe d'étalonnage pour le dosage des protéines

## 2. Courbe d'étalonnage pour dosage des lipides

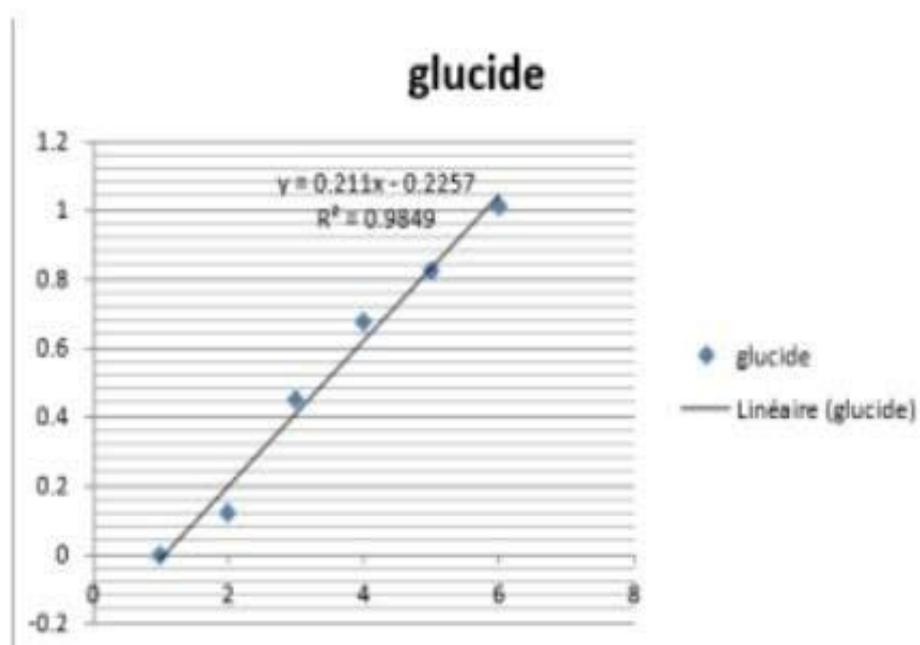
Tube	1	2	3	4	5	6
Solution mère de lipide ( $\mu\text{l}$ )	0	20	40	60	80	100
Solvant éther /chloroforme( $\mu\text{l}$ )	100	80	60	40	20	0
Réactif SPV (ml)	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5



Tableau/Figure (B). Réalisation de courbe d'étalonnage pour le dosage des lipides

**3. Courbe d'étalonnage pour dosage des Glucides :**

Tube	1	2	3	4	5	6
Solution de glucose	0	20	40	60	80	100
Eau distillée (µl)	100	80	60	40	20	0
Anthrone (ml)	4	4	4	4	4	4

**Tableau/Figure (C).** Réalisation de courbe d'étalonnage pour le dosage des Glucides

**ANNEXE**

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

			
<b>Centrifugeuse</b>	<b>Vortex</b>	<b>Spectrophotomètre</b>	<b>Agitateur magnétique</b>
			
<b>Bain mari</b>	<b>Balance</b>	<b>Micropipette</b>	<b>Béchers</b>
			
<b>Porto/ir</b>	<b>Porte barreau</b>		

- |  |
|--|
| <input type="checkbox"/> Les tubes secs en verre   |
| <input type="checkbox"/> Seringue.                 |
| <input type="checkbox"/> Agitateur magnétique.     |
| <input type="checkbox"/> Les flacons.              |
| <input type="checkbox"/> Congélateur.              |
| <input type="checkbox"/> Boîte de Pétri.           |
| <input type="checkbox"/> Barreau magnétique.       |
| <input type="checkbox"/> Pissette en polyéthylène. |
| <input type="checkbox"/> Eprouvette.               |
| <input type="checkbox"/> Verre de montre en verre. |
| <input type="checkbox"/> Tubes épindorphes         |

## ANNEXE

- |  |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"><li>○ Cuvette pour la spectrophotométrie</li></ul> |
|--|

### Matériel chimique

- |  |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"><li>○ Eau distillée.</li></ul>                                   |
| <ul style="list-style-type: none"><li>○ TCA (Trichloro acétique).</li></ul>                        |
| <ul style="list-style-type: none"><li>○ Anthrone.</li></ul>  |
| <ul style="list-style-type: none"><li>○ Acide sulfurique.</li></ul>                                |
| <ul style="list-style-type: none"><li>○ Acide orthophosphorique (à 85%).</li></ul>                 |
| <ul style="list-style-type: none"><li>○ Vanilline.</li></ul>                                       |
| <ul style="list-style-type: none"><li>○ BBC (Bleu Brillant de Coomassie).</li></ul>                |
| <ul style="list-style-type: none"><li>○ Ether.</li></ul>   |
| <ul style="list-style-type: none"><li>○ Chloroforme.</li></ul>                                     |
| <ul style="list-style-type: none"><li>○ Ethanol (à 95%).</li></ul>                                 |
| <ul style="list-style-type: none"><li>○ BSA (Albumine sérum de bœuf).</li></ul>                    |
| <ul style="list-style-type: none"><li>○ Glucose.</li></ul>   |
| <ul style="list-style-type: none"><li>○ SSA (Acide sulfosalicylique).</li></ul>                    |
| <ul style="list-style-type: none"><li>○ Tris.</li></ul>  |
| <ul style="list-style-type: none"><li>○ HCl.</li></ul>   |
| <ul style="list-style-type: none"><li>○ NaOH..</li></ul>   |
| <ul style="list-style-type: none"><li>○ EDTA (Acide éthylène diamine tétracétique).</li></ul>      |
| <ul style="list-style-type: none"><li>○ DTNB (l'acide 5-5'-dithio-bis-2-nitrobenzoïque).</li></ul> |
| <ul style="list-style-type: none"><li>○ NaCl</li></ul>   |
| <ul style="list-style-type: none"><li>○ TBA</li></ul>  |
| <ul style="list-style-type: none"><li>○ BHT</li></ul>  |
| <ul style="list-style-type: none"><li>○ GSH</li></ul>  |
| <ul style="list-style-type: none"><li>○ H2O2</li></ul>   |
| <ul style="list-style-type: none"><li>○ Phosphate</li></ul>  |