



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA

RECHERCHE SCIENTIFIQUE

جامعة الإخوة منتوري قسنطينة 1

UNIVERSITÉ DES FRÈRES MENTOURI CONSTANTINE 1

كلية علوم الطبيعة و الحياة و العلوم الطبيعية و الحياة و العلوم الطبيعية و الحياة

قسم : الكيمياء الحيوية و علم الأحياء و الكيمياء الحيوية و علم الأحياء

و الجزيئي و الخلوي و الجزيئي و الخلوي

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES

Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Biochimie appliqué

Thème :

*Evaluation De La Toxicité De Deux Pesticides
ABAMECTINE / ACEPLAN Sur Un Modèle Animal Souris
Mus musculus*

Présenté et Soutenu Par :

 **Kherief Sarah**

 **Sabouri Sofia**

Le : 18/ 06 /2023

Jury d'évaluation :

- Président du jury : **KLIBET FAHIMA**
- Rapporteur : **KHALDI TAHA**
- Examineurs : **CHARCHAR NABIL**

Année universitaire 2022/2023

REMERCIEMENTS

الحمد لله ما انتهى درب و لا تم عمل إلا بفضلله و عونہ

Le grand merci s'adresse au **bon dieu** le tout-puissant, de nous avoir donné la force, la volonté le courage, et la patience, et qui nous a guidé et éclairé notre chemin tout au long de notre parcours jusqu'à ce jour il a été et sera toujours à côté de nous pour réussir à terminer n'importe quel travail.

Au terme de ce travail, il nous tient à cœur d'adresser nos remerciements les plus distinguées aux personnes qui ont contribué de près ou de loin à ce que ce modeste travail.

Nos remerciements vont particulièrement à :

Notre encadreur **MR. khaldi Taha** Maitre de recherche classe B à **centre de recherche en biotechnologie** pour Sa confiance, ses conseils, son soutien ainsi que ses orientations qui nous ont permis de mener à terme ce travail il n'a pas cessé de nous encourager en nous faisant partager son expérience et ses connaissances scientifiques

Ce travail a été réalisé à l'animalerie de CRBT sous la responsabilité de Monsieur **gaci Kamal** nous tenons à lui remercier pour son aide multiforme et son accueil chaleureux.

Et à notre enseignante **Mme klibet fahima** de nous avoir fait l'honneur de présider le jury de soutenance .et à **MR charchar nabil** de nous avoir acceptés de faire partie du jury en examinant notre travail.

C'est avec plein d'amour et de fierté que nous dédie ce travail, à **nos chers parents** qui ont attendu avec patience les fruits de leurs innombrables sacrifices nous ne remercions jamais assez pour tout leur soutien et l'amour qu'ils nous ont apporté depuis notre enfance. On espère qu'un jour nous pourrons les rendre un peu de ce qu'ils ont fait pour nous que **Allah** leurs prête bonheur et long vie.

A mes chères grand mères **Daloula** et **Zakia** et mon cher grand père **Ahmed**

A ma chère sœur **DR. IMENE** mon diamant très exceptionnel grâce a toi que je suis qui je suis aujourd'hui et a son mari mon beau frère **Tarek** pour sa présence permanente dans ma vie.

A nos frères bien aimés : **ABD -EI RAOUF** et **TAHA YACINE**

A nos très chères sœurs : **jiji ; AMANI ; ASMA .NANI. ICHRAF**

A nos petits amours : **MELISSA ET MAYA Céline** nous espérons que vous serez notre relève et vous aurez une vie pleine de réussite.

A **mon binôme mon âme sœur ma confidente** qui m'a accompagné tout au long de ma vie dans la joie comme dans la tristesse. A quelle point une boucle d'oreille serait-elle incomplète si elle était portée sans l'autre voila a quoi je ressemblerais sans toi qu'Allah te protège et te garde toujours près de mes cotés.

Sommaire

Introduction Générale	1
<i>CHAPITRE I : PESTICIDES ET SANTE HUMAINE</i>	
1. Historique	3
2. Définition des pesticides	3
3. Conception du produit phytosanitaire	4
3.1. Une ou plusieurs matières actives (Ma)	4
3.2. Un diluant	4
3.3. Un ou plusieurs additifs (adjuvants)	4
4. Classification biologique (selon la cible)	5
4.1. Les fongicides	5
4.2. Les insecticides	6
4.3. les herbicides	7
5. Modes d'expositions aux pesticides	8
6. Toxicité des pesticides	9
6.1. Le risque d'intoxication pour l'homme	10
6.2. Toxicité aiguës ou subaiguës	10
6.3. Toxicité chronique ou retardés	11
6.4. Les pathologies émergentes de l'exposition aux pesticides	11
6.4.1. Le stress oxydatif et l'effet des pesticides sur la mitochondrie	11
6.4.2. Hépatotoxicité	12
6.4.3. Les maladies neurodégénératives	12
7. Situation mondiale des pesticides	13
7.1. Situation des pesticides en Algérie	13
7.2. Les pesticides appliqués dans la plasticulture de Constantine et leurs effets sur la santé humaine	14
7.3. L'homologation	14
7.4. Les pesticides utilisés en Algérie	14
7.5. Les pesticides utilisés à la région de Constantine	14
7.5.1. Les insecticides	15
7.5.2. Fongicide	15
7.5.3. Herbicide	15
<i>CHAPITRE II : ABAMECTRINE</i>	
1. Abamectine	16
1.1. La structure chimique	17
2. Caractéristiques	18
2.1. Utilisations	18
2.2. Propriétés physiques	18
2.3. Propriétés chimiques	18
3. Mode d'action d'abamectine	19
3.1. Contre quels ravageurs (cibles)	20
3.2. Mécanisme d'action sur les insectes	22
3.3. Mécanisme d'action sur les acariens	22
3.4. Efficacité	23
4. Toxicité	23
4.1. DL 50	23

4.2. Toxicocinétique – Métabolisme	23
4.2.1. Chez l'animal	23
4.2.2. Chez l'homme	25
4.2.3. La toxicité murine	26
<i>CHAPITRE III : ACEPLAN</i>	
1. Structure et formule	29
2. Caractéristiques	29
2.1. Utilisations	29
2.2. Propriétés physicochimiques	30
2.3. Étiquette	30
3. Mode d'action	31
4. Contre quels ravageurs (cibles)	32
5. Le délai avant la récolte (DAR)	33
6. Toxicocinétique de l'acétamipride	33
7. Toxicité de l'acétamipride	35
7.1. La toxicité aiguë d'acétamipride	35
7.2. Toxicité chronique	36
7.3. Neurotoxicité de l'acétamipride	36
7.4. Hépatotoxicité de l'acétamipride	36
7.5. Effet sur la reproduction	37
7.6. Stress oxydant	37
7.6. Immunotoxicité	37
<i>CHAPITRE IV : LA COMBINAISON ENTRE ABAMECTINE ET ACEPLAN</i>	
1. Pourquoi faire des combinaisons entre les pesticides?	38
2. Les règles des mélanges des produits phytosanitaires	39
3. Les effets des pesticides seuls et en mélanges	40
Y3.1. Action indépendante (Independent action)	40
Concentration- addition (dose-addition)	41
3.3. Interaction	41
3.5. Synergisme	41
3.6. Antagonisme	41
4. Caractéristiques du produit choisi	41
4.1. Utilisations	42
4.2. Précautions	42
4.3. La toxicité des mélanges des pesticides	42
4.4. Effets neurologiques	42
4.5. Immunotoxicité des pesticides	43
<i>CHAPITRE V : MATERIELS ET METHODES</i>	
1. Animaux	44
2. Choix des Insecticides	45
<i>Méthodes</i>	
1. Expérimentation	47
2. Sacrifice des animaux et prélèvement des échantillons	49
3. Etude histopathologique	51
3.1. Fixation et rinçage	51
3.2. Déshydratation et éclaircissement	51
3.3. Éclaircissement	51

3.4. Inclusion et réalisation des blocs	51
3.5. Déparaffinage et hydratation	51
3.6. Coloration	51
3.7. Montage et observation	52
4. Dosage de différents paramètres biochimique	52
5. Analyse Statistique	52
6. Matériel et réactifs	52
<i>CHAPITRE VI:RESULTATS</i>	
1. Comportement	54
2. Evolution pondérale (poids corporel)	57
3. Evolution de certains paramètres biochimiques	58
3.1. Enzymes hépatiques	58
3.2. Paramètres hématologiques	61
<i>CHAPITRE VII : DISCUSSION</i>	
1. Les insecticides et le système hépatique	64
2. Les insecticides et les paramètres hématologiques	65
<i>CONCLUSION ET PRESCREPTIVES</i>	68

LISTE DES FIGURES	PAGES
Figure 1 : les composants d'un pesticide	5
Figure 2 : Exemple des fongicides	6
Figure 3 : Exemple des insecticides	7
Figure 4 : Exemple des herbicides	7
Figure 5 : Exemple des acaricides	8
Figure 6 : Diffusion des pesticides après leur application sur des végétaux, vers l'air, les aliments, le sol et les eaux.).	9
Figure 7 : Les voies d'entrées des polluants dans l'organisme.	10
Figure 8 : Effets des pesticides sur la mitochondrie et les conséquences au niveau cellulaire.	12
Figure 9 : Utilisation des pesticides dans le monde.	13
Figure 10 : Streptomyces avermitilis	16
Figure 11: Structure chimique de la molécule d'abamectine	17
Figure 12: étiquette d'abamectine	19
Figure 13 : Mode d'action des avermectines.	20
Figure 14 : les ravageurs ciblés par l'abamectine	21
Figure 15 : Structure chimique, dates de mise sur le marché et formulations commerciales des principaux néonicotinoïdes.	28
figure 16 : Structure chimique de l'Aceplan.	29
Figure 17 : Représentation schématique d'une synapse cholinergique entre deux neurones avec les cibles principales des néonicoténoïdes.	33
Figure 18 : exemples de ravageurs	34
Figure 19 : voie de métabolisme de l'acetamipride dans l'organisme	35
Figure 20 : Résistance des ravageurs aux pesticides par la sélection naturelle.	38
Figure 21 : les étapes de préparation d'u mélange.	39
Figure 22 : Une minuterie photonique	44
Figure 23 : Cages et Nourriture des souris sous forme de bouchons	44
Figure 24 : abamectine et aceplan	45
Figure 25 : Préparation d'abamectine dans l'huile de sésame	46
Figure 26 : Préparation d'aceplan dans l'eau	46
Figure 27 : Les lots des souris	47
Figure 28 : Marquage spécifique des souris	47
Figure 29 : Pesée des souris	48
figure 30 : Gavage des souris par la sonde gastrique	48
Figure 31 : Sacrifice et prélèvement des échantillons	50
Figure 32 : Changement de comportement chez les souris traitée par l'abamectine	55
Figure 33 : Hémorragie et nécrose intestinale	56
Figure 34 : Hypertrophie (gonflement) de la partie inférieure d'estomac pylore	56
Figure 35 : L'accumulation de graisses abdominales et la pâleur du foie (couleur faible)	57
Figure 36 : Evolution du poids corporel (g) des souris mâles témoins et traitées par les Pesticides	57
Figure 37: Evolution du taux plasmatique de l'aspartate aminotransférase (UI/L) des souris témoins et traitées par les pesticides	58
Figure 38: Evolution du taux plasmatique de l'alanine aminotransférase (UI/L) des souris témoins et traitées par les pesticides	59
Figure 39 : Evolution du taux plasmatique de phosphatase alcaline (UI/L) des souris témoins et traitées par les pesticides	60

LISTE DES TABLEAUX	PAGES
Tableau 1 : propriétés physico-chimiques d'abamectine	18
Tableau 2 : les cultures d'abamectine	21
Tableau 3 : propriétés physico-chimique d'aceplan	31
Tableau 4 : les paramètres hématologiques	61



INTRODUCTION GENERALE

Les pesticides constituent un enjeu important pour la qualité de notre alimentation et de notre environnement, car ils sont devenus une technique quasiment indispensable à la plupart des pratiques agricoles quel que soit le niveau de développement du pays. (Messiad et al., 2015).

Le terme "pesticide" couvre toutes substances ou produits utilisés dans l'agriculture et dans d'autres secteurs pour prévenir, détruire, combattre ou contrôler les prédateurs des cultures, des produits agricoles ou encore pour protéger les espaces publics contre les insectes, les végétaux, les animaux ou les microorganismes nuisibles. Cette vaste gamme de composés incluant des insecticides, des fongicides, des herbicides, nématicides, acaricides et d'autres ...

Idéalement un insecticide doit être mortel aux ravageurs ciblés, mais pas à l'espèce non ciblée, y compris l'Homme. Malheureusement, ce n'est pas le cas, donc la controverse d'utilisation et l'abus de pesticides a fait surface.

L'utilisation effrénée, le non-respect des doses prescrites, et l'accumulation de la matière active de ces produits chimiques impose leurs effets toxiques sur les fonctions physiologiques en perturbant le fonctionnement de différents organes dans le corps.

En Algérie, notamment Constantine, les deux types d'insecticides largement utilisés à cause de leurs rapport cout/efficacité sont l'abamectine (fait partie de la famille des avermectines) qui agit en stimulant la production d'acide aminobutyrique, neurotransmetteur inhibiteur GABAergique responsable de l'arrêt de la transmission nerveuse. Ce dernier active le canal chlore induisant un effet inhibiteur responsable d'un blocage de l'influx nerveux. Et l'aceplan (fait partie de la famille des néonicotinoïdes) est considéré comme ayant une excellente activité contre les insectes susceptibles de provoquer des effets agonistes en se liant aux récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine entraînant ainsi une excitation, une paralysie anormale et la mort d'organismes nuisibles (Tian et al., 2016).

Nous voulons apporter une certaine lumière pour y avoir clair par notre travail concernant ces deux pesticides et afin d'approfondir les données sur leurs toxicité (seuls et en combinaison); Nous avons mis en évidence une enquête à l'INPV et une étude expérimentale chez des souris males (choisis en raison de son rythme rapide de reproduction ; son faible cout ; 90 % de leurs gènes en commun avec l'espèce humaine ; sont très faciles à manipuler et

sont suffisamment petites pour permettre aux laborantins de réaliser des tests sur de nombreux individus dans un espace limité.)

L'objectif de notre 'étude est basé sur :

- ❖ Le suivi de la toxicité aigüe :
 - Abamectine seul.
 - Aceplan seul.
 - La combinaison entre abamectine et aceplan.
- ❖ Evaluation des effets de ces insecticides sur certains paramètres hépatiques et hématologiques.
- ❖ Evaluation des altérations structurales à partie de l'étude histologique du foie et du rein.

Notre travail est scindé en six chapitres :

1. Le premier chapitre : est une généralité sur le devenir des pesticides ; leurs effets, leurs états en Algérie notamment à Constantine.
2. Le deuxième chapitre : nous présentons principalement la molécule d'abamectine avec son utilisation aussi son mode d'action dans l'organisme, sa toxicité sur les principales fonctions dans l'organisme.
3. Le troisième chapitre : consiste à étudier principalement la molécule d'acétamipride avec leur utilisation, aussi leur mode d'action dans l'organisme, sa toxicité sur les principales fonctions dans l'organisme.
4. Le quatrième chapitre : nous exposons la combinaison entre les pesticides.
5. Le cinquième chapitre : est consacré pour le matériel et les différentes méthodes utilisées.
6. Le sixième chapitre : nous examinons l'ensemble des résultats obtenus et leurs discussions.

Comme aboutissement une conclusion générale viendra mettre fin à ce travail elle se veut à la fois un résumé synthétique des chapitres précédents et perspectives d'avenir.



CHAPITRE I : PESTICIDES
ET SANTE HUMAINE

1. Historique :

La lutte contre les ravageurs a certainement été de tout 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 (CALVET, 2000).

Deux périodes peuvent être distinguées pour décrire le développement très important des pesticides ; ce sont la première et la deuxième moitié du XXe siècle approximativement séparées par la deuxième guerre mondiale (CALVET, 2000). Avant 1950 : Durant cette période l'usage des composés arsenicaux, utilisés contre les insectes ravageurs. À côté des insecticides minéraux, un développement considérable des insecticides organiques d'origine naturelle et synthétique, représentés par des composés organochlorés qui sont des biocides particulièrement efficaces. Certaines sources estiment les années 1940 et 1950 pour le début de l'ère des pesticides. Durant cette période ; la lutte contre les maladies des plantes est toujours assurées par le soufre et par le cuivre (BOLAND, 2004).

Après 1950 : Pour cette période l'utilisation des pesticides est développée au cours de la deuxième moitié du XXe siècle. De nombreuses substances ont été découvertes ; ils appartiennent aux familles chimiques des organophosphorés, des carbamates et des pyréthrinoides.

À partir du début de 1960, l'utilisation des pesticides est montée en flèche en Asie et en Amérique du Sud. 4,65 % des pesticides dans le monde sont utilisés dans les pays développés, mais l'utilisation dans les pays en développement est de plus en plus élevée (CALVET, 2000).

2. Définition des pesticides :

Le terme pesticide s'est construit à partir du suffixe «-cide » qui signifie « tuer » et de la racine anglaise « Pest » qui désigne tout animal ou plante (virus, bactérie, champignon, ver, mollusque, insecte, rongeur, oiseau et mammifère) susceptible d'être nuisible à l'homme et à son environnement (Periquet, 1986), et regroupe toute substance destinée pour protéger les cultures contre les ennemis ou bien utilisée pour l'assainissement des locaux, matériels et véhicules qui servent pour l'élevage des animaux domestiques ou encore dans la collecte, le transport, le stockage ou la transformation des produits d'origine animale ou végétale (El Bakouri, 2006).

D'un point de vue réglementaire, on distingue ceux utilisés pour la protection des végétaux, appelés produits phytosanitaires ou phytopharmaceutiques, de ceux utilisés pour préserver la santé humaine et animale, appelés biocides (ORS, 2007).

Leur action peut se faire par :

- Le contact.
- Ingestion.
- Autres sortes d'expositions effectives pendant les phases de croissance (BOLAND et al, 2004)

3. Conception du produit phytosanitaire

Un pesticide est constitué de nombreuses molécules comprenant (figure 1) :

3.1. Une ou plusieurs matières actives (Ma) :

Ce sont des éléments Principaux permettant l'efficacité du pesticide qui confèrent au produit l'effet poison désiré. la Ma peut également être reconnue grâce à un numéro de produit chimique, ainsi que grâce à un nom chimique.

Les substances actives ne sont pas utilisées telles quelles mais elles sont formulées, la formulation des pesticides vise à assurer une efficacité optimale à la substance active et à en faciliter l'application pour l'agriculture. C'est la matière active qui donne au pesticide un effet toxique. Les propriétés d'un pesticide découlent pour l'essentiel de sa matière active. le produit commercial est donc un mélange de plusieurs composants il contient la substance active associée à divers formulant :

3.2. Un diluant :

Qui est une matière solide ou un liquide incorporé à une préparation et destiné principalement à diminuer la concentration de la matière active. Dans le cas d'une préparation liquide, il s'agira d'un solvant, d'argile ou de talc pour les préparations solides. Dans ce dernier cas le diluant est dénommé charge.

3.3. Un ou plusieurs additifs (adjuvants) :

Ce sont des substances en théorie dépourvues d'activité biologique, mais qui sont susceptibles de modifier les propriétés du pesticide et d'en faciliter l'utilisation, l'application et le transport du produit permettant, par exemple, une meilleure pénétration dans le végétal. Ces adjuvants comprennent des stabilisants, des adhésifs, des colorants, des matières répulsives, des tensioactifs des émulsionnant et parfois des antidotes (Diehl, 1975).

C'est pourquoi des produits qui contiennent la même matière active peuvent avoir des effets différents en fonction des autres constituants. Cette note ne présente que les effets de la matière active de base.

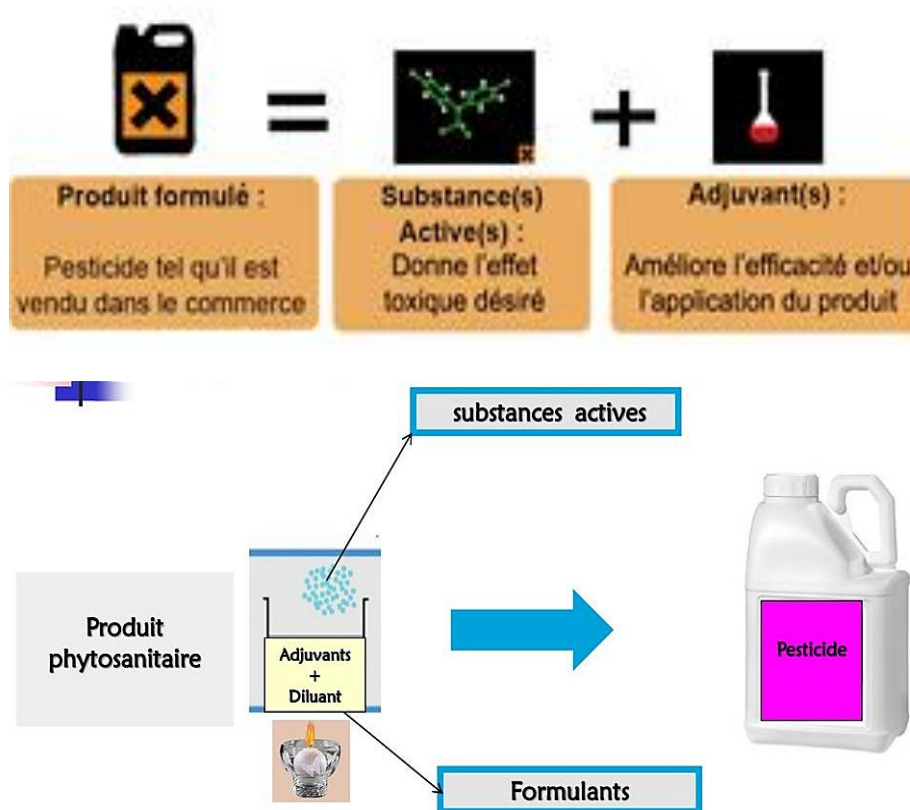


Figure 1 : les composants d'un pesticide

EFFICACITE D'UN PESTICIDE DEPEND : (d'après l'INPV.)

Deux facteurs qui sont un facteur interne (bon produit) et un Facteur externe (bonne application)

100%efficacité =50 % bon produit+50% bonne application

4. Classification biologique (selon la cible) :

Le premier système de classification repose sur le type de parasites à contrôler. il existe principalement trois grandes familles de produits phytosanitaires selon la nature des cibles visées : les insecticides, les fongicides et les herbicides.

4.1. Les fongicides :

Très fréquemment employés contre les maladies cryptogamiques, les fongicides assurent une excellente protection contre le développement des champignons parasites et permettent l'obtention de plantes saines. On distingue deux grands groupes de fongicides : les fongicides minéraux et les fongicides organiques qui sont majoritairement des produits de synthèse (CSAA, 2004).



Figure_2 : Exemple des fongicides

4.2. Les insecticides :

Les insecticides sont toute substance qui tue les insectes, empêche l'éclosion des œufs, altère le développement normal des larves ou la maturation sexuelle (Chafik, 2002).

Ils se répartissent en trois grands groupes selon leur nature chimique : substances minérales, molécules organiques d'origine naturelle, végétale, ou produits organiques de synthèse qui sont de loin les plus utilisés (Margoum, 2003).



Figure 3 : Exemple des insecticides

4.3. Les herbicides :

Ce sont des substances destinées à éliminer les mauvaises herbes adventices des cultures. Ils ont des modes d'action peu diversifiés car ils agissent sur une ou plusieurs étapes de la photosynthèse (Chafik, 2002)



Figure 4 : Exemple des herbicides

L'herbicide le plus connu est le glyphosate (Roundup) qui inhibe la synthèse des acides aminés dans les plantes jugées « indésirables » pour les cultures (Foubert, 2012). Selon Dajoz, (2006), à celles-ci s'ajoutent des produits divers tels que :

- **Les acaricides** : Les acaricides sont toxiques pour les acariens hématophages ou phytophages (araignées rouges). On distingue en outre :

- **Les nématicides** : toxiques pour les vers du groupe des nématodes.
- **Les rodenticides** : contre les rongeurs.
- **Les molluscicides** : contre les mollusques : limaces et escargots.
- **Les corvifuges** : contre les corbeaux.



Figure 5 : Exemple des acaricides

5. Modes d'expositions aux pesticides :

Les pesticides sont utilisés, non seulement dans l'agriculture, mais aussi par divers autres acteurs (industries, collectivités territoriales) ainsi qu'en usage domestique et vétérinaire. Des problèmes de résidus dans les légumes, les fruits, etc... sont aussi mis en évidence (CPP, 2002). Les pesticides peuvent contaminer les organismes vivants via multiple voies d'exposition (figure 6). En effet, ces polluants pouvant pénétrer dans l'organisme par contact cutané, par ingestion des matrices alimentaires contaminées et encore par inhalation de l'air pollué (Utip et al. 2013). Il est classiquement considéré que la principale voie de contamination est la voie alimentaire. La consommation d'eau en représente 10 %, les 90 % restants les aliments. Toutefois, certains auteurs suggèrent que la voie de contamination par les aliments est surestimée alors que celle par l'eau est sous-estimée (Lampi P, 1992). La grande variété de produits rend difficile l'évaluation des expositions des populations, qu'il s'agisse de la population exposée professionnellement (agriculteurs ou manipulateurs), ou de

la population générale. La figure 6 résume les possibles voies d'exposition de l'environnement et de l'homme aux pesticides. (Merhi, 2008 ; CPP, 2002)

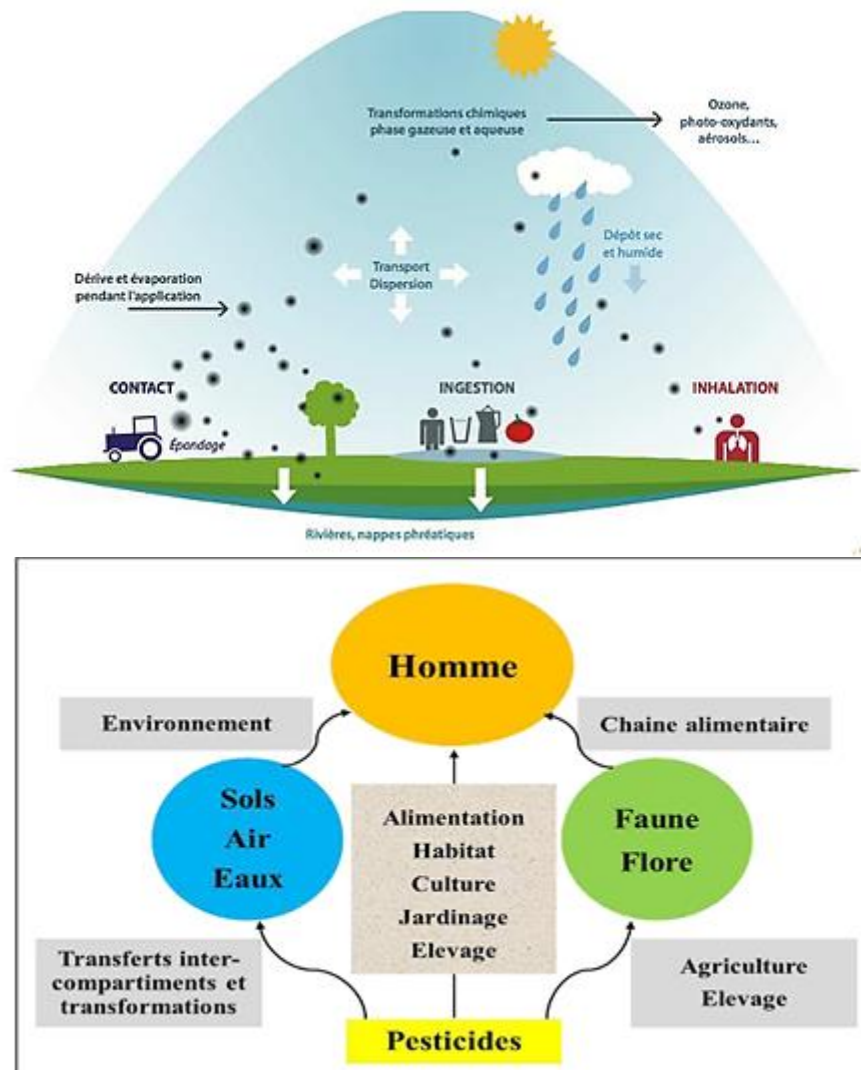


Figure 6 : Diffusion des pesticides après leur application sur des végétaux, vers l'air, les aliments, le sol et les eaux. (Ricoux, 2009).

6. Toxicité des pesticides :

La toxicité englobe l'ensemble des effets néfastes d'un toxique sur un organisme vivant. Autrement dit, il s'agit de la capacité inhérente à une substance chimique de produire des effets biologiques nocifs chez un organisme vivant et qui en font une substance dangereuse. L'effet toxique peut survenir au point de contact (effet local), ou bien à un endroit éloigné du point de contact initial (effet systémique) (CSSTQ, 2004). On distingue principalement les toxicités aiguës ou subaiguës et chroniques (Samuel et al, 2001).

Les pesticides possèdent tous, à différents degrés, un potentiel de toxicité. Malheureusement, ces produits peuvent aussi être toxiques pour des organismes

non visés dont l'humain ; cette toxicité dépend donc de son mode d'absorption, de ses propriétés chimiques de son métabolisme et de l'élimination des métabolites.

6.1. Le risque d'intoxication pour l'homme :

Résulte à la fois du danger lié à la toxicité de la substance active (toxicité aiguë et chronique), et de l'exposition aux pesticides (dose journalière absorbée, quantité de résidus présents), selon la figure ci-dessous, et les expériences en laboratoire permettent de quantifier ces notions.

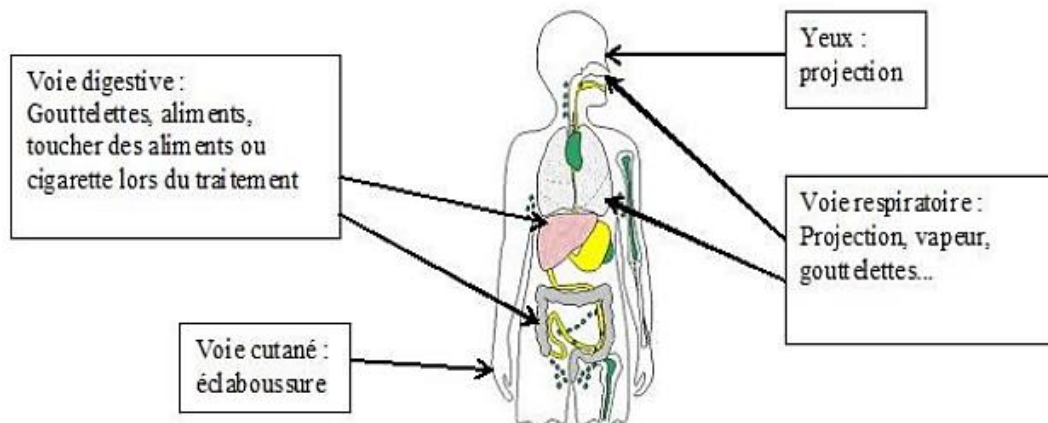


Figure 7 :Les voies d'entrées des polluants dans l'organisme.

6.2. Toxicité aiguës ou subaiguës :

Les effets aigus survenant à doses importantes chez l'homme sont maintenant assez bien documentés (intoxications accidentelles ou volontaires) (Prouvost et Declercq, 2005).

L'intoxication aiguë se manifeste généralement immédiatement ou peu de temps (quelques minutes, heures ou jours) après une exposition unique ou de courte durée à un pesticide. Le délai d'apparition des effets varie en fonction de la toxicité intrinsèque du produit utilisé, de la dose reçue, de la voie d'absorption et de la susceptibilité de l'individu. Les symptômes peuvent aller de la simple irritation à la mort (Cherin et al, 2012).

Les différents travaux sur les effets aigus des produits phytosanitaires retiennent principalement (Prouvost et Declercq, 2005):

- Les brûlures chimiques au niveau des yeux ;
- Les lésions cutanées ;
- Les effets neurologiques ;
- Les troubles hépatiques ;
- Les troubles digestifs ;
- Les effets neurotoxiques constituent l'une des manifestations les plus fréquentes des intoxications aiguës aux pesticides.

6.3. Toxicité chronique ou retardés :

Les intoxications chroniques aux pesticides affectent les mêmes systèmes que les intoxications aiguës, soit les systèmes respiratoire, nerveux, immunitaire et digestif sous forme d'une pathologie se situe entre 15 et 30ans, après l'exposition régulière à de faibles doses ou à une succession d'intoxications aiguës. La liste suivante en donne un aperçu (Boileau, 2015) :

- Affections du système digestif : nausées, indigestions, diarrhées, douleurs abdominales.
- Affection du système immunitaire : fièvre, tumeurs malignes du système lymphatique, sarcomes du tissu mou.
- Affections du système cardio-respiratoire : diminution de la capacité pulmonaire, tachycardie, hypertension, hypotension, exacerbation ou cause de l'asthme, pneumopathie d'hypersensibilité.
- Affections du système nerveux : déficit du développement neurologique.
- Neuropathies tardives, dégénérescence des tissus nerveux, anomalies du fonctionnement intellectuel et neuropsychologique, dont la maladie de Parkinson.
- Cancers du sein et des ovaires, des testicules et de la prostate et cancer du cerveau.
- Affections du système endocrinien.
- Mort.

6.4. Les pathologies émergentes de l'exposition aux pesticides :

De nombreuses études épidémiologiques montrent que l'exposition aux pesticides augmente notablement le risque de survenue de cancers, de troubles de la reproduction et de maladies neuro-dégénératives et hépatotoxicité.

6.4.1. Le stress oxydatif et l'effet des pesticides sur la mitochondrie :

L'exposition aux pesticides peut entraîner la production nette d'espèces réactives d'oxygène (ROS) dans les tissus lorsque les mécanismes de défense antioxydants sont submergés. Les ROS sont souvent des radicaux libres (c-à-d des espèces contenant de l'oxygène et un électron non apparié, telles que le superoxyde [$O_2 \cdot^-$] et le radical hydroxyle [OH]), ce qui les rend très instables au sens chimique. Les pesticides peuvent pénétrer directement dans les cellules à travers la membrane ou grâce à des mécanismes de transport. Ainsi, ils peuvent agir directement sur l'équilibre NADH/NAD⁺ en augmentant les ROS qui perturbe le fonctionnement mitochondrial. Ils peuvent également agir directement sur le complexe I de la chaîne respiratoire entraînant une augmentation des ROS une induction des mécanismes

apoptotiques par une libération du cytochrome C (CytC) et une activation des caspases, une altération de l'ADN nucléaire, ainsi qu'une oxydation et une agrégation des protéines.

Les pesticides peuvent augmenter les niveaux de ROS, tels que le superoxyde, Cependant, quel que soit le mécanisme par lequel les ROS sont produites, une conséquence de leur surproduction est qu'ils peuvent causer de nombreux dégâts d'ADN et de protéines dans les cellules.

La figure suivante définit les effets des pesticides sur la mitochondrie et conséquences au niveau cellulaire :

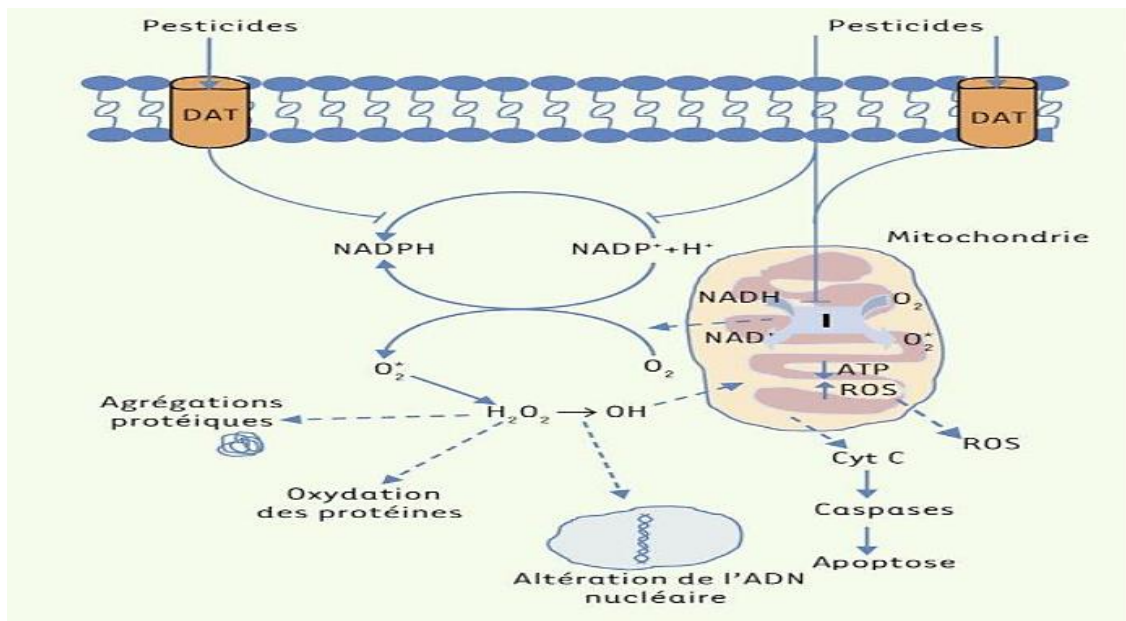


Figure 8 : Effets des pesticides sur la mitochondrie et les conséquences au niveau cellulaire.

6.4.2. Hépatotoxicité :

Les résidus de pesticides dans les aliments peuvent nuire au tissu hépatique puisqu'ils sont métabolisés ici. Il existe des cas de troubles chroniques du foie conduisant à une cirrhose. Certains pesticides ne sont pas si dangereux, mais leurs métabolites provoquent des dommages graves au parenchyme hépatique. La cirrhose commence, elle ne s'arrête jamais même après le retrait de la cause principale (Chauhan et Singhal, 2006).

6.4.3. Les maladies neurodégénératives :

Les maladies neurodégénératives sont liées à la dégénérescence et à la mort de neurones, le type de neurones atteints conditionne le type de maladie. De récentes études épidémiologiques suggèrent que les pesticides pourraient contribuer au développement des maladies neurodégénératives, comme les maladies de Parkinson et d'Alzheimer.

7. Situation mondiale des pesticides :

A l'international, selon les données FAOSTAT de 2015, les dix pays qui utilisaient le plus de pesticides (total) étaient la Chine (1 763 000 t), le Brésil (395 646 t), la France (63818 t), l'Italie (60 967 t), l'Espagne (59 018 t), l'Inde (56 100 t), l'Allemagne (48 593 t), la Turquie (39 026 t), la Pologne (23 996 t), la Corée du Sud (19 482 t) et le Royaume-Uni (18 302 t). Entre 1990 et 2015, tous ces pays ont eu une utilisation stable ou croissante de pesticides, sauf pour le Royaume-Uni (diminution après 2006). Si les données ne sont pas disponibles en 2015 pour les Etats-Unis, leur usage était d'un peu de plus de 400 000 tonnes de pesticides (utilisation constante depuis 1990).

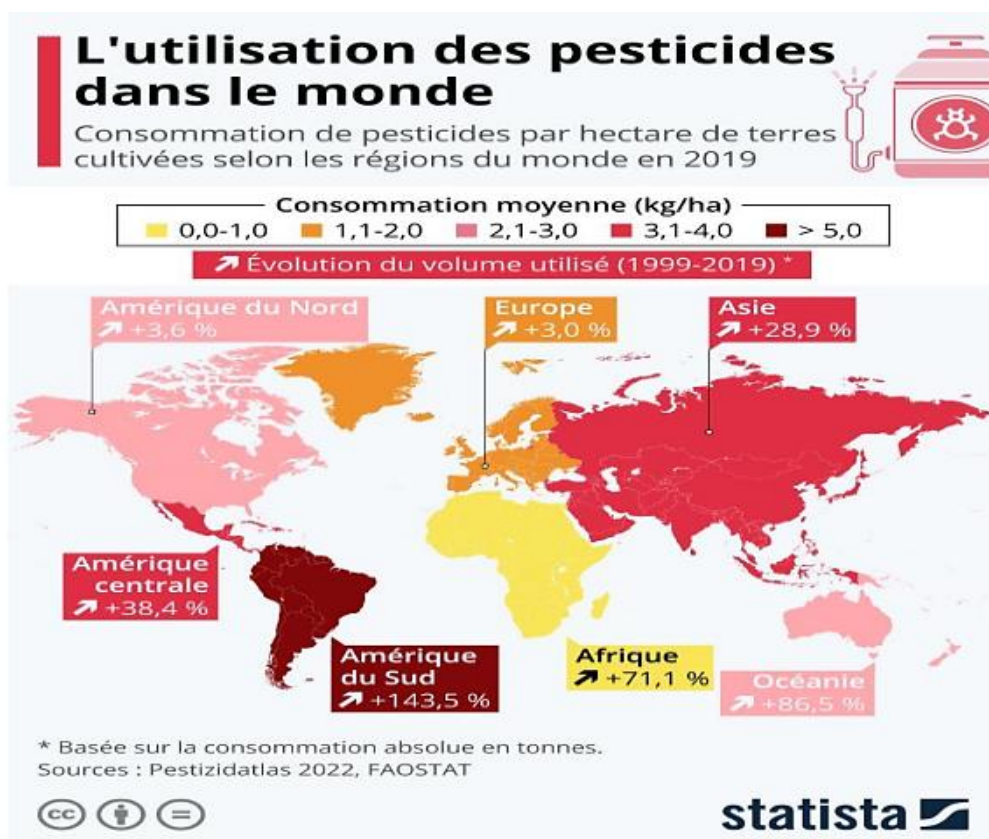


Figure 9 : Utilisation des pesticides dans le monde (FAOSTAT, 2022).

7.1. Situation des pesticides en Algérie :

L'Algérie est classée parmi les pays qui utilisent les plus grandes quantités de pesticides. Récemment dans notre pays, l'usage des pesticides ne cesse de se multiplier dans de nombreux domaines et en grandes quantités. Ainsi environ 400 produits phytosanitaires sont homologués en Algérie dont une quarantaine de variétés sont largement utilisés par les agriculteurs (Bouziani, 2007).

7.2. Les pesticides appliqués dans la plasticulture de Constantine et leurs effets sur la santé humaine :

Constantine, perçue comme ville de commandement de la région Est algérien, occupe une position centrale dans cette région de l'Algérie, constitue une unité géographique importante elle se caractérise par une occupation des sols à dominance agricole, avec une SAU qui représente 79.56% de sa surface totale, avec un potentiel composé de terres alluvionnaires à hautes potentialités agricoles (bassins maraîchers de la wilaya), de la plaine du Haut Rhumel (Ain Smara), de la plaine du bas Rhumel (Hamma Bouziane, Ibn Ziad et Messaoud Boudjeriou), de la plaine de Boumerzoug (Khroub, O.Rahmoune).

D'après le directeur d'INPV. Les produits phytosanitaires à usage agricole sont soumis, avant leur mise sur le marché en Algérie, à une homologation délivrée par le Ministère en charge de l'agriculture. et pour mieux comprendre il nous a donné un index des produits phytosanitaire à usage agricole.

7.3. L'homologation :

Processus par lequel l'autorité nationale compétente approuve la vente et l'utilisation d'un pesticide, après examen de données scientifiques complètes montrant que le produit est efficace pour les usages prévus et ne présente pas de risques excessifs pour la santé humaine et animale ou pour l'environnement. La durée de validité de l'homologation est fixée à dix (10) années et arrive à terme le 31 décembre de la dixième année.

Un pesticide homologué est un produit dont la vente et l'utilisation ont été approuvées par les autorités nationales ou régionales compétentes après examen de données scientifiques complètes montrant que le produit contribue efficacement aux objectifs fixés et représente pas de risques inacceptables pour la santé humaine et animale ou pour l'environnement.

7.4. Les pesticides utilisés en Algérie :

L'herbicide glyphosate, l'un des plus utilisés dans le monde et en Algérie, (dont la production est la plus importante en volume), Blast, et les insecticides malathion et diazinon etc., qui font déjà l'objet d'interdictions ou de restrictions dans de nombreux pays, entrent dans la deuxième catégorie. Aceplan 20sp, abamectine, métidathion ,les fongicides :captane, biocuvivre.

7.5. Les pesticides utilisés à la région de Constantine :

Dans la région de Constantine, les agriculteurs utilisent différents types de pesticides dont l'approvisionnement se fait essentiellement chez les vendeurs les plus proches, et le choix de

ces derniers se fait selon l'expérience acquise par l'agriculteur dans le domaine de l'agriculture.

Les différents types des pesticides les plus fréquemment utilisés dans la région de Constantine d'après l'enquête réalisée

7.5.1. Les insecticides :

Parmi les insecticides on a trouvé :

- **ACEPLAN 20 SP:** C'est un insecticide systémique assurant une protection contre un grand nombre d'insectes nuisibles
- **Abamectine 1.8 :** est un insecticide –acaricide

7.5.2. Fongicide :

Parmi les fongicides on a trouvé :

- **SCORE :** C'est un fongicide systémique pour le contrôle de plusieurs champignons.
- **BLIN EXA :** C'est un fongicide systémique à large spectre, présentant une action préventive et curative sur un grand nombre de champignon notamment les oïdiums.

7.5.3. Herbicide :

Parmi les herbicides on a trouvé :

- **ROUNDUP :** C'est un herbicide foliaire systémique.
- **Oscar :** Herbicide systémique hautement actif contre les mauvaises herbes et graminées annuelles et vivaces en arboriculture et en viticulture.



CHAPITRE II : ABAMECTRINE

➤ **Généralités sur la famille des avermectines :**

Les avermectines (a: anti, verm: ver, ect : ectoparasites, in : produit pharmaceutique), sont issus de la culture de *Streptomyces avermitilis* (une bactérie tellurique présente naturellement dans le sol de l'espèce des Actinomycètes.). A partir de laquelle huit composés naturels ont été isolés : A1a, A1b, A2a, A2b, B1a, B1b, B2a, B2b (ShoopW, 1995). Quatre sont dits mineurs (les composés b : A1b, A2b, B1b et B2b) car synthétisés en petite quantité (entre 10 et 20% de la totalité des huit composés). Les quatre autres composés sont dits majeurs (les composés à : A1a, A2a, B1a et B2a) et sont synthétisés en plus grande quantité lors de la fermentation (entre 80 et 90% de la totalité des huit composés), ce qui en fait de bons candidats pour une production industrielle (DerlonA, 2006). Les homologues a et b ont une activité presque identique. Leur séparation au cours de la fermentation à grande échelle est difficile et sans intérêt, de sorte que, dans la littérature, on considère quelques fois que quatre types d'avermectines : A1, A2, B1 et B2 (Fellowes, 2000); L'une des matières actives appartenant à cette famille est connu sous le nom d'abamectine : c'est un produit qui a été largement utilisée dans le monde et reste l'un des pesticides les plus couramment utilisés en Algérie.



Figure 10 : *Streptomyces avermitilis*.

1. Abamectine :

Est un Insecticide acaricide appartient à la famille des avermectines, qui sont les lactones macrocycliques produites par un sol actinomycète, *Streptomyces avemitilis* (Fisher et Mrozik, 1989 ; Burg et Stapley, 1989). Abamectine (avermectine B1) est un mélange de deux composants : un composant principal avermectine B1a 80% du mélange, et un Composant

mineur avermectine B1b, 20% du mélange, Ces deux composants, B1a et B1b ont des propriétés biologiques et toxicologiques très similaires, différent par un seul groupe de méthylène. Cette substance est découverte à l'origine au Japon. Elle est enrichie en huile pour faciliter la pénétration dans la plante. L'abamectine n'est pas considérée comme un produit biologique. Elle interfère dans la transmission de signaux entre les cellules nerveuses, en agissant sur le récepteur de l'acide g-aminobutyrique (GABA) dans le système nerveux périphérique. Et celui de glutamate-H celle-ci est dotée d'une activité translaminaire active contre les adultes et les nymphes, mais n'a pas d'action ovicide directe. En raison de sa nature lipophile élevée, l'abamectine à tendance à s'accumuler dans les tissus adipeux qui servent de réservoir de médicaments. Les niveaux les plus élevés d'abamectine ont été trouvés dans le foie et la graisse tandis que les plus faibles ont été trouvés dans les tissus cérébraux (Abd-Elhady H K, Abou-Elghar G2013).

1.1. La structure chimique

La formule brute $C_{48}H_{72}O_{14}$ (avermectine B1a) + $C_{47}H_{70}O_{14}$ (avermectine B1b).

Sa structure chimique est illustrée dans la figure 2

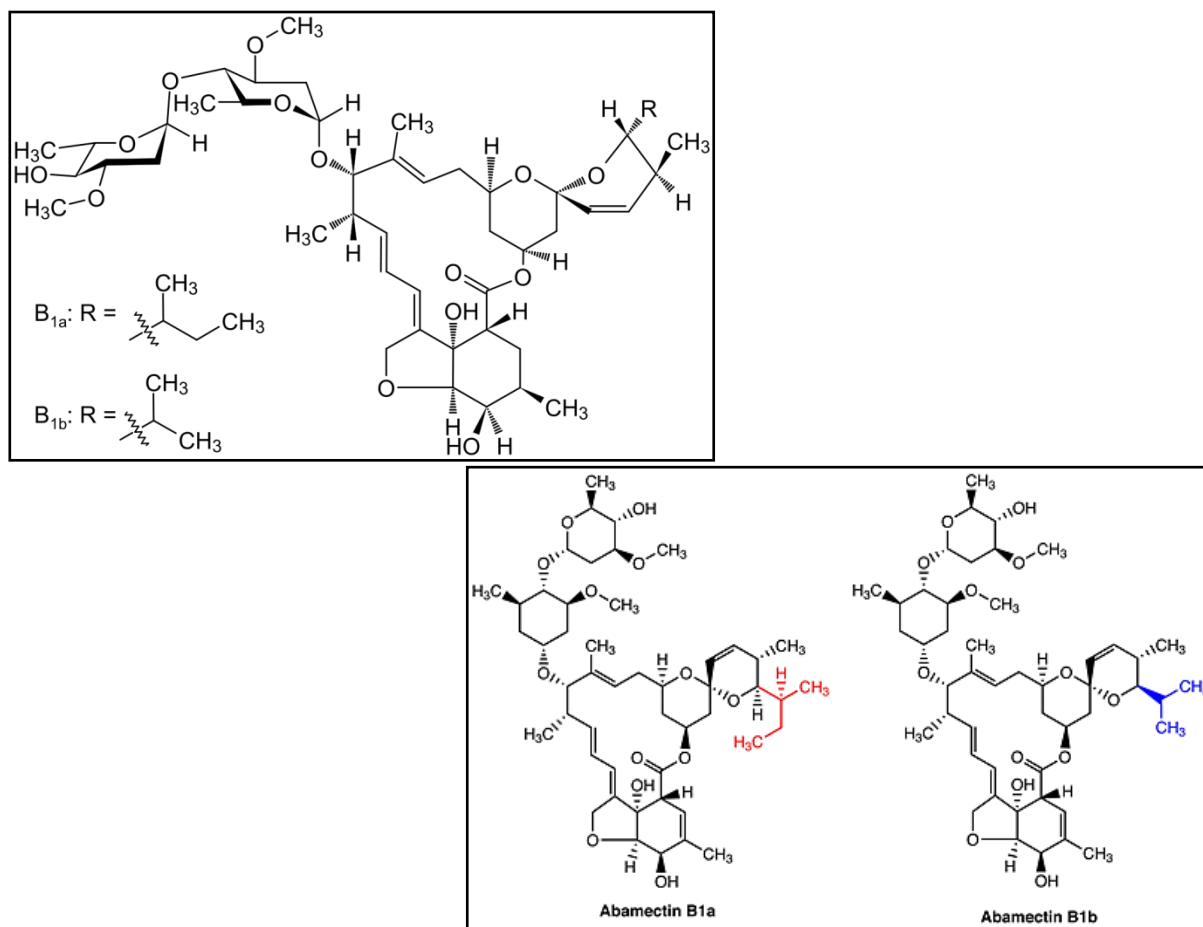


Figure 11: Structure chimique de la molécule d'abamectine (Jargot et al., 2013).

2. Caractéristiques

2.1. Utilisations :

L'abamectine est utilisé dans plusieurs domaines d'activités pour lutter contre des organismes vivants nuisibles :

- Comme substance active de produits phytosanitaires en tant qu'acaricide, insecticide pour le traitement des parties aériennes d'arbres fruitiers et légumes et les plantes médicinales dans le cadre de traitements vétérinaires.
- L'Abamectine peut contrôler les ravageurs résistants aux autres familles de pesticides.

2.2. Propriétés physiques :(Jargot, 2013)

L'abamectine se présente sous forme de solide cristallisé incolore à jaune pâle et inodore. En tant que substance active de produits phytopharmaceutiques, l'abamectine doit avoir une pureté égale ou supérieure à 850 g/kg (règlement (UE) n° 540/2011 de la Commission du 25 mai 2011).

L'abamectine est non volatile, insoluble dans l'eau (environ 0,001 g/L à 25 °C), soluble dans de nombreux solvants organiques polaires (acétone, toluène, isopropanol...).

Formulation EC : concentré émulsionnable

Concentré liquide homogène, Applicable sous forme d'émulsion, après dilution dans l'eau.

2.3. Propriétés chimiques :

L'abamectine est un composé qui se dégrade très rapidement à la lumière, stable aux pH 5 à 9 à 25 °C dans l'eau, et non facilement biodégradable.

Le tableau 1 récapitule l'essentiel des propriétés physico-chimiques et biologiques de l'abamectine

Tableau 1 : propriétés physico-chimiques d'abamectine

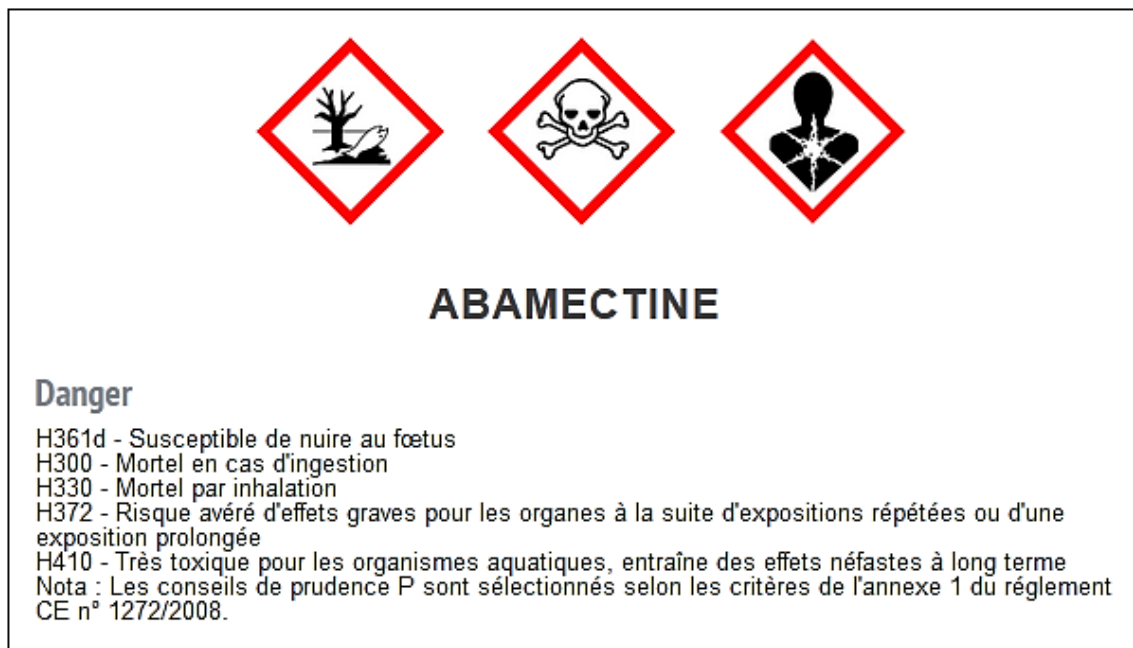
La masse molaire	873 ,09
Solubilité dans l'eau	Peu soluble
Pression de vapeur	0,2 μ Pa
Constante de Henry	2,70.10 Pa m .mol ⁻³ 3 -1
Densité	1,16
Point de fusion	150 -155°C
Coefficient de partage ectanol /eau	3,96 à 20 °C et PH =6,9

Valeurs Limites d'Exposition Professionnelle :

Aucune VLEP n'a été établie spécifiquement pour l'abamectine

Méthodes de détection et de détermination dans l'air :

Aucune méthode n'a été développée pour le prélèvement et le dosage de l'abamectine dans l'air des lieux de travail (Inrs, 2013).



Selon l'annexe VI du règlement CLP.

ATTENTION : pour la mention de danger H372, se reporter à la section "Réglementation".

Figure12: étiquette d'abamectine

3. Mode d'action d'abamectine :

- L'Abamectine agit par ingestion et dans une moindre mesure par contact sur les formes mobiles d'acariens et les insectes piqueurs suceurs présents sur les cultures légumières et les arbres fruitiers. (SAg pesticides, 2013).
- C'est un modulateur allostérique, il migre jusqu'à la jonction neuro- musculaire chez l'insecte où cohabitent les récepteurs glutamate-H et GABA (l'acide γ -aminobutyrique). Il se lie indifféremment sur ces deux sites d'action ; leur interaction avec les canaux chlore-dépendants du récepteur provoque un afflux massif d'ions chlore dans la cellule, entraînant une hyperpolarisation des neurones. Cette action neurotoxique est exercée sur la transmission synaptique et neuromusculaire, provoquant l'immobilisation rapide des parasites et, en quelques jours, leur mort. Et en paralysant le système nerveux des acariens et des insectes. Après avoir ingéré la substance active, ces derniers cessent de se nourrir et finissent par mourir. Les troubles

hémodynamiques seraient en relation avec une libération d'oxyde nitrique (NO). En général, elle survient dans les 3 à 4 jours pour atteindre l'efficacité maximale.

- C'est un produit translaminaire (pénétrant), ce qui veut dire que l'abamectine pénètre dans la feuille sur laquelle il a été appliqué. Il y reste stocké et la protège contre les ravageurs piqueurs et broyeurs, ce qui confère au produit une longue durée d'action (3 à 4 semaines).

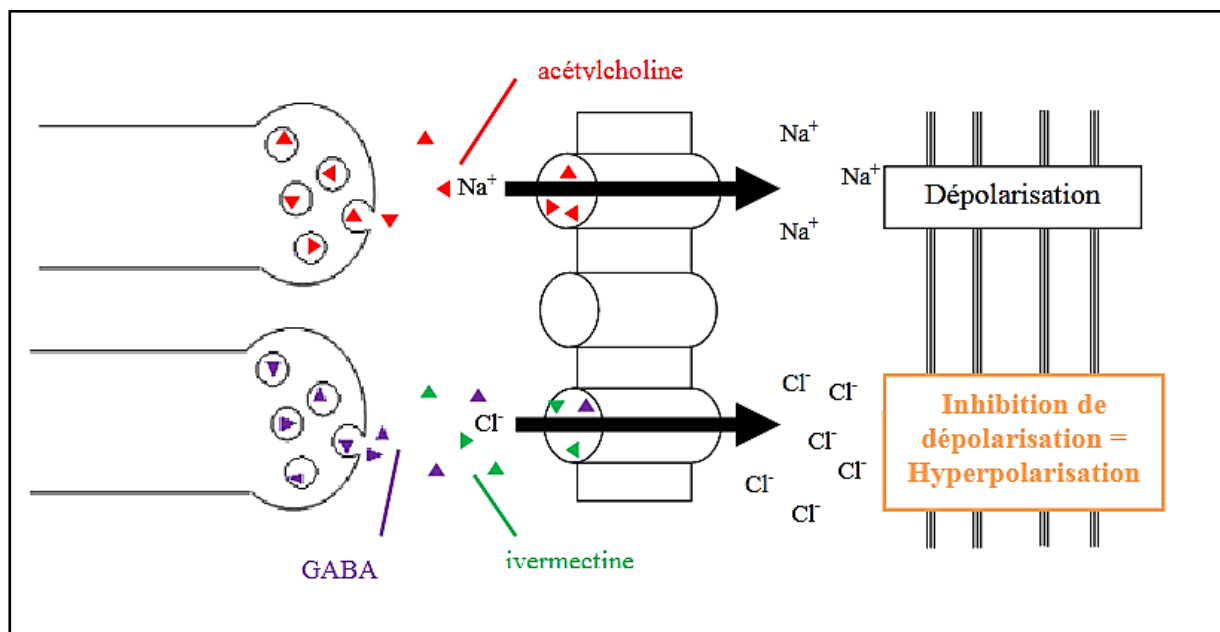


Figure 13 : Mode d'action des avermectines.

Les avermectines sont des agonistes GABAergiques : leur interaction avec les canaux chlore-dépendants du récepteur provoque un afflux massif d'ions chlore dans la cellule, entraînant une hyperpolarisation des neurones bloquant la transmission post-synaptique, à l'origine de paralysies. Les troubles hémodynamiques seraient en relation avec une libération d'oxyde nitrique (NO) (DufaureC, 2012).

3.1. Contre quels ravageurs (cibles) :

- L'Abamectine est doté de propriétés acaricides et insecticides.
- Il est surtout utilisé pour lutter contre les acariens, les thrips et les mouches mineuses des feuilles (qui sont souvent considérées comme des ravageurs secondaires) sur les principales cultures légumières : tomate, aubergine, courge, melon, poivron, piment.
- Il est également utilisable contre les teignes, les foreuses et les différentes chenilles des feuilles et des fruits.

- L'activité contre les pucerons est en général moindre, car ceux-ci prélèvent la sève directement dans les vaisseaux de la plante. (RECA Niger, 2013).

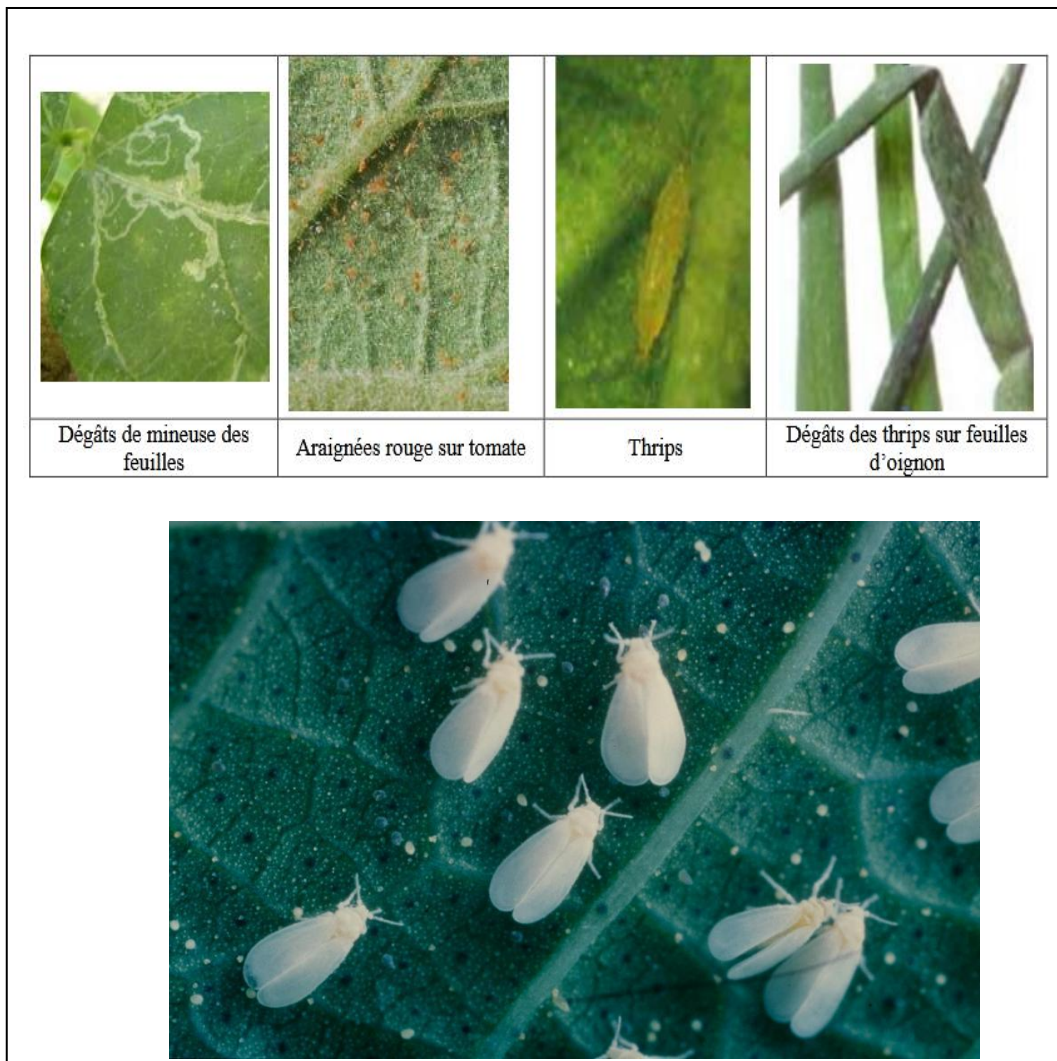


Figure 14 : les ravageurs ciblés par l'abamectine

Tableau 2 : les cultures d'abamectine

Culture	Parasite	Dose	Délais Avant récolte
Agrumes	Mineuse	50 (ml/hl)	7 jours
Cultures maraîchères	Thrips	50 (ml/hl)	7 jours
Cultures légumières	Acariens	75 (ml/hl)	7 jours
Pommier	Psylle	75 (ml/hl)	7 jours

3.2. Mécanisme d'action sur les insectes :

Chez les insectes, l'abamectine agit en stimulant la libération pré synaptique du neurotransmetteur inhibiteur connu sous le nom d'acide urique. Cela provoque l'amélioration de la liaison de l'acide urique aux récepteurs post-synaptiques tels que le glutamate, un acide aminé essentiel.

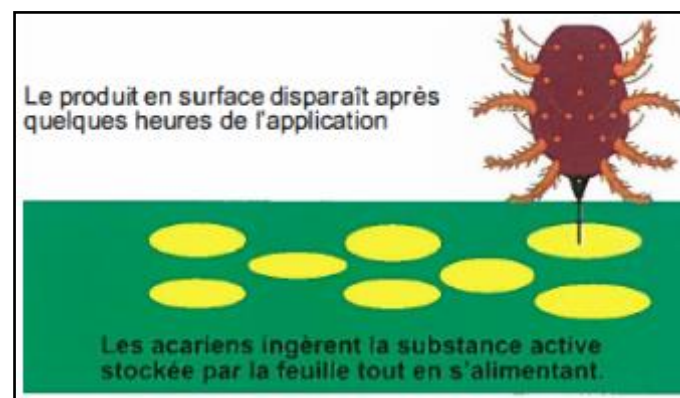
3.3. Mécanisme d'action sur les acariens :

Chez les acariens, l'abamectine neutralise la transmission du signal dans les connexions neuromusculaires en amplifiant l'action de l'acide γ -aminobutyrique. Cela se produit à partir d'une augmentation de la perméabilité de la membrane au calcium. L'acarien ne manifeste aucun signe d'hyperexcitation, ce qui suggère, que le produit agit très fortement au niveau du système neuromusculaire.

L'abamectine pénètre rapidement dans les tissus végétaux après pulvérisation (temps de séchage de la pulvérisation). sa localisation dans le parenchyme foliaire protège la substance active vis-à-vis des facteurs climatiques.



La feuille fonctionne alors comme un réservoir où les acariens qui s'alimentent ingèrent la substance active. Le produit en surface de la feuille et des fruits disparaît après quelques heures de l'application ce qui élimine le danger pour les auxiliaires.



Dans les deux cas, les insectes et les acariens sont paralysés et meurent. Cependant, la grande différence de cet insecticide est qu'il n'affecte pas le système cholinergique (activité du neurotransmetteur acétylcholine).

3.4. Efficacité:(d'après INPV)

- Produit révolutionnaire
- Double action (Ingestion et contact)
- Mode d'action unique en son genre (Multi-site)
- Résistant aux facteurs climatique (Pluie, UV...)
- Action translaminaire = une bonne persistance disparaît en quelques heures s'utilise à des doses réduites Facile d'utilisation.

4. Toxicité :

4.1. DL 50 : la dose létale médiane :

La DL50 est la quantité d'une matière, administrée en une seule fois, qui cause la mort de 50 % (la moitié) d'un groupe d'animaux d'essai. La DL50 est une façon de mesurer le potentiel toxique à court terme (toxicité aiguë) d'une matière.

L'abamectine est très toxique par voie orale chez les souris. La DL50 obtenue par administration dans de l'huile de sésame est 13,6 mg/kg; (varie de 14 mg/kg à plus de 80 mg/kg) chez le mâle et la femelle respectivement (D. Kanungo and Rudolf Pfei 2015)

4.2. Toxicocinétique – Métabolisme :

L'ivermectine B1a est absorbée rapidement par voie orale et largement distribuée dans tout l'organisme. Elle est rapidement et presque exclusivement excrétée par les fèces après métabolisation hépatique (INRS, 2013).

4.2.1. Chez l'animal :

a- Absorption :

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

L'ivermectine B1a, par administration orale dans de l'huile de sésame ou dans du polyéthylène glycol chez le rat, est rapidement (Tmax entre 4 et 8 h) et presque totalement absorbée. Sa biodisponibilité après administration orale correspond à 86 % de celle observée par voie intraveineuse. Une étude chez le singe rhésus montre une pénétration percutanée de

l'ivermectine B1a inférieure à 1 %. Ce faible taux d'absorption a été confirmé dans une étude in vitro sur épiderme humain (0,5 %).

b- Distribution :

L'ivermectine B1a par voie orale, est largement distribuée dans tout l'organisme, avec une teneur en résidus plus élevée dans le tissu adipeux. Après administration répétée pendant 14 jours, l'ivermectine B1a ne présente pas de potentiel d'accumulation. 7 jours après la dernière administration, la radioactivité résiduelle dans la carcasse et les organes représente moins de 1 % de la radioactivité administrée, et est principalement localisée dans les graisses. Une étude comparative de la clairance et de la distribution après administration unique par voie orale d'ivermectine B1a chez le rat montre un profil toxicocinétique similaire.

c-Métabolisme :

Le métabolisme de l'ivermectine B chez le rat est complexe (11 métabolites différents ont été identifiés). Les principales voies de biotransformation mises en œuvre sont des réactions de déméthylation, d'hydroxylation, de clivage du cycle oléandrosyle et d'oxydation. L'ivermectine B1a est le composé majoritairement retrouvé dans les fèces (24 % à 45 % de la dose administrée), elle n'est pas retrouvée dans les urines

d- Elimination :

Après administration par voie orale chez le rat, l'ivermectine B1a est rapidement excrétée presque exclusivement par les fèces. Plus de 90 % de la dose administrée est éliminée 7 jours après le traitement avec une vitesse initiale d'excrétion plus lente chez les femelles. Les excréctions urinaire et biliaire sont minoritaires (1 % et 4 % respectivement). L'excrétion via les fèces se fait essentiellement par sécrétion intestinale faisant intervenir la **glycoprotéine-P(P-gp)**, transporteur transmembranaire responsable d'un flux actif, ATP-dépendant. Diverses études montrent que l'ivermectine, à l'instar des autres ivermectines, est un substrat de la P-gp. Ce transporteur, codé par le gène *abcb1a* (*mdr-1*), est principalement exprimé dans l'intestin, le foie, la barrière hémato-encéphalique, le placenta et les reins. Par son action d'efflux et sa localisation, la P-gp réduit la biodisponibilité des xénobiotiques substrats. Les études des effets de la P-gp sur le devenir des lactones macrocycliques, chez les souris transgéniques déficientes en P-gp et chez des souris naturellement déficientes en P-gp (souche CF-1), montrent des concentrations tissulaires, notamment au niveau du cerveau, bien supérieures chez les souris déficientes en P-gp par rapport à celles observées chez les souris de type sauvage.

4.2.2. Chez l'homme : (inrs 2013)

On ne dispose d'aucune donnée de métabolisme chez l'homme. Cependant les paramètres seraient proches de ceux de l'ivermectine, appartenant à la même famille chimique, utilisée comme antiparasitaire en thérapeutique humaine : absorption digestive de 20 à 30 % de la dose ingérée, fixation aux protéines plasmatiques d'environ 10 %, large volume de distribution (5 L/kg), faible passage de la barrière hémato-méningée, métabolisme hépatique avec excrétion fécale des métabolites, demi-vie d'élimination de 41 heures.

La dose journalière admissible¹¹ (DJA) de l'abamectine, fixée dans le cadre de son approbation, est de 0,0025 mg/kg p.c.¹²/j. Elle a été déterminée en appliquant un facteur de sécurité de 100 à la dose sans effets néfastes, obtenue dans des études de toxicité d'un an et de 18 semaines par voie orale chez le chien.

La dose de référence aiguë¹³ (ARfD) de l'abamectine, fixée dans le cadre de son approbation, est de 0,005 mg/kg Elle a été déterminée en appliquant un facteur de sécurité de 100 à la dose sans effets néfastes, obtenue dans une étude de neurotoxicité aiguë par voie orale chez le rat (Anses, 2011).

a- Toxicité humaine :

L'exposition aiguë aux préparations commerciales à base d'abamectine entraîne, outre des réactions irritatives fortes de la peau et des muqueuses, une dépression du système nerveux possiblement liée à une intoxication aux solvants de la préparation. Aucune donnée sur les effets chroniques, génotoxiques, cancérogènes ou sur la reproduction n'est disponible. Les données publiées concernent les effets rapportés chez l'homme lors de l'exposition aux préparations commerciales. La présence de Co-formulant dans les préparations est susceptible de modifier sensiblement le profil toxicologique observé chez l'animal à partir des études effectuées sur la substance active seule.

b- Toxicité aiguë :

Dans les cas rapportés au décours d'une exposition professionnelle, outre les réactions irritatives, la plupart des symptômes entraînent dans le cadre d'un syndrome ébrié compatible avec une intoxication aiguë par les solvants présents dans la spécialité commerciale contenant l'abamectine. (ECHA, 2010)

c- Exposition par inhalation :

L'inhalation de brouillard de pulvérisation peut causer des signes mineurs d'irritation des voies aériennes supérieures.

d- Exposition par contact cutané ou oculaire :

Les projections cutanées ou oculaires du concentré émulsionnable d'abamectine peuvent provoquer une brûlure chimique en cas de retard à la décontamination, possiblement en lien avec la présence de Co-formulant irritants ; un cas d'eczéma est rapporté.

e- Exposition par ingestion :

Les signes précoces de l'intoxication aiguë sont une mydriase, une ataxie et des tremblements. Des troubles digestifs y sont souvent associés à type de vomissements, douleur abdominale, diarrhée (rôle des co-formulants). Pour des doses supérieures à 100 mg/kg, on peut observer un coma, des convulsions, une acidose métabolique, une hypotension et des complications à type de pneumopathie d'inhalation possiblement en lien avec les Co-formulant de type solvant.

f- Toxicité chronique : Pas de donnée chez l'homme.

4.2.3. La toxicité murine :

Études antérieures également démontré que l'abamectine nuit à la fonction antioxydant en stimuler la synthèse des espèces réactives d'oxygène (ROS) (Zhang et coll., 2017; Radi et al. 2020). En outre, il réduit la capacité immunitaire, déclenchant ainsi une immunodépression chez l'animal

Les Rats exposés aux ABM présentent une production importante d'ERO Espèces réactifs d'oxygène

Dans les tissus hépatiques et cérébraux (Radi et all., 2020). De plus, il peut déclencher des effets hépatotoxiques, rénaux, neurotoxiques chez les organismes cibles et non ciblés (Mossa et coll., 2018).

Les rats exposés à des concentrations élevées d'ivermectines Des concentrations sériques significativement élevées d'aspartate aminotransférase (AST), d'alanine aminotransférase (ALT), de phosphatase alcaline (PAL) accompagnées d'une réduction des concentrations d'antioxydants Enzymes comme les super oxydes dismutases (SOD), catalase (CAT) et glutathion peroxydase (GPx) dans les tissus hépatiques et rénaux.(Bebe and Panemangalore, 2003).

a- Toxicité aiguë :

Lors des études de toxicité aiguë, l'abamectine s'est révélée très toxique pour les souris et les rats exposés par la voie orale et chez les rats par inhalation. L'abamectine est très peu irritante pour les yeux et la peau et elle n'est pas un sensibilisant cutané. Dans une étude de neurotoxicité aiguë chez la souris, l'administration d'abamectine par gavage (doses testées 0 -

0,5 - 1,5 et 6 mg/kg) induit des troubles neuromusculaires aux deux plus fortes doses ainsi qu'une baisse de l'activité motrice à la plus forte dose. (ECHA2010)

b- Toxicité subchronique, chronique :

Des études à long terme avec les rongeurs démontrent que l'abamectine n'a pas de pouvoir cancérogène chez les rats et les souris. Toutefois, le système hématopoïétique constitue une cible pour ces deux espèces. Certains signes cliniques apparents (tremblements, ataxie, léthargie) observés dans une étude chronique chez les rats démontrent que le système nerveux est également un site ciblé par l'abamectine ; Les relations dose-réponse observées présentent une forte pente (une faible augmentation de la dose provoque des effets importants). En outre elle peut déclencher hépatotoxique, rénale toxique, effets neurotoxiques et génotoxiques chez les organismes cibles et non ciblés et des Effets endocriniens peu probables. L'abamectine ne semble pas mutagène Les tests de mutagénicité chez les rats et les souris vivants étaient négatifs.

Chez la souris, il est également noté une diminution du gain de poids chez les deux sexes et une augmentation du poids relatif de la rate associée à une hématopoïèse extra-médullaire chez les mâles.

Dans une étude sur le développement, les fœtus de lapins et de souris ont démontré une sensibilité qualitative accrue comparativement aux mères.



CHAPITRE III : ACEPLAN

➤ Généralité sur la famille des Néonicotinoïdes (Chloronicotiniles) :

Les néonicotinoïdes sont des analogues synthétiques de la nicotine, alcaloïde naturel extrait des feuilles de tabac, exclusivement utilisées pour leur action insecticide dans le domaine agricole et pour leur action biocide dans les domaines domestiques et professionnels ; Comme la quasi-totalité des insecticides disponibles, les néonicotinoïdes sont des neurotoxiques : leur cible est le récepteur post-synaptique à l'acétylcholine dont le blocage induit la paralysie et la mort de l'insecte. Les néonicotinoïdes sont homologués en agriculture dans plus de 120 pays.

Ils sont devenus la classe d'insecticide la plus vendue au monde, utilisée pour lutter contre les insectes piqueurs-suceurs, certains coléoptères et lépidoptères ; ces derniers sont les seuls insecticides possédant les 3 modes d'applications :

Traitement des parties aériennes de la plante, traitement du sol et enrobage de la semence.

Cependant, leurs utilisations ont été sujettes à polémique suite aux effets néfastes qu'il engendre au niveau des organismes non-cibles tel que les abeilles et les insectes pollinisateurs (Laurent F M et Rathahao E, 2003 ; Maxim L et van der Sluijs, 2007).

Actuellement parmi les insecticides néonicotinoïdes disponibles et plus utilisés sont l'imidaclopride, le thiaméthoxame, le clothianidine, la nitompyrane, l'acétamipride, le dinotéfurane, la thiaclopride (Jeschke et al. 2011) Cette gamme des insecticides a été largement utilisée dans la lutte contre les ravageurs de culture (les sauterelles, pucerons, mouches, termites, coccinelles, les insectes de l'herbe et du sol) car systémique et rapidement distribué dans les tissus et la protège ainsi contre ces ravageurs. (Jeschke et al. 2011 ; Schaafsma et al, 2015).

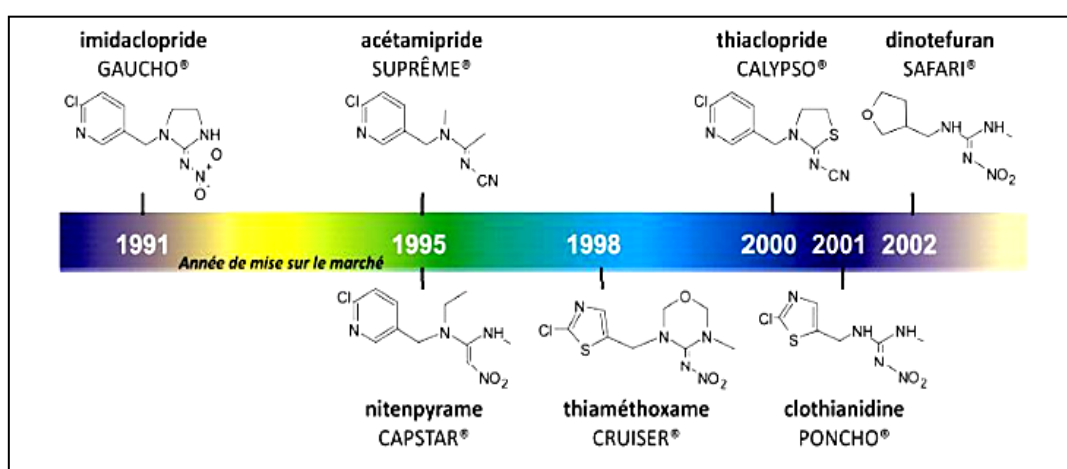


Figure 15 : Structure chimique, dates de mise sur le marché et formulations commerciales des principaux néonicotinoïdes.

A partir de cette série d'insecticides on va s'intéresser à l'acétamipride. (Matière active d'aceplan)

Aceplan : Est un insecticide systémique polyvalent avec activité translaminaire. Et possède une action Ovicide, larvicide et adulticide persistante fait partie des néonicotinoïdes qui sont considérés comme la classe chimique la plus importante d'insecticides introduits sur le marché mondial depuis les pyréthrinoïdes de synthèse (Jeschke et al. 2011). C'est la deuxième matière active de la première génération des néonicotinoïdes après l'imidaclopride. Il fut synthétisé en 1989 et mis sur le marché en 1995 pour un usage en application foliaire ; Très largement utilisé dans le monde et en Algérie notamment dans la région de Constantine en raison de son importance dans la protection globale des cultures, de son large spectre d'efficacité, et de son activité résiduelle (d'après INPV); cependant ces avantages ont lui permet d'exercer une toxicité non seulement sur les organismes cibles mais aussi sur les non cibles.

Il joue un rôle d'inhibition irréversible sur l'acétylcholinestérase laissant une concentration élevée de l'acétylcholine dans la fente synaptique favorisant une sensibilisation continue des récepteurs à l'acétylcholine (nAChR). Sa caractéristique physicochimique le rend peu persistant dans l'environnement (SheetsLP, 2010 ; TestudF, 2014). assurant une protection contre un grand nombre d'insectes nuisibles qui attaque les arbres fruitiers, les agrumes et les cultures maraichères ; il est compatible avec la plupart des produits phytosanitaires et engrais foliaires.

1. Structure et formule :

Formule brute : $C_{10}H_{11}ClN_4$

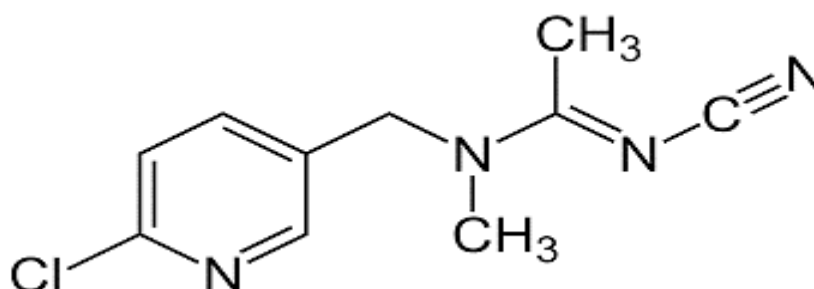


Figure16 : Structure chimique de l'Aceplan.

2. Caractéristiques :

2.1. Utilisations :

L'utilisation de l'Aceplan (ACE) couvre quatre grands domaines (Chagnon et al, 2014):

- La protection des plantes de cultures et des plantes ornementales.
- Le contrôle antiparasitaire en milieu urbain.
- Les applications vétérinaires.
- La pisciculture.
- L'ACE offre également une protection prolongée et efficace contre les ravageurs, du stade de semence au stade adulte de la plante avec peu d'effets sur les organismes non-cibles (Bodereau B, 2011).

2.2. Propriétés physicochimiques :

Les préparations commerciales se présentent sous forme de concentrés solubles (5, 10, 20, 50, 75 ou 95% de substance active), poudre blanche inodore mouillables ou granulés dispersibles dans l'eau. Dans certaines formulations liquides, l'insecticide est en solution dans un solvant organique (CouteuxA et Lejeune V, 2012 ; Testud, 2014). L'Aceplan est un solide très soluble dans l'eau mais n'est pas volatil.

Sa stabilité aux pH et aux UV lui permet de donner un effet d'abattement et une bonne rémanence et d'assurer une protection de longue durée.

Le tableau 3 récapitule l'essentiel des propriétés physico-chimiques et biologiques de l'aceplan

Tableau 3 : propriétés physico-chimique d'aceplan

La mase molaire	222,674 g/mol
Temps de fusion	98,9 °C
Ph	6 -8
pka	0,7 à 25 °C
Solubilité	Eau
L'apparence	Poudre bleu
Temps de vapeur	1 µPa

2.3. Étiquette :

Le symbole et l'indication des dangers les risques liés à l'utilisation d'un produit sont indiqués par des lettres et des chiffres qui expliquent le classement du produit en détaillant les dangers potentiels. Les symboles et l'indication des dangers pour l'Acétamipride : X - R22 – R52/53 Nocif (X)



Nocif



Avertissement

R22 nocif en cas d'ingestion Mention de danger (H302)

R52/53 nocif pour les organismes aquatiques, peut entraîner des effets néfastes à long terme pour l'environnement aquatique et les abeilles ; mention de danger (H412)

3. Mode d'action :

L'Acétamipride agit par contact et ingestion sur un grand nombre d'insectes piqueurs suceurs (puçerons, mouches blanches), chenilles de papillons. C'est un insecticide systémique. Un produit systémique est un produit qui pénètre dans la sève de la plante 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 les fruits.

Il agit sur le système nerveux des insectes mais de manière différente des autres familles (pyréthriinoïdes et organophosphorés). c'est un agoniste/antagoniste du récepteur nicotinique de l'acétylcholine. L'acétylcholine est le principal neurotransmetteur excitateur pour les transmissions rapides dans le système nerveux central des insectes. Lors de l'influx nerveux, ce neurotransmetteur est relâché par la membrane pré-synaptique et va interagir avec le récepteur nicotinique de l'acétylcholine (AChR). Ce récepteur forme un canal ionique dont l'ouverture dépend de la fixation de l'acétylcholine, ce qui entraîne un in-flux de Na^+ extracellulaire et un efflux de K^+ intracellulaire, déclenchant ainsi l'influx nerveux.

La dégradation de l'acétylcholine par l'acétylcholinestérase stoppe le signal. La nicotine est un agoniste non hydrolysable de l'acétylcholine, elle reste fixée au récepteur ce qui empêche sa fermeture, et ce qui perturbe le signal en créant une hyperpolarisation de la cellule (Antonio-Arreola et al, 2011; Jeschke et al, 2013; Ahmed 2015). Les récepteurs nicotiniques sont composés de cinq sous-unités qui forment un canal permettant le passage sélectif d'ions Na^+ , Ca^{2+} , et K^+ (Efsa, 2014). Les néonicotinoïdes, insecticides neurotoxique agissent spécifiquement sur les récepteurs de l'acétylcholine (nAChRs) comme inhibiteur compétiteur, c'est-à-dire qu'il bloque les transmissions des impulsions des membranes synaptiques des systèmes nerveux (Figure17).

Ce dysfonctionnement cause éventuellement la tétanie (crises contractures musculaires), gérescence neuronale et puis la mort d'insecte (Buckingham et al., 1997). La majorité de ses insecticides sont dualités d'action, agit par contact et ingestion à de très faibles doses (Matsuda et al., 2001; Nauen 2006 ; HeYet et al., 2012). Il peut donc être utilisé en alternance à ces familles de produits pour éviter l'apparition de résistance.

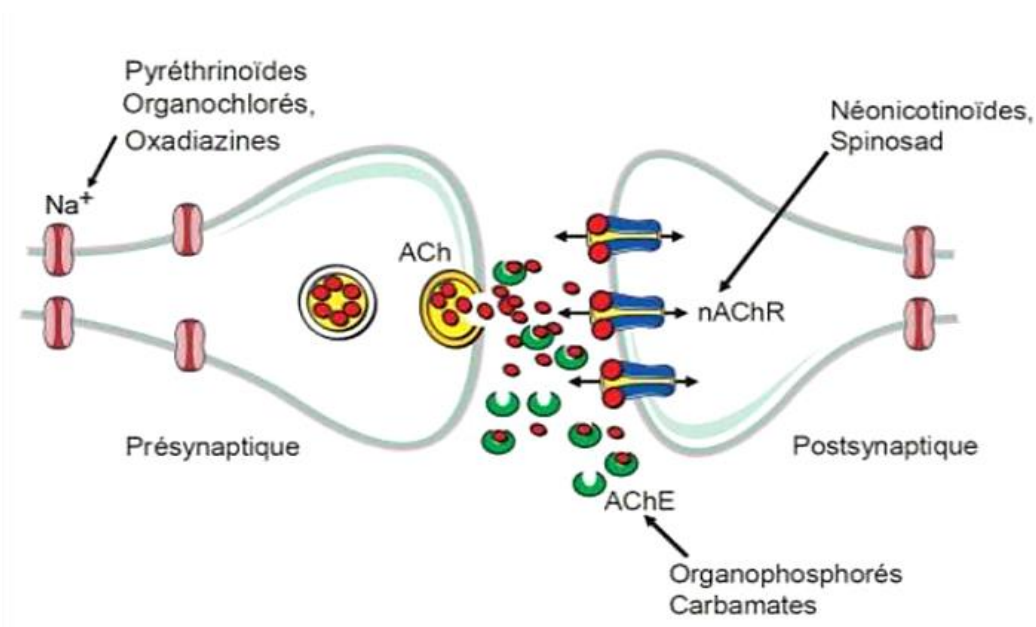
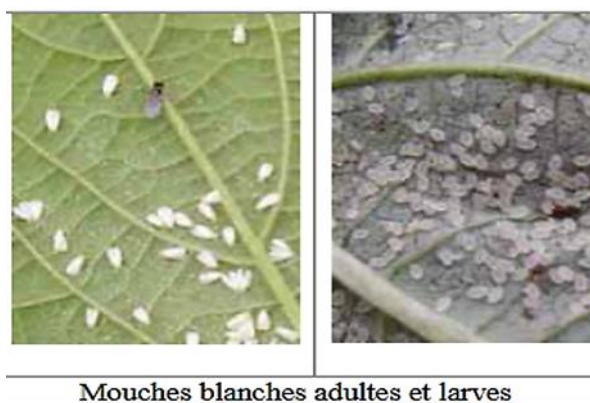


Figure17 : Représentation schématique d'une synapse cholinergique entre deux neurones avec les cibles principales des néonicoténoïdes. ACh : acétylcholine ; AChE : acétylcholinestérase ; nAChR : récepteur cholinergique de type nicotinique; Na : canal sodium (Modifié d'après Raymond-Delpech et al., 2005).

4. Contre quels ravageurs (cibles) ? : (PPAAO, 2013)

L'Acétamipride est surtout utilisé pour lutter contre les insectes piqueurs-suceurs (thrips, mouche blanche, cicadelles, cochenilles, pucerons) et les mineuses sur les principales cultures maraîchères (Tomate, aubergine, courge, melon, poivron, ...).



Mouches blanches adultes et larves



Figure 18 : exemples de ravageurs

5. Le délai avant la récolte (DAR) :

Exprimé en jours, il indique le nombre de jours à respecter entre un traitement et la récolte. Ce délai doit garantir une teneur minimale en résidus de pesticide sur un produit récolté destiné à l'alimentation humaine, afin de ne pas avoir d'effet sur la santé du consommateur. Le DAR est plus faible pour les légumes « fruits » (tomate, aubergine, poivron, ...), il augmente pour les légumes feuilles puis les légumes racines, les bulbes et tubercules.

6. Toxicocinétique de l'acétamipride :

6.1. Absorption :

Après 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). Les études animales de toxicité par voie dermique indiquent qu'elle est vraisemblablement extrêmement faible (Di Prisco, 2013). Cependant, la voie respiratoire est négligeable compte tenu de l'absence de volatilité des molécules d'acétamipride, dont les tensions de vapeur sont toutes inférieures à 1 Pa à 25°C. Il peut néanmoins exister une déglutition secondaire de microgouttelettes d'aérosols inhalées (David.D et al., 2007 ; Terayama et al., 2016).

6.2. 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).

6.3. Métabolisme :

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

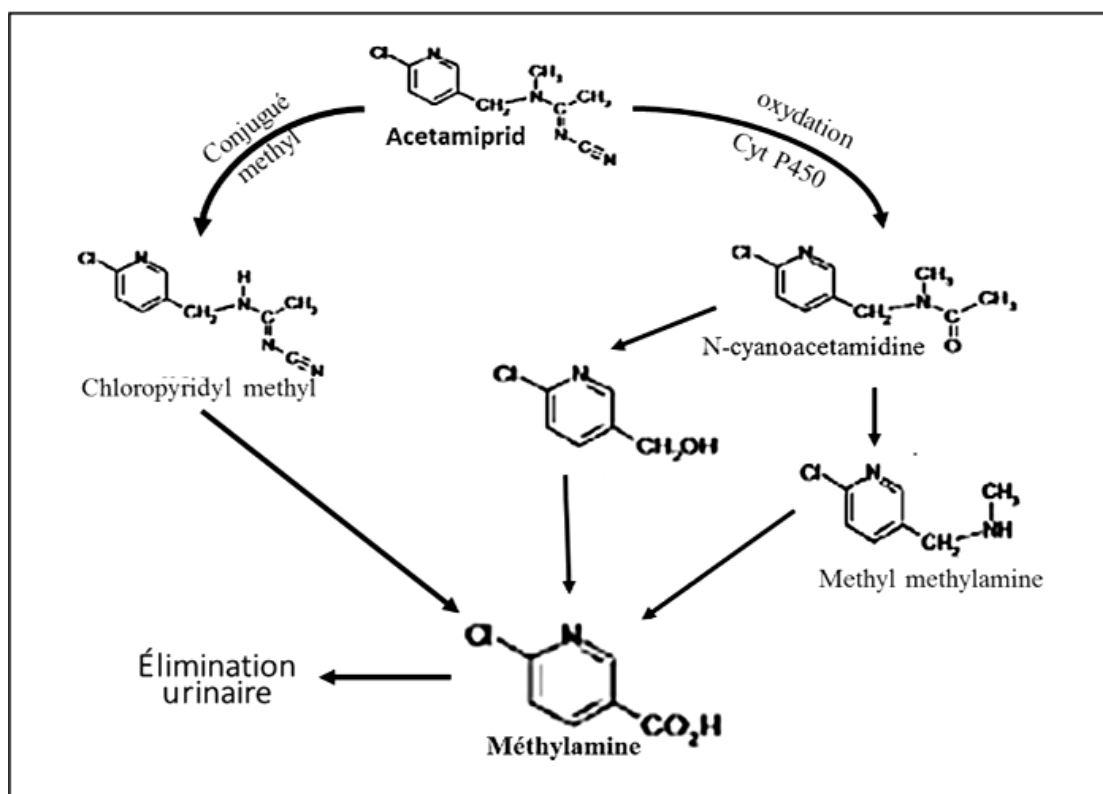


Figure 19 : voie de métabolisme de l'acétamipride dans l'organisme

6.4.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 d'acétamipride 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 (figure 19) et fécale sont les principales voies d'élimination pour l'acétamipride. (Seifert, 2005 ; Sheets, 2010 ; Chen M et al, 2014).

7. Toxicité de l'acétamipride :

L'ACE présente une toxicité sélective pour les insectes car ils ont une grande affinité pour les récepteurs nicotiniques des insectes que celles des mammifères, la toxicité de l'ACE pour les mammifères est également faible par rapport à celle des insectes (Liu, 1993) ; Selon l'agence américaine de protection de l'environnement (USEPA, 2011) l'acétamipride présente une toxicité modérée pour les mammifères et il a un potentiel élevé de bioaccumulation. Il est hautement toxique pour les oiseaux et les vers de terre et modérément toxique pour la plupart des organismes aquatiques.

7.1. La toxicité aiguë d'acétamipride :

Chez certains mammifères des études expérimentales ont confirmé que même à faibles doses, l'ACE est toxique (Chen et al, 2007). Chez les souris, cet insecticide provoque la diminution significative du poids corporel. Les effets sur le foie (hypertrophie centrolobulaire) indiquant un hyperfonctionnement hépatique considéré traitement-dépendant sur la base des effets hépatiques. L'apparition des lésions tissulaires au niveau des foie, cerveau, cœur, rate, reins et ovaires (Ganguly, 2013) ; une perturbation des paramètres hématologiques et biochimiques (Zhang et al., 2012). Cette toxicité est variable selon les espèces ; dl 50 orale aiguë des souris mâles 198, souris femelles 184 mg / kg.

L'acétamipride n'induit pas d'irritation cutanée, ni oculaire et ne présente pas de propriétés de sensibilisation cutanée

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). Selon Kimura-Kuroda et al. (2012). l'acétamipride conduit à des anomalies morphologiques du développement cérébral et des troubles du comportement chez les mammifères. Il se produit une stimulation du système nerveux central se traduisant cliniquement par des convulsions tonico-cloniques violentes. Surviennent également des nausées, vomissements, une diarrhée, une paresthésie de la langue et 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'acétamipride fait apparaître une irritation de bouche et des poumons avec hypersécrétion bronchique (Woodcock et al., 2016). L'agence canadienne pour la régulation de la lutte antiparasitaire (ACRLA) considère que l'acétamipride est un

perturbateur endocrinien potentiel (Jeschke et al. 2011 ; Chen et al., 2014 ; Terayama et al., 2016). Les études de cancérogènes animale sont plus ou moins négatives pour l'acétamipride, il est classé non cancérogène pour l'homme par Environmental Protection Américaine Agency (;Obata et al., 2001).

7.2. Toxicité chronique :

Dans les études à long terme chez les rats et les souris, aucune évidence de cancérogénicité n'a été observée. Les études de toxicité chronique et subchronique de l'acétamipride n'ont donné lieu à aucune toxicité particulière à un organe. Mais, on constate une dilatation centro-lobulaire des cellules hépatiques, de légère à minime. Le cortex surrénalien (dépôts de protéines insolubles dans les tissus : amyloïdose) et la rate (augmentation du poids de l'organe). Sur la base de ces effets, la dose sans effet néfaste observée. NOAEL) systémique est fixée, dans cette étude, à 130 ppm soit 20,3 mg/kg pc. L'acétamipride n'est ni génotoxique ni un perturbateur endocrinien, mais des signes cliniques apparentés avec une neurotoxicité ont été notés dans des études chez les animaux (SAG pesticides, S. (2013).

7.3. Neurotoxicité de l'acétamipride :

La neurotoxicité est un changement structural ou une altération fonctionnelle du système nerveux central ou périphérique ; qui trouve son origine dans l'exposition des agents biologique, physique ou chimique (BearM et al., 2016).

Le cerveau est le principal organe qui a été touché par l'acétamipride après une induction enzymatique chronique des cytochromes P450 ; Après son action (déjà détaillé) le passage de l'information nerveuse est bloqué jusqu'au non-fonctionnement des synapses (Seifert et al., 2005 ; LinC et al., 2013). Selon (Jeschke et al., 2011 ; Terayama et al., 2016), l'exposition à l'acétamipride au stade de développement réduit le nombre des cellules nerveuses, ce qui contribue à des déficits neurocomportementaux, et engendre un changement transcriptionnel des gènes du cycle cellulaire et favorisé l'apoptose neuronal (Gasmi, 2018).

Des résultats ont été rapportés par Banerjee, et al., (2014) à bien montrés l'inhibition de l'activité spécifique l'acétylcholinestérase (AChE) et l'altération de cette enzyme clé de système nerveux.

7.4. Hépatotoxicité de l'acétamipride :

Pour étudier si l'acétamipride affecte la fonction hépatique, les chercheurs sont mis en place un examen approfondie qui comporte. Des tests biochimique et histologique les

enzymes hépatiques utilisées sont PAL (phosphatase alcaline), ASAT (ou appeler TGO l'Aspartate aminotransférase) se trouve dans le cytosol et les mitochondries. Elle est abondante dans le foie, les muscles, le cerveau, les reins et les pancréas et l'ALAT (ou appeler TGP l'Alanineaminotransférase), qui figure principalement dans le cytosol hépatique. Elle est surtout abondante dans le foie et à un moins degré dans les muscles. C'est pourquoi elle est plus spécifique du foie ;(Beaudeau et Durand, 2008) les résultats montrent que les concentrations d'ASAT et d'ALAT étaient significativement augmenté (Zhang et al., 2012). Ces augmentations peuvent être due à une hépatotoxicité qui entraîne une altération de la perméabilité membranaire de l'hépatocytes qui conduise à une fuite de ces enzymes lysosomales dans le flux sanguin (Al-Otaibi et al., 2019).

Les études montrent que l'acétamipride était absorbé dans le corps des souris par le tractus gastro-intestinal réside principalement plus élevé dans le foie entraînant des lésions de la fonction hépatique, ainsi que Les résultats suggèrent que la vitamine E améliorer les effets de l'acétamipride sur la fonction hépatique et réduire ses dommages (Zhang J et al, 2012).

7.5. Effet sur la reproduction :

L'ACE influence la fonction reproductrice masculine. Zhang et al. (2012) ont montré une altération du système reproducteur chez les souris marquée par des effets néfastes au niveau du poids des testicules, de l'épididyme, de la vésicule séminale, de la prostate, de la quantité de sperme, du taux de testostérone, de la viabilité et de la motilité des spermatozoïdes.

7.6. Stress oxydant :

L'ACE peut changer l'activité d'enzymes antioxydantes chez les souris. Ce qui peut affecter le degré du stress oxydatif cellulaire (Ford et Casida, 2006).

7.6. Immunotoxicité :

L'ACE affecte le système immunitaire en entraînant l'épuisement et l'appauvrissement des lymphocytes en plus des hémorragies chez des rats (Mondal et al, 2009). *In vitro*, certaines mutagenèses des lymphocytes périphériques humains sont observées. Cependant, il n'y a aucun rapport disponible sur le potentiel immunotoxicité d'acétamipride sur la structure et la fonction du système immunitaire (Kocaman et Topaktas, 2010).

- ❖ Comme on à citer précédemment l'Aceplan est compatible avec la plupart des produits phytosanitaires dans lesquels on trouve l'abamectine ; on a choisi d'étudier cette combinaison dans le chapitre suivant afin d'évaluer ces effets toxiques sur les souris

CHAPITRE IV :
LA COMBINAISON ENTRE
ABAMECTINE ET ACEPLAN

Dans ce chapitre on va s'intéresser à la fusion entre abamectine et aceplan

1. Pourquoi faire des combinaisons entre les pesticides ?

Un producteur est responsable de la santé du consommateur qui mange ses produits. Malheureusement, si les producteurs sont satisfaits d'un produit, ils se mettent à l'utiliser en continue sans changer de matière active avec pour conséquence le risque de créer une « résistance » à cette matière active. Les ravageurs peuvent développer une résistance aux pesticides par la sélection naturelle (voir la figure 20). Les individus les plus résistants survivent et transmettent cette résistance à leur descendance. Progressivement les ravageurs résistants sont les plus nombreux, et l'action du pesticide de moins en moins efficace ainsi ; pour réduire le risque de ce phénomène de « la résistance » a un seul pesticide les agriculteurs se dirigent vers la combinaison entre les pesticides. Afin de renforcer leurs l'efficacité (même si les insectes développent une résistance à la première matière active ne peuvent pas résister à la deuxième.)

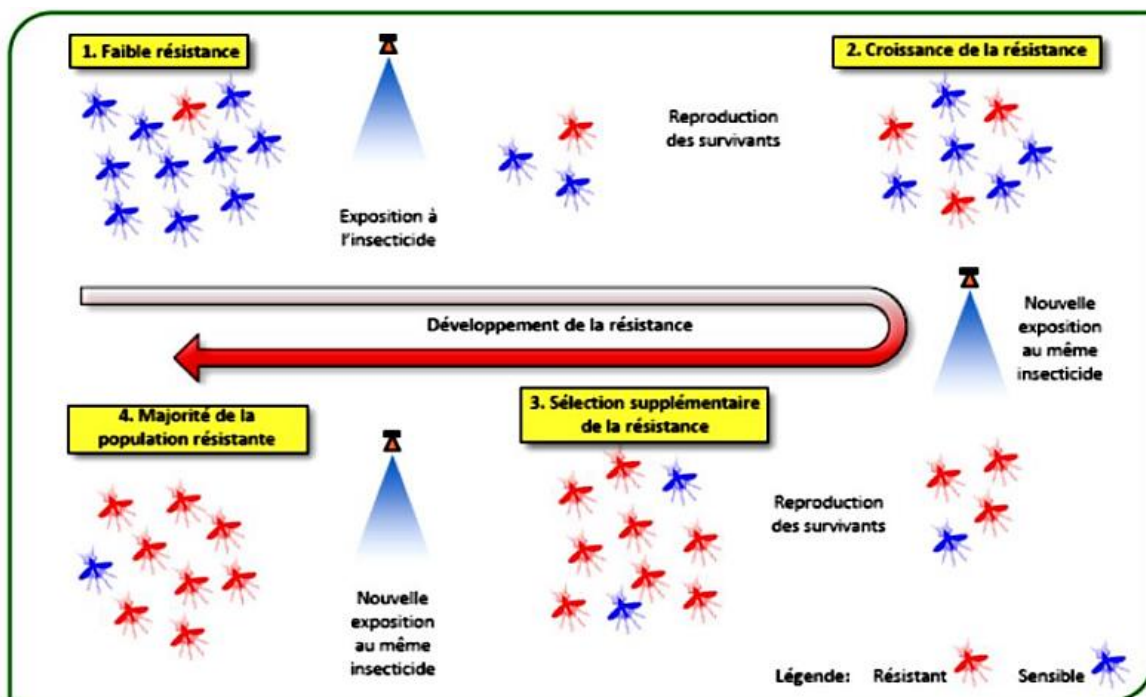


Figure 20 : Résistance des ravageurs aux pesticides par la sélection naturelle.

(RECA listes insecticides et acaricides Niger decembre2021)

Évidemment, appliquer plusieurs produits en un seul passage permet d'économiser du temps et de l'argent (par exemple, traitement de maladie et d'insecte ; ou d'insecte et d'acarien). Il est maintenant permis de mélanger en cuve des pesticides même si leur étiquette n'en fait pas mention. Toutefois, malgré l'économie de temps que cela implique et le fait que

certains mélanges soient synergiques, d'autres sont carrément incompatibles. (Michel Delorme ,2010)

2. Les règles des mélanges des produits phytosanitaires :

La préparation de la bouillie de pulvérisation est une étape fondamentale qui obéit à des règles précises. Nous vous recommandons notamment de respecter l'ordre d'introduction des produits en fonction de leur formulation pour garantir la dilution homogène des produits et prévenir les débordements éventuels.

La patience est le maître-mot de la réussite de toute mise en œuvre de produit ». Le respect des différentes étapes (dont le volume d'eau initial et l'ordre d'incorporation selon les formulations) permet une dilution homogène des produits, et évite les phénomènes de Bouchage / colmatage ainsi que les débordements éventuels suite à la formation de mousse. Il est également très important de nettoyer régulièrement le pulvérisateur.

Il faut d'abord suivre l'ordre dans lequel les divers produits doivent être dilués dans la cuve. Cet ordre est dicté par le type de formulation.

La formulation du produit a une incidence directe sur la pulvérisation. On constate des variations de taille des gouttes en fonction de la concentration du produit. Enfin, l'ordre de mise en bouillie des produits dépendra de la formulation des produits et de l'utilisation ou non d'adjuvants. Tous ces paramètres conditionnent la qualité de pulvérisation.

Nous recommandons d'observer l'ordre suivant :

1. Les poudres mouillables (WP)
2. Les produits granulés (WG)
3. Les suspensions (SC)
4. Les émulsions (EC) ou les suspensions concentrées huileuses (OD)
5. Les engrais foliaires.

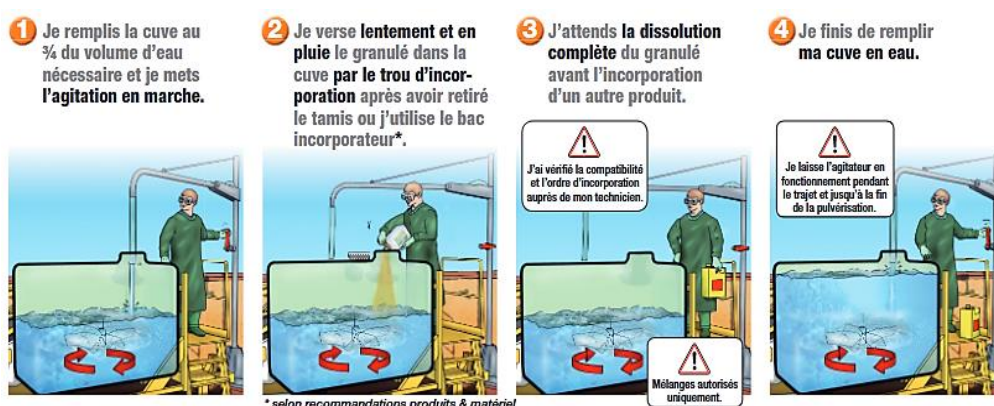


Figure 21 : les étapes de préparation d'un mélange.

Même si un mélange est autorisé, il est indispensable de respecter quelques règles élémentaires afin de limiter au minimum les risques pour la santé et l'environnement. N'oubliez pas, l'utilisateur est le seul responsable du mélange.

- Vérifier la compatibilité physique des produits (test « au seau »).et son intérêt agronomique.
- Limiter à trois le nombre de produits, « sauf exceptions dûment justifiées dans les notes techniques par culture ».
- En cas de nouveau mélange, faire un test préalable.
- Lire les étiquettes de chacun des produits et respecter les prescriptions d'emploi les plus restrictives (délai avant récolte ou de rentrée le plus long, largeur de zone non traitée la plus grande...).

3. Les effets des pesticides seuls et en mélanges :

Un nombre important des pesticides est utilisé en même temps ou séquentiellement, la Co-exposition à ces derniers peut entrainer des effets néfastes et inattendus sur la santé des individus (Moser et al, 2006). Différentes études se sont intéressées aux effets néfastes des mélanges de pesticides sur la santé : la neurotoxicité (Moser et al, 2012 ; Costello et al, 2009), et l'immunotoxicité (Liu et al, 2006).

Les différences constatées dans les propriétés chimiques et les modes d'action des pesticides, l'action combinée entre plusieurs types de pesticides peut donner lieu à des réponses multiples. Pour une meilleure compréhension de la toxicité des mélanges de pesticides, il est nécessaire de connaître leur réactivité chimique, la toxicocinétique, le métabolisme, les voies et les mécanismes d'action de chaque composé. La prédiction des risques liés à l'exposition aux mélanges de pesticides est complexe, car les pesticides administrés en mélange peuvent causer des effets plus ou moins importants que ceux observés lorsque les pesticides sont administrés individuellement(seul) (Hernandez et al, 2013). Trois types principaux d'actions combinées entre les pesticides administrés en mélange :

3.1. Action indépendante (Independent action) :

Ce type d'action combinée se produit lorsque les pesticides ont des modes d'action différents, et agissent de manière indépendante Les effets d'une telle combinaison seront la somme des effets de chaque composé lorsqu'il est administré seul. L'action indépendante est aussi connue comme : addition-réponse, action simple, ou action indépendante (Boobis, 2008).

3.2. Concentration- addition (dose-addition) :

Appelée également action similaire simple, ou addition de dose relative. Addition-dose se produit lorsque les composants d'un mélange possèdent le même mécanisme/mode d'action pour leurs effets toxicologiques, et ils ne diffèrent que par leurs puissances (Boobis, 2008).

3.3. Interaction:

Les pesticides peuvent interagir les uns avec les autres, en modifiant parfois la grandeur et la nature de l'effet toxique. Cette modification peut rendre l'effet plus toxique (synergisme, potentiation) ou moins toxique (antagonisme) que l'effet additif (additive effect). Une interaction pourrait se produire pendant la phase toxicocinétique (processus d'absorption, distribution, métabolisation, et élimination) ou pendant la phase toxico-dynamique (effet des pesticides sur le récepteur, cible cellulaire, ou organe) (Feron et Groten, 2002).

3.4. Potentiation :

Un effet de potentiation est observé lorsque l'effet d'un pesticide est amélioré par la présence d'un ou plusieurs autres pesticides qui ne sont que faiblement actifs. Un pesticide peut potentialiser toxicologiquement un autre pesticide, par exemple, par la production des mêmes métabolites dans le corps (Zeliger, 2011).

3.5. Synergisme :

Le synergisme est observé lorsque l'effet de l'exposition à un mélange est beaucoup plus grand que celui attendu d'un effet additif (Zeliger, 2011).

3.6. Antagonisme :

L'antagonisme peut se produire lorsque deux pesticides interfèrent l'un avec l'autre ou lorsque l'un d'entre eux stimule le métabolisme de l'autre (Hernandez et al, 2013). Un effet antagoniste se produit lorsque l'effet combiné des deux pesticides est moins que la somme des effets de chaque pesticide administré seul (Binderup M et al, 2003).

Parmi les combinaisons on a choisi celle entre l'abamectine et l'acétamipride

4. Caractéristiques du produit choisi :

1,8% abamectine et 3,2% acétamipride EC est la composition de l'abamectine et l'acétamipride à forte pénétration. L'abamectine est un insecticide ultra-efficace et à large spectre avec un mécanisme de fonction unique. Les insectes nuisibles ne résistent pas

facilement à ce pesticide. On l'utilise également quand les insectes nuisibles résistent à d'autres pesticides. L'abamectine n'est pas par ailleurs le plus réactif des pesticides.

L'acétamipride est un insecticide de modèle récent qui empoisonne non seulement par contact et par ingestion, mais il a aussi une forte perméabilité et une action toxique rapide. Il se caractérise également par une longévité des résidus, qui peut durer pendant près de 20 jours. Pour le puceron, le riz cicadelle, la mineuse de feuilles et le ver de coton, il a une efficacité de contrôle exceptionnelle (Shanghai B, 2015).

4.1. Utilisations :

L'abamectine + acétamipride 5% EC doit être mélangé avec de l'eau pour l'application. L'effet optimal peut être atteint si ce produit est utilisé pendant la phase de jeunes larves. Les utilisateurs peuvent augmenter la dose de façon appropriée, dans les zones où les ravageurs sont nombreux, ou quand ils ont une haute résistance aux pesticides.

4.2. Précautions :

1. L'abamectine + acétamipride 5% EC est toxique pour les abeilles, les poissons et autres organismes aquatiques.
2. Ce produit ne peut pas être mélangé avec des pesticides alcalins ou d'autres substances.
3. Veuillez porter des vêtements de protection et des gants lors de l'application du produit, et éviter l'absorption de la solution.
4. Il est suggéré d'appliquer ce produit en alternance avec d'autres insecticides à différentes fonctions mécaniques.

4.3. La toxicité des mélanges des pesticides :

La plupart des études réalisées ont parlé du risque causé par des substances chimiques considérées de manière isolée. En réalité, les humains, tout comme les autres espèces vivantes, se trouvent exposés quotidiennement à des mélanges d'un grand nombre de substances chimiques.

4.4. Effets neurologiques :

Les résultats d'une étude conduite aux Etats Unis proviennent d'une enquête auprès des agriculteurs et de leurs conjoints ont montré que l'exposition des pesticides à une concentration suffisamment élevée pour causer des symptômes d'intoxications était associée à des symptômes dépressifs élevés indépendamment d'autres facteurs de risques connus (Stallones L. et al, 2002). Une étude conduite aux Etats Unis aussi a montré que l'exposition des agriculteurs aux pesticides organophosphorés a été associée avec la perte de la fonction

des nerfs périphériques .Le rôle de l'exposition aux pesticides dans les maladies neurodégénératives (la maladie de parkinson, la maladie d'Alzheimer, et la sclérose latérale amyotrophique) est depuis longtemps soupçonné (Baltazar et al, 2014).

4.5. Immunotoxicité des pesticides :

Un composé immuno-toxique peut être défini comme un composé qui peut altérer un ou plusieurs fonctions immunitaires entraînant un effet pour l'hôte. Deux principaux effets indésirables peuvent être identifiés (Corsini E et al, 2013) :

- Une diminution de l'immunocompétence (immunosuppression) ce qui peut entraîner des infections répétées, plus sévères ou prolongées ainsi comme le développement de cancer.
- Une immuno-stimulation inappropriée, qui est comme un effet défavorable peut mener aux maladies immunitaires telles que l'hypersensibilité et les maladies auto-immunes.

Des études toxicologiques subchroniques ont rapporté une augmentation du nombre de leucocytes chez les rats traités à l'abamectine (El-gendy K et al, 2015). Et (Dias E et al, 2013) ont enregistré des données histopathologiques des organes lymphoïdes, une augmentation du nombre de lymphocyte en particulier les lymphocytes(T). Ce qui indique clairement la présence d'un dysfonctionnement immunitaire.

- ❖ On peut additionner les concentrations pour calculer l'effet global, et finalement le risque que représente la combinaison.

CHAPITRE V :
MATERIELS ET METHODES



Matériels

1. Animaux :

Notre étude est réalisée sur 20 souris mâles (les souris mâles ont été choisies pour éviter l'influence des changements hormonaux qui existent chez les femelles) de la souche *Mus musculus* âgés de 08 à 10 semaines. Leurs poids corporel moyen est de 30.5 g provenant de l'institut Pasteur d'Alger.

Dès leurs arrivées à l'animalerie de CRBT (centre de recherche en biotechnologie), les souris sont soumises à une période d'acclimatation, pendant une (01) semaine, à température ambiante (22 -25 °C) et à une photopériode alternée de 12 heures d'obscurité suivie de 12 heures de lumière.



Figure 22 : Une minuterie photonique

Les souris sont logées dans des cages en polyéthylène qui sont tapissées d'une litière constituée de copeaux de bois. Les cages sont nettoyées et la litière est changée tous les 2 jours jusqu'à la fin de l'expérimentation.

Tous les animaux reçoivent de l'eau et un régime alimentaire standard équilibré sous forme de bouchons composés en protéines, glucides, lipides, vitamines et sels minéraux ; fournies « *ad-libitum* ».



Figure 23 : Cages et Nourriture des souris sous forme de bouchons

2. Choix des Insecticides :

Afin de connaître la réalité algérienne, et savoir quels sont les insecticides les plus utilisés dans la plasticulture en Algérie en général et la wilaya de Constantine en particulier et Pour confirmer les données précédentes et les risques de cette utilisation ; ainsi pour savoir la possibilité et l'efficacité de la combinaison entre deux insecticides. Nous avons fait dans un premier temps une enquête sur terrain, à INPV (institut national de protection des végétaux) pour préparer une liste ; les plus abondements utilisés en raison de leurs efficacités sont les suivants :

(Abamectin 1.8 %) ;(ACEPLAN 20SP)



Figure 24 : abamectine et aceplan

❖ **ABAMECTINE : préparation à partir de la DL50**

La dose (14mg/kg/j) —————> 1000 g

X= Quantité du produit (mg) pour chaque souris —————> Poids corporel (g)

$X = (\text{Poids corporel} \times \text{dose}) / 1000$



Figure 25 : Préparation d'abamectine dans l'huile de sésame

❖ **Aceplan : préparation à partir de la DL50**

La dose (9,2 mg/kg/j) \longrightarrow 1000 g
 X= Quantité du produit (mg) pour chaque souris \longrightarrow Poids corporel (g)

$$X = (\text{Poids corporel} \times \text{dose}) / 1000$$



Figure 26 : Préparation d'aceplan dans l'eau

Méthodes :

1.Expérimentation :

Après l'adaptation aux conditions de laboratoire, les 20 souris sont marquées et réparties en quatre lots (5souris par lot) :

- **Lot 1** : Les souris témoins ont reçu 0,2ml /j de l'eau distillée par voie orale (gavage).
- **Lot 2** : Les souris ont été administrées quotidiennement par voie orale de 0, 2ml /j d'abamectine
- **Lot 3** : Les souris ont été traitée quotidiennement par voie orale de 0,2ml /j d'aceplan
- **Lot 4** : Les souris ont été ont été gavées quotidiennement par voie orale de 0,1ml /j d'abamectine et 0 ; 1ml /j d'aceplan (successivement).



Figure 27 : Les lots des souris



Figure 28 : Marquage spécifique des souris

La prise de poids corporel est réalisée trois fois : avant le début du protocole expérimental, après une semaine et le jour du sacrifice. La durée de l'expérimentation est de 15 jours.

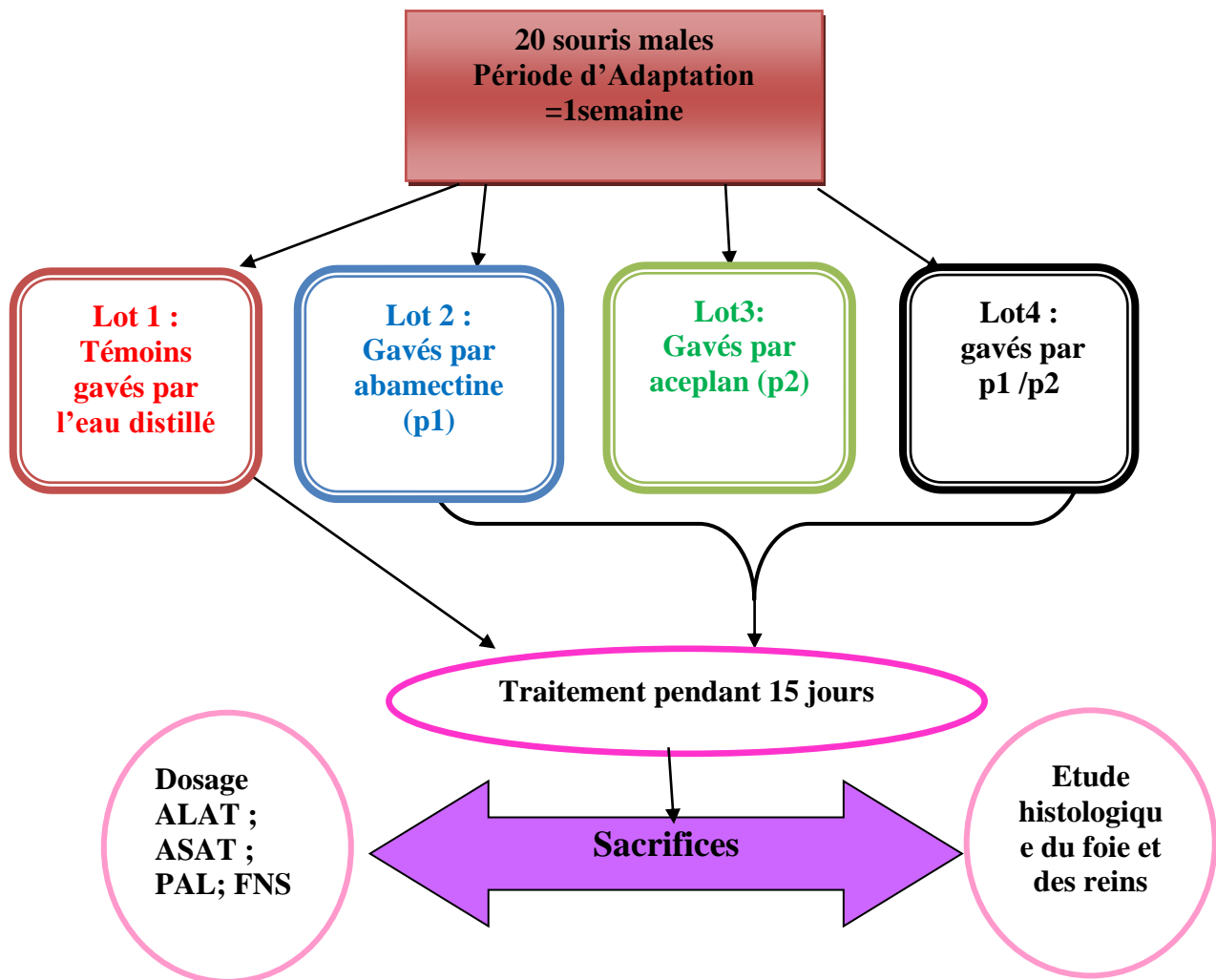


Figure 29 : Pesée des souris

A la fin les souris sont traitées par gavage (Introduction d'aliments dans l'estomac à l'aide d'une sonde gastrique) :



Figure 30 : Gavage des souris par la sonde gastrique



2.Sacrifice des animaux et prélèvement des échantillons :

Chaque animal a fait l'objet des prélèvements sanguin et à celui de deux organes, foie et rein .

À la fin de la période du traitement et après une légère anesthésie par Xylazine. Les sacrifices sont réalisés la matinée. Après la réalisation d'un prélèvement sanguin cardiaque le sang est récupéré dans des tubes héparinés destiné aux dosages de différents paramètres biochimiques. (ASAT, ALAT, PAL) et dans des tubes EDTA (pour FNS) En parallèles, le foie et les reins sont rapidement prélevés, puis ont été séparément nettoyés du sang avec un sérum Sallé puis plongés dans le formol 10% pour les fixer. Ces organes sont destinés à l'étude histopathologique.



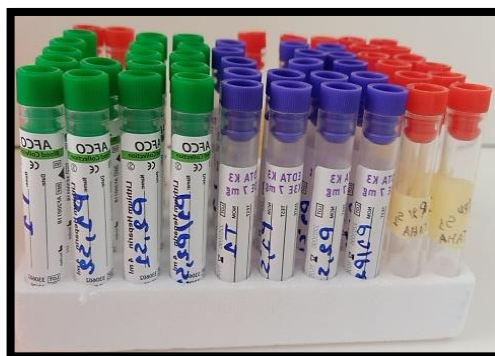
Trousse de dissection



Dissection des souris



Prélèvement sanguin



Tubes héparinés, EDTA, secs

Figure 31 : Sacrifice et prélèvement des échantillons

3. Etude histopathologique :

La technique histologique passe par plusieurs étapes successives indispensables pour avoir de bons résultats. Dans notre étude, nous avons suivi les étapes présentées par Hould (1984).

3.1. Fixation et rinçage :

Le but de cette étape est de figer le tissu dans l'état le plus proche de son état initial et de garder sa structure morphologique et son intégrité chimique. Après les prélèvements, les organes sont fixés dans le formol à 10% pendant 48 heures puis rincés à l'eau courante pendant 24 heures.

3.2. Déshydratation et éclaircissement :

Comme la paraffine n'est pas miscible à l'eau, les échantillons doivent être alors complètement déshydratés avant l'inclusion pendant 12 heures au minimum pour éliminer l'eau des tissus cette opération se fait par le passage des organes dans différents bains d'alcool éthylique à concentration croissante (70%, 80%, 90%, 100%).

3.3. Éclaircissement : L'éthanol est remplacé par un solvant miscible à la paraffine. Il s'agit du toluène qui élimine l'éthanol et clarifie les tissus (deux bains de 45 minutes chacun). Cette étape permet d'éliminer l'alcool à partir du tissu.

3.4. Inclusion et réalisation des blocs :

Les pièces sont alors plongées dans des bains de paraffine liquide. Les tissus étant maintenus et imbibés de paraffine, viennent alors l'étape de l'enrobage qui consiste à inclure le tissu imprégné dans un bloc de paraffine qui, en se solidifiant, va permettre sa coupe. La réalisation des coupes minces de quelques microns est possible grâce à Microtomes. Les coupes sont étalées et collées sur des lames par l'utilisation d'une eau gélatineuse chauffée. Ces dernières sont photographiées à l'aide d'un appareil photo lié à une loupe.

3.5. Déparaffinage et hydratation :

Le déparaffinage sert à enlever la paraffine du tissu pour que les colorants puissent y pénétrer. Les coupes sont passées dans quatre bains de xylène pendant deux minutes chacun, puis elles sont hydratées dans quatre bains d'éthanol décroissant : 100° ; 95° ; 90° ; 70° pendant deux minutes chacun.

3.6. Coloration :

Le but de la coloration est de visualiser des différents composants tissulaires et cellulaires. Dans notre étude, nous avons appliqué la coloration d'hématoxyline-éosine. C'est une coloration topographique qui permet de visualiser la morphologie des

cellules (noyau bleu et cytoplasme rose violacé) afin de déterminer leur répartition, architecture et structure.

3.7. Montage et observation :

Une lamelle est fixée sur la lame à l'aide d'un l'Eukitt posé sur chaque coupe. Les lames sont séchées et nettoyées par le xylène. L'observation microscopique est réalisée à l'aide d'un Microscope photonique aux différents grossissements : x40, x100, x400. La prise des photos est effectuée par une photo microscope.

4. Dosage de différents paramètres biochimique :

Les paramètres Hépatiques ASAT ALAT PAL et Hématologique FNS sont dosés dans un laboratoire privé « Ibn Badis nouvelle ville Constantine ».

5. Analyse Statistique :

Les résultats sont présentés sous forme de moyennes \pm erreurs standards moyens. Les comparaisons intergroupes des témoins et des traités sont réalisées selon le test de Student, les différences sont considérées statistiquement comme :

- ❖ Non significatives lorsque $p > 0,05$.
- ❖ Significatives lorsque (*) $p < 0,05$.
- ❖ Hautement significatives (**) $p < 0,01$.
- ❖ Très hautement significative (***) lorsque $p < 0,01$.
- ❖ Les symboles : (*) par rapport au lot témoin , (#) par rapport au lot d'abamectine (§) par rapport au lot d'aceplan



CHAPITRE VI:
RESULTATS

Notre travail s'inscrit dans le cadre de l'évaluation de la toxicité de deux insecticides : Abamectine et/ou Aceplan chez les souris mâles de la souche *Mus Musculus* pendant 15 jours. Cette recherche a été basée sur l'étude de l'évolution pondérale, des variations de quelques paramètres biochimiques et l'histopathologie du parenchyme hépatique et Rénal. Nos résultats seront présentés, comparés et discutés selon les données de la littérature.

1. Comportement :

Dans nos conditions expérimentales nous avons remarqué :

Un changement de comportement chez les souris traitée par l'abamectine où on a constaté une diminution de l'activité nutritionnelle, ces souris ne sont pas attirées par la nourriture comparativement aux souris témoins, et de l'activité locomotrice avec tendance de rester dans les coins des cages, des crises neurologiques et on a noté la mort de trois souris (le 8^{ème}, 10^{ème}, 12^{ème} jour de traitement) illustré dans la figure (32) et de l'anxiété. Cette dernière était enregistrée aussi dans les autres lots ; celui traité par l'aceplan et l'autre traité par abamectine/aceplan tous ces symptômes deviennent fréquents et remarquables à l'œil nu au cours du traitement, contrairement au lot témoins où on n'enregistre aucun changement.



Une diminution de l'activité et éloignement des souris vers le coin des cages



Perte des souris intoxiquées par l'abamectine



Les crises neurologiques

Figure 32 : Changement de comportement chez les souris traitée par l'abamectine

Après sacrifice on a trouvé :

1/ Chez les souris traitées par l'abamectine :

Une hémorragie et Nécrose intestinale (souris 1)

Une hypertrophie de l'estomac (souris5)



Figure 33 : Hémorragie et nécrose intestinale



Figure 34 : Hypertrophie (gonflement) de la partie inférieure d'estomac pylore

2/ Chez les souris traitées par l’aceplan, on a enregistré une accumulation de graisses abdominales avec un changement de la couleur du foie.

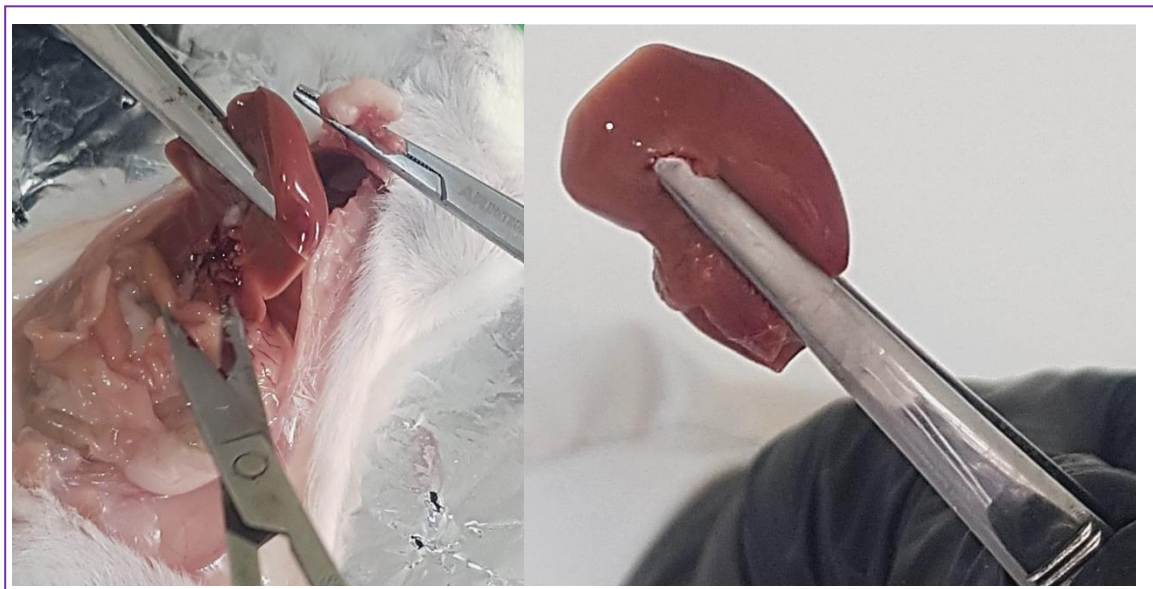


Figure35 : L’accumulation de graisses abdominales et la pâleur du foie (couleur faible)

2. Evolution pondérale (poids corporel) :

Les résultats de la variation du poids corporel des souris mâles témoins et traitées et leurs significations statistiques sont rassemblés dans la figure (36).

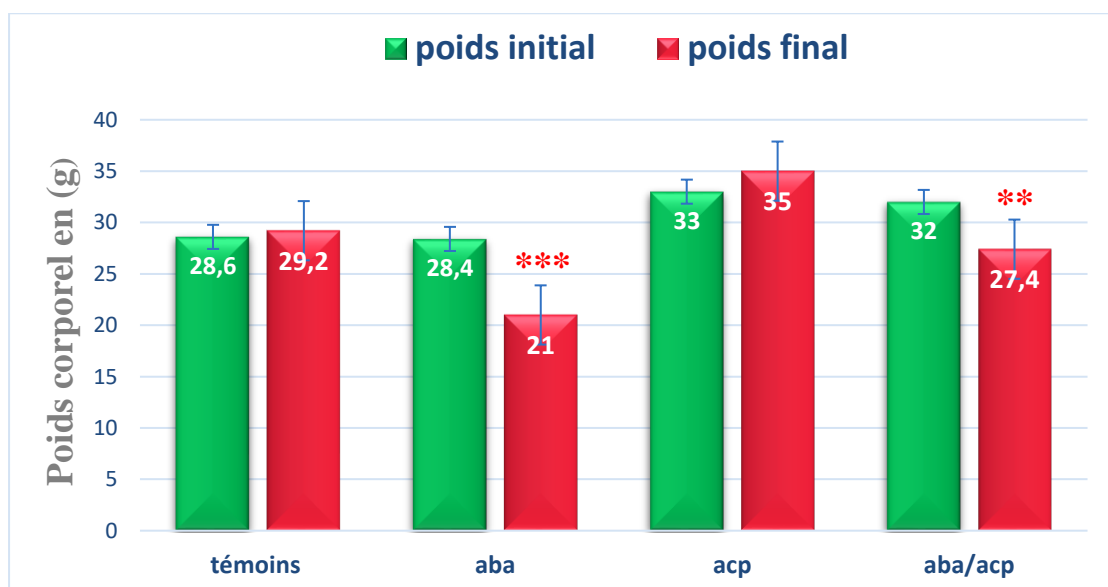


Figure36 : Evolution du poids corporel (g) des souris mâles témoins et traitées par les Pesticides : Abamectine (Aba) ;Aceplan(Acp) et la combinaison (Aba/Acp).

** p <0.01 ; *** p <0,001 comparativement aux souris témoins :

Notre expérimentation nous a permis de suivre les variations du poids corporel chez les souris témoins et les souris traitées par les pesticides au début et à la fin du protocole expérimental.

Ainsi, Nos résultats montrent une légère augmentation du poids corporel des souris témoins qui est de l'ordre de $(28,6g \pm 0,4 \text{ VS } 29,2g \pm 0,49)$, cette augmentation reste statistiquement non significative ($P=0,19$). Les souris traitées par l'aceplan montrent une faible augmentation qui est de l'ordre de $(33g \pm 1,14 \text{ VS } 35g \pm 0,836)$, cette dernière est aussi statistiquement non significative ($p=0,097$). Cependant les souris des deux autres lots ont vécu une diminution du poids corporel celle du lot traité par l'abamectine est de l'ordre de $(28,4g \pm 0,678 \text{ VS } 21g \pm 1,264)$ statistiquement très hautement significative ($p=0,00043$) et celle du lot traité par la mixture abamectine /aceplan successivement $(32g \pm 0,83 \text{ VS } 27,4g \pm 1,12)$ est aussi statistiquement hautement significative ($p=0,0055$).

3. Evolution de certains paramètres biochimiques :

3.1. Enzymes hépatiques :

Les effets des insecticides abamectine, aceplan seuls et combinés ont été évalués sur l'activité spécifique de trois biomarqueurs enzymatiques : Phosphatase alcaline (PAL), Aspartate aminotransférase ASAT (TGO) et Alanine aminotransférase ALAT (TGP).

a. Taux de l'aspartate aminotransférase (ASAT/TGO) :

Les résultats des effets de l'abamectine (lot2), l'aceplan (lot 3) et la combinaison (Aba/Acp) (lot4) sur le taux de l'ASAT chez les souris témoins (lot1) et traitées et leurs significations statistiques sont présentées dans la figure (37).

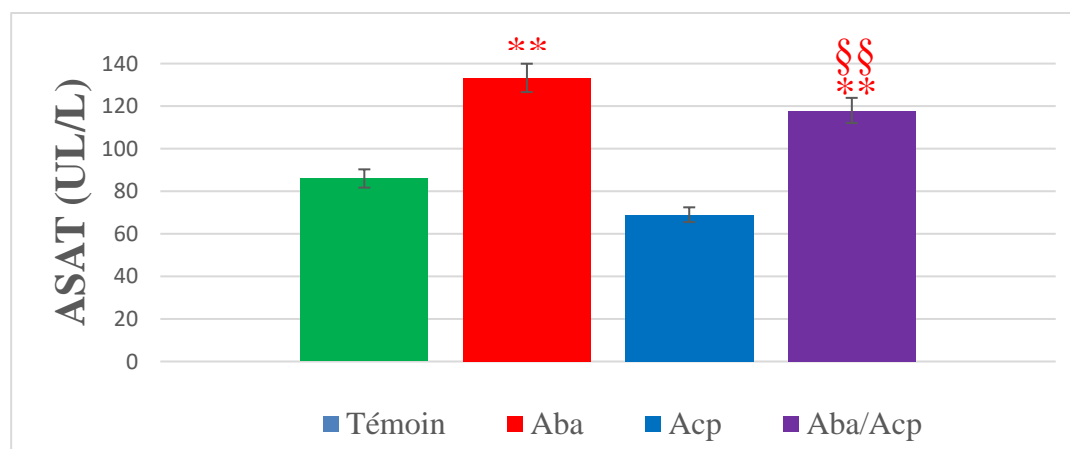


Figure 37: Evolution du taux plasmatique de l'aspartate aminotransférase (UI/L) des souris témoins et traitées par les pesticides : Abamectine (Aba) ; Aceplan (Acp) et la combinaison (Aba/Acp).

** p <0,01 comparativement aux souris témoins ;
 § § p <0,01 comparativement aux souris traitées par l'aceplan.

En comparaison avec le taux d'aspartate aminotransférase chez les souris témoins (86 UI/L \pm 6,033), les résultats révèlent une diminution du taux plasmatique de l'ASAT qui est de (69UI/L \pm 7,113) chez souris traitées par aceplan. Cette diminution est statistiquement non significative (p=0,053). En revanche les lots (2 et 4) ont connu une élévation statistiquement hautement significative de l'ordre de (133,274 UI/L \pm 10,536) (p =0,0023) pour le lot 2 de l'ordre de (118 UI/L \pm 1,788) (p = 0,0040) et pour le lot 4 de l'activité enzymatique de TGO par rapport au lot control. Aussi nous avons observé chez les souris exposées au mélange des pesticides (lot4) une augmentation hautement significative (p =0,00112) par rapport aux souris traitées par aceplan seul.

b. Taux de l'alanine aminotransférase (ALAT /TGP) :

Les résultats des variations du taux de l'A.L.A.T. chez les souris mâles témoins et traitées et leurs significations statistiques sont illustrés dans la figure (38).

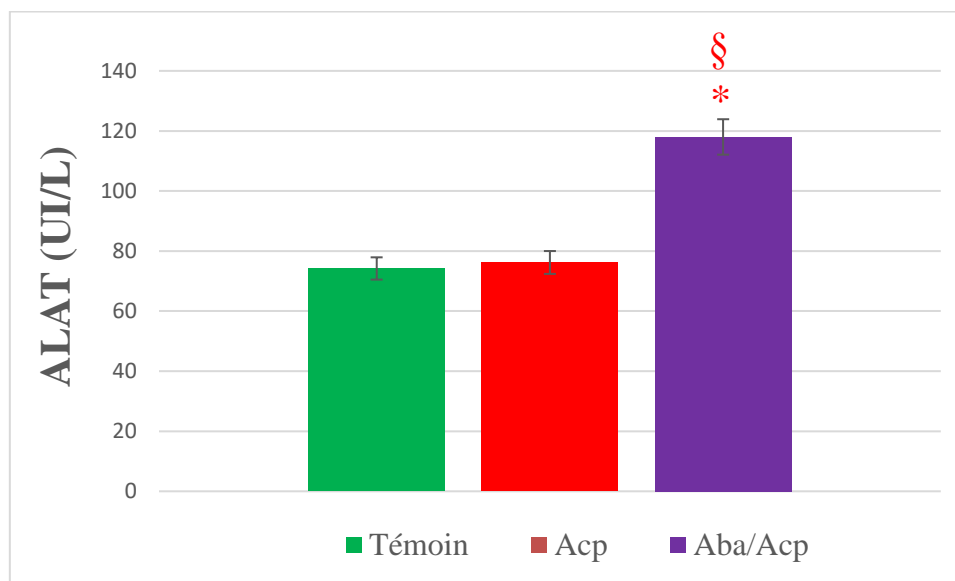


Figure 38: Evolution du taux plasmatique de l'alanine aminotransférase (UI/L) des souris témoins et traitées par les pesticides :Aceplan(Acp) et la combinaison (Aba/Acp).

** p <0,01 comparativement aux souris témoins ;
 § § p <0,01 comparativement aux souris traitées par l'aceplan.

Selon les résultats, les souris traitées par l'aceplan montrent une faible augmentation du taux plasmatique de l'ALAT (76,2UI/L \pm 4,14) par rapport aux témoins (74,2UI/L \pm 9,96), cependant cette variation reste statistiquement non significative(P =0,428).Alors que le traitement par la combinaison (Aba/Acp)induit une augmentation significative de l'activité

enzymatique de l'alanine aminotransférase (ALAT) qui est de $(118 \text{ UI/L} \pm 15,849)$ ($p = 0,024$) comparativement aux souris témoins et aux souris traitées seulement par l'aceplan ($P = 0,017$).

c. La variation de l'activité de phosphatase alcaline (PAL) :

Notre étude nous a permis de suivre les variations de l'activité enzymatique de la phosphatase alcaline chez les souris témoins et les souris traitées par les insecticides. Ces variations sont récapitulées dans la figure (39).

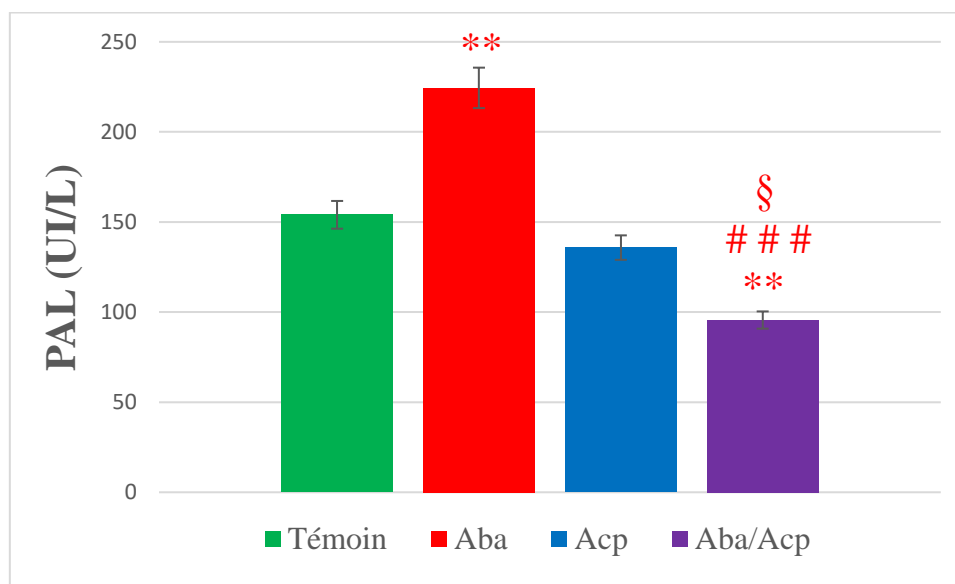


Figure 39 : Evolution du taux plasmatique de phosphatase alcaline (UI/L) des souris témoins et traitées par les pesticides : Abamectine (Aba) ; Aceplan (Acp) et la combinaison (Aba/Acp).

** $p < 0,01$ comparativement aux souris témoins ;
 ### $p < 0,01$ comparativement aux souris traitées par l'abamectine ;
 § $p < 0,05$ comparativement aux souris traitées par l'aceplan.

L'application d'abamectine a provoqué une augmentation hautement significative de l'activité enzymatique du PAL ($224,46 \text{ UI/L} \pm 7,835$) ($p = 0,0062$) par rapport au lot contrôle qui est de $(154 \text{ UI/L} \pm 13,939)$. D'autre part, l'application d'aceplan seul a induit une réduction non significative de cette enzyme ($135,8 \text{ UI/L} \pm 12,134$) ($p = 0,177$) et son application combinée avec l'abamectine a montré une diminution hautement significative ($95,6 \text{ UI/L} \pm 7,453$) ($p = 0,003$) comparant au lot témoin. Il ressort aussi de nos résultats que l'exposition à ces deux insecticides combinés entraîne une diminution très hautement significative par rapport au lot

d'abamectine ($p= 2,307E-05$) et une diminution significative ($p= 0,012$) par rapport au lot d'aceplan.

3.2. Paramètres hématologiques :

L'évaluation de l'impact d'abamectine, d'aceplan seuls et combinés sur les paramètres hématologiques.

Les résultats des paramètres choisis sont récapitulés dans le tableau suivant :

Tableau 4 : les paramètres hématologiques

Paramètres	témoins	Aba	Acp	Aba /Acp
GB	7,66 \pm 0,585	7,14 \pm 1,039	7,34 \pm 1	8,52 \pm 0,693
GR	8,964 \pm 0,258	8,886 \pm 0,799	9,24 \pm 0,132	9,048 \pm 0,231
HTC (%)	44,16 \pm 1,175	43,8 \pm 1,371	46,48 \pm 0,976	44,72 \pm 1,203
HGB (g/dL)	13,14 \pm 0,366	14,2 \pm 0,41 ^(*)	13,64 \pm 0,19	13,38 \pm 0,461
Plaquettes	691 \pm 25,304	569,4 \pm 26,928 ^(**)	755,4 \pm 33,431	806,8 \pm 27,366 ^{(**)(###)}

* $p \leq 0.05$ comparativement aux souris témoins

** $p < 0,01$ comparativement aux souris témoins ;

$p < 0,01$ comparativement aux souris traitées par l'abamectine ;

a. Évolution du taux des globules blancs :

D'après les résultats portés par le tableau (4), aucune différence significative n'est enregistrée chez souris des différents groupes expérimentaux.

b. Évolution du taux des globules rouges :

Le tableau (4) met en évidence les variations du taux des globules rouges. Les différences notées chez souris des différents groupes expérimentaux restent statistiquement non significatives

c. Évolution du taux d'hémoglobine (HGB):

En comparaison avec celle des témoins (13,14 g/dL \pm 0,366) l'hémoglobine a augmenté chez les souris traitées par l'abamectine (14,2 g/dL \pm 0,41). L'analyse statistique montre une différence significative ($P = 0,046$) dans ce lot, tandis que dans le lot d'aceplan (13,64 g/dL \pm 0,19). ($P = 0,13$) et le lot de la combinaison (Aba/Acp) (13,38 g/dL \pm 0,461). L'augmentation reste statistiquement non significative ($P = 0,34$). Nos résultats montrent aussi une diminution chez les souris exposées au mélange des pesticides

statistiquement non significative comparativement avec le lot d'abamectine ($P = 0,112$) et le lot d'aceplan ($P = 0,31$).

d. Évolution du taux d'hématocrite (HTC):

Selon les résultats obtenus, les souris traitées avec l'abamectine montrent une diminution d'hématocrite non significative par rapport aux témoins. En revanche les deux autres lots montrent une augmentation non significative.

e. Évolution du taux de plaquettes :

Les variations du taux de plaquettes sont récapitulées dans le tableau ()

Un état de diminution hautement significative du taux des plaquettes a été enregistré chez le groupe traité par l'abamectine qui est de $(569,4 \pm 26,928)$ ($p = 0,005$) par rapport aux témoins où le taux est de l'ordre de $(691 \pm 25,304)$. A l'opposé des deux autres groupes, le groupe traité par l'aceplan ou on a noté une élévation non significative $(755,4 \pm 33,431)$ ($p = 0,08$) et le groupe traité par la combinaison ou on a mentionné une augmentation hautement significative $(806,8 \pm 27,366)$ ($p = 0,007$). Ce groupe (Aba/Acp) a été aussi comparé par le groupe traité par l'abamectine ou on a constaté une augmentation très hautement significative avec un ($p = 0,0001$) et aux groupes traités par l'aceplan ou on a observé une légère augmentation non significative ($p = 0,13$).



CHAPITRE VII : DISCUSSION

L'augmentation du risque de plusieurs pathologies a été mise en évidence en relation avec l'exposition aux pesticides selon les catégories d'usages (insecticides, herbicides, fongicides) ou encore avec l'exposition à certaines familles chimiques telle que les avermectines et les néonicotinoïdes. Ces insecticides sont préoccupants car leurs mécanismes d'action, dirigés contre les insectes, peuvent également perturber le métabolisme humain et animal. Ils peuvent entraîner des effets neurologiques graves suivis de séquelles voire la mort (Gérin et al, 2003). Ainsi que des troubles de la fonction hépatique et rénale.

Dans ce contexte, les scientifiques ont essayé de démontrer les effets néfastes des insecticides voire destructives sur le profil morpho-fonctionnel des différents modèles d'animaux comme les souris et les rats.

Dans notre travail, nous avons fait une étude toxicologique à court terme d'un mélange de pesticides commercialisés fréquemment utilisés au niveau de la wilaya de Constantine. Après une enquête sur terrain (INPV), deux insecticides ont été choisis qui sont, l'aceplan (commercialisé sous le nom d'aceplan[®]20SP), l'abamectine (commercialisé sous le nom d'abamectin[®] 1.8 EC). Ensuite, quotidiennement et pendant 15 jours nous avons traitées des souris males de la souche *Mus Musculus* où on a administré ces insecticides isolés et sous forme d'un mélange aux doses équivalentes de (0,2ml /j) pour chacun de ces produits ou dans les cas où ces pesticides sont pris individuellement aux mêmes doses de leur présence dans ce mélange. Nous nous sommes intéressés, à priori à la mise en évidence d'un éventuel effet neurotoxique, hépatotoxique, immunotoxique et en second lieu à l'intérêt de la prévention de la toxicité de cette combinaison. Des travaux biochimiques, histologiques, biologiques et neurocomportementaux étaient plus qu'indispensables pour répondre, d'une manière scientifique satisfaisante, la question posée dans la problématique que l'on a posée dans l'introduction de ce travail.

Ainsi, comme dans toute expérimentation animale, nous avons mesuré, tout au long de notre protocole, le poids de l'animal. D'ailleurs, la réduction du poids corporel est généralement utilisée comme indicateur de la détérioration de l'Etat de santé générale des souris et des rats (KHALDI T, 2018). Durant notre expérience et après 15 jours de l'expérimentation les souris témoins ont bénéficié d'un léger gain du poids qui est statistiquement non significatif.

Nous supposons que cet effet sur le poids est dû à la disponibilité de la nourriture qui est riche en composés nutritifs.

L'administration de l'abamectine par voie orale chez les souris a provoqué une hypertrophie d'estomac et hémorragie nécrose intestinale qui peut être due à la maladie ischémie intestinale, les troubles neurologiques (les crises) ce qui confirme la neurotoxicité d'abamectine ainsi qu'une diminution très hautement significative du poids corporel par rapport au lot témoin. Les chercheurs ont considéré cette diminution du poids, qui est due à la faible consommation de l'alimentation, comme signe de toxicité d'abamectine qui est probablement un élément clé modifiant le régime et peut avoir agi en tant que suppresseur d'appétit, Ce résultat est en accord avec les travaux d'Abd-Elhady et Abou-Elghar 2013. Par contre, l'administration d'aceplan a montré une faible augmentation statistiquement non significative toujours comparativement au lot témoin. Ces résultats confirment ceux trouvés par Singh et al ,2012 La raison probable de cette élévation est l'accélération des prises quotidiennes en aliment. En outre, le lot gavé par la mixture Aba/Acp successivement a vécu une réduction hautement significative. Cet état d'effets est le résultat de l'action des deux insecticides combinés et ceci pourrait être expliquée par l'action prédominante d'abamectine sur celle d'aceplan.

1-Les insecticides et le système hépatique:

Le foie est un organe du système digestif qui assure trois fonctions principales stockage, redistribution, synthèse et épuration à l'issue du processus de digestion/adsorption, il est également un organe de détoxification qui est capable de neutraliser toutes les substances toxiques, et de biotransformation de nombreux xénobiotiques vue de leur élimination. Il constitue la première cible de ces produits à fort potentiel toxique et risque donc d'être fortement endommagé.

Pour évaluer son état, on a fait le dosage des enzymes hépatiques : ASAT, ALAT et PAL. Les taux d'ASAT ou d'ALAT constituent une aide précieuse principalement pour le diagnostic de la maladie du foie. Bien qu'ils ne soient pas spécifiques aux maladies du foie, ils peuvent être utilisés en association avec d'autres enzymes (telle que PAL) pour, surveiller l'évolution de divers troubles du foie.

Les résultats de l'étude des quatre lots sont les suivants :

Le traitement par l'abamectine seul et en combinaison avec l'aceplan a induit une augmentation hautement significative du taux d'ASAT (Abd-Elhady et Abou-Elghar, 2013) ont aussi arrivé aux mêmes résultats. Par contre, le traitement par l'aceplan seul a entraîné une diminution non significative de l'activité d'ASAT. Cette diminution peut suggérer l'inhibition de cette enzyme ou l'inhibition de sa synthèse due à la toxicité causée par l'exposition à cet

insecticide qui augmente aussi l'activité de l'alanine transaminase (une augmentation non significative). Ainsi que sa combinaison avec l'abamectine a provoqué une augmentation significative.

Ces augmentations peuvent être dues à une hépatotoxicité qui entraîne une altération de la perméabilité membranaire de l'hépatocytes qui conduit à une fuite de ces enzymes lysosomales dans le flux sanguin (Al-Otaibi et al, 2019). Et ceci est un indicateur courant d'hépatite, de lésions hépatocellulaires (Cytolyse) ou d'obstruction biliaire.

En outre une augmentation du taux du phosphatase alcaline a été résultante du gavage par l'abamectine (hautement significative). Cela étant en accord avec les résultats de (Hamed et Abdel-Razik 2015), ils ont rapporté que l'augmentation de leurs activités dans le sérum peut être due à la nécrose des tissus.

En revanche une diminution du taux du phosphatase alcaline a été marquée chez les souris gavé par l'aceplan (non significative) et du mélange (Aba/Acp) (hautement significatif), ceci peut être expliqué par l'inhibition de la phosphatase alcaline ou la diminution de sa synthèse en raison de la toxicité de ce pesticide. Cependant cette diminution reste rare contrairement à l'augmentation qui est plus fréquente

2-Les insecticides et les paramètres hématologiques :

Nous avons constaté chez les souris traitées par l'abamectine une diminution du taux d'hématocrites, du nombre de globules rouges, des globules blancs (diminution non significative) ainsi que celui des plaquettes (hautement significatives). Ce qui explique l'anémie hémolytique consécutive. Les résultats hématologiques obtenus ont révélé également une augmentation significative de l'hémoglobine, Des études confirment que l'exposition que la diminution des globules blancs peut être due à l'immunotoxicité des pesticides, de plus il est fort probable que les pesticides diminuent l'immunité non spécifique (Koprucu et al, 2006).

De l'autre côté on a trouvé chez les souris traitées par l'aceplan une augmentation non significative du taux d'hématocrites, du nombre de globules rouges, des plaquettes et de l'hémoglobine la raison probable de cette augmentation est la maladie polyglobulie primitive et on a enregistré aussi une diminution non significative du nombre des globules blancs (en raison de l'immunotoxicité des pesticides).

Les résultats relatifs au traitement par le mélange des insecticides (Aba/Acp) montrent une augmentation non significative du taux d'hématocrites, du nombre de globules rouges, des globules blancs et de l'hémoglobine. Ainsi que celui des plaquettes (hautement significatives).

Ceci peut être causé par la même maladie citée précédemment dans le cas de l'aceplan seul.
(Polyglobulie primitive)



CONCLUSION ET
PRESCREPTIVES

Aujourd'hui, les pesticides sont soupçonnés de présenter un risque majeur pour la santé humaine et pour son environnement. Par ailleurs, de nombreuses études épidémiologiques ont soulevé une corrélation entre l'utilisation des pesticides et l'apparition de certaines pathologies.

L'objectif de la présente étude était d'évaluer l'effet de deux insecticides systémiques abamectine et aceplan simultanément ou individuellement, chez un modèle animal souris *Mus musculus* sur le comportement, sur certains paramètres morphométriques (poids corporel) sur les paramètres hématologiques et sur quelques biomarqueurs enzymatiques (ASAT, ALAT, PAL).

A la lumière des résultats obtenus, on peut conclure que :

L'exposition à faible concentration aux deux produits et à courte période (aigüe) provoque des réponses anxio-dépressives associées, d'une part, à l'inhibition cholinestérasique, et d'autre part, à la perturbation des paramètres hématologiques et aussi une hépatotoxicité par des changements du profil des enzymes marqueurs hépatiques (ASAT, ALAT, PAL)

De plus, cette exposition a provoqué des détériorations du système nerveux illustré par certains comportements anxieux et des changements dans les activités locomotrices ainsi que des changements du poids et des altérations du système immunitaire.

En ce qui concerne les tests histologiques on n'a pas encore de résultats

Sachant que l'utilisation massive de ces insecticides dans notre pays donc il faut rechercher bien sur les détails de ces molécules pour éviter toutes les formes d'intoxication ou des problèmes sanitaires liées avec ces pesticides, de cet effet, ce travail peut être complété par des études plus mécanistiques et comme perspectives on propose de :

- ✓ Chercher la toxicité chronique en prolonge la durée de traitement.
- ✓ D'appliquer le même traitement sur des souris femelles pour comparer les effets
- ✓ Il serait judicieux d'aviser les autorités et les agriculteurs sur les effets toxiques de cet insecticide sur l'environnement et sur la santé humaine et animale. Cela afin de mettre en œuvre une stratégie de restriction et de contrôle de son utilisation et d'encourager l'utilisation de bio-insectides pour protéger les mammifères.
- ✓ Chercher la toxicité aux niveaux des autres organes tels que le cerveau, la rate, l'appareil reproducteur.

Résumé

La toxicité par les pesticides est impliquée dans plusieurs maladies humaines liées au foie et au cerveau. Dans cette étude, nous nous sommes intéressés à l'évaluation de la neurotoxicité, l'hépatotoxicité, l'immunotoxicité de deux insecticides : l'abamectine et/ou l'aceplan administrés par gavage gastrique quotidiennement pendant 15 jours sur un modèle animal chez 20 souris de la race *Mus musculus*, réparties en quatre groupes. Le lot témoin administré de l'eau distillée. Le deuxième lot a été gavé respectivement par 5 mg/Kg/j d'abamectine, le troisième traité par 19,8 mg/Kg/j d'aceplan, et le dernier par les mêmes doses d'abamectine et d'aceplan successivement. L'étude cible l'évolution pondérale, certains paramètres hépatiques, hématologiques et l'étude histopathologique du parenchyme hépatique et rénal.

Nos résultats dans les trois lots traités montrent des changements du comportement psychique des souris qui se sont manifestés par des cas d'anxiété à travers l'augmentation de stress et changement du poids.

L'administration d'abamectine a provoqué une neurotoxicité manifestée par des crises neurologiques ainsi qu'une perturbation des paramètres hépatiques ASAT (augmentation) PAL (augmentation) et ceux hématologiques une diminution du taux d'hématocrites, du nombre de globules rouges, des globules blancs ainsi que celui des plaquettes. Ce qui explique l'anémie hémolytique et en parallèle une augmentation de l'hémoglobine.

En effet, le traitement par l'aceplan a entraîné une diminution de l'ASAT, PAL et du nombre des globules blancs en raison de l'immunotoxicité de ce pesticides et une augmentation de l'ALAT, du taux d'hématocrites, du nombre de globules rouges, des plaquettes et de l'hémoglobine. La raison probable de cette augmentation est la maladie polyglobulie primitive.

En fin, le traitement par la combinaison (abamectine, aceplan) a induit une augmentation de l'ASAT, l'ALAT, du taux d'hématocrites, du nombre de globules rouges, des globules blancs et de l'hémoglobine, ainsi que celui des plaquettes et une diminution du PAL.

L'étude histopathologique des coupes provenant des souris traitées a montré de multiples altérations qui semblent être accentuées en fonction de la dose .

Selon les résultats obtenus. Nous concluons que ces insecticides peuvent avoir des effets toxiques à l'échelle cellulaire chez les souris mâles.

Mots clés : Abamectine, Acéplan, Neurotoxicité, Hépatotoxicité, Immunotoxicité.

Abstract

Pesticide toxicity is implicated in several liver and brain-related human diseases. In this study, we looked at the evaluation of neurotoxicity, hepatotoxicity and immunotoxicity of two insecticides: Abamectin and/or aceplan administered daily by gastric gavage for 15 days on an animal model 20 mice of the *Mus musculus* strain, divided into four groups. The control group was administered with distilled water. The second was fed by 5 mg/Kg/day of abamectin, the third processed by 19, 8 mg/Kg/day of aceplan and the last batch processed by the same doses of abamectin and aceplan successively. The study focuses on weight progression, certain liver and hematological parameters and the histopathological study of hepatic and renal parenchyma.

Our results highlighted in the three treated groups showed changes in the psychological behavior of mice that manifested themselves in cases of anxiety through increased stress and weight change.

The administration of abamectin caused neurotoxicity manifested by neurological crises as well as a disturbance of the ASAT (increase) liver parameters PAL (increase) and hematological a decrease in hematocrit levels, red blood cell count, white blood cells and platelets. These explain hemolytic anemia and in parallel an increase in hemoglobin.

Indeed, the treatment by aceplan has led to a decrease in ASAT, PAL and the number of white blood cells due to the immunotoxicity of pesticides and an increase in ALAT of the hematocrit level, the number of red blood cells, platelets and hemoglobin, the probable reason for this increase is primary polycythemia disease.

At the end of the treatment with the combination (abamectin and aceplan) induced an increase in ASAT, ALAT, of the hematocrit level, the number of red blood cells, white blood cells and hemoglobin, as well as platelets and a decrease in PAL.

Histopathological study of sections from treated mice showed multiple alterations that appear to be dose-enhanced.

Depending on the results, we conclude that these insecticides can have effects cell-scale toxicity in male mice.

Key words: Abamectin, aceplan, neurotoxicity, hepatotoxicity, immunotoxicity.

ملخص

سمية المبيدات متورطة في العديد من الأمراض البشرية المرتبطة بالكبد والدم. في هذه الدراسة تطرقنا إلى تقييم السمية العصبية، السمية الكبدية، السمية المناعية لمبيدين حشريين: أباميكيتين و/أو أسيبلان يعطيان يومياً عن طريق الهضم المعدي لمدة 15 يوماً على نموذج حيواني 20 فأراً من سلالة موسكولوس.

تم تقسيم الفئران إلى أربع مجموعات تمت معالجة مجموعة الشاهد بالماء المقطر والمجموعة الثانية بأباميكينو والثالثة بالأسيبلان والرابعة بـ: أباميكيتين وأسيبلان على التوالي.

تشمل هذه الدراسة بعض المتغيرات البيوكيميائية اختبارات وظائف الكبد و الدم تغيرات الوزن و الفحص النسيجي للكبد والكليتين تم تسليط الضوء على نتائجنا في الدفعات الثلاث التي عالجت التغيرات في السلوك النفسي للفئران التي تجلت في حالات القلق من خلال زيادة التوتر وتغير الوزن

تسبب إعطاء الأباميكيتين في تسمم عصبي يتجلى في الأزمات العصبية بالإضافة إلى اضطراب في نشاط إنزيمات الكبد ASAT (الزيادة) PAL (الزيادة) وانخفاض في مستويات الهيماتوكريت وعدد خلايا الدم الحمراء وخلايا الدم البيضاء والصفائح الدموية. هذا يفسر فقر الدم الانحلالي وبالتوازي سجلنا زيادة في الهيموجلوبين.

في الواقع، أدى العلاج بواسطة الأسيبلان إلى انخفاض في ASAT؛ PAL؛ وعدد خلايا الدم البيضاء بسبب السمية المناعية لمبيدات الآفات وزيادة في ALAT ومستوى الهيماتوكريت، وعدد خلايا الدم الحمراء والصفائح الدموية والهيموجلوبين، والسبب المحتمل لهذه الزيادة هو مرض تعدد سرطان الدم الأولي.

في نهاية العلاج بـ (Abamectin, aceplan) أدى إلى زيادة في ASAT؛ ALAT ومستويات الهيماتوكريت، عدد خلايا الدم الحمراء، خلايا الدم البيضاء والهيموجلوبين. بالإضافة إلى الصفائح الدموية وانخفاض PAL .

اعتماداً على النتائج، نستنتج أن هذه المبيدات الحشرية يمكن أن يكون لها آثار سمية على نطاق الخلايا في الفئران

كلمات مفتاحية: أباميكيتين وأسيبلان، السمية العصبية، السمية الكبدية، السمية المناعية.

Références Bibliographiques

A:

- Abd-Elhady H K, Abou-Elghar G E. Abamectin induced biochemical and histopathological changes in the albino rat, *Rattus norvegicus*. *Journal of Plant Protection Research*. 2013;53(3):263-270.
- AGRITOX, 2015. <http://sevron.co.uk/msds/agritox-msds-download-2/>, Visited: 11/2015
- Ahmed Mai, Vogel CF, et Matsumura F. Unique biochemical and molecular biological mechanism of synergistic actions of formamidine compounds on selected pyrethroid and neonicotinoid insecticides on the fourth instar larvae of *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae). *Pesticide biochemistry and physiology*. 2015; 120 : 57-63
- Alexandre 2022 Abamectine: utilisations et posologie contre les insectes .consulté le : 18 Mars 2023.
- Al-Otaibi, A. M., Al-Balawi, H. F. A., Ahmad, Z., & Suliman, E. M. (2019). Toxicity bioassay and sub-lethal effects of diazinon on blood profile and histology of liver, gill and kidney of catfish, *Clarias gariepinus*. *Brazilian Journal of Biology*, 79(2), 326-336.
- Anses 2011 ; l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à la demande d'équivalence de la substance active abamectine Anses – dossier n°2010-1774 spe – Abamectin
- Anses., 2017 ; AVIS de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à « l'impact sur la santé humaine des substances néonicotinoïdes autorisées dans les produits phytopharmaceutiques et les produits biocides » Anses-dossiers n° « 2016-SA-0104 »
- Antonio-Arreola GE, López-Bello R, Romero-Moreno DK, Sánchez D. Laboratory and field evaluation of the effects of the neonicotinoid imidacloprid on the oviposition response of *Aedes (Stegomyia) aegypti* Linnaeus (Diptera: Culicidae). *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2011 Dec; 106(8):997-1001
- Aoulmi rima & boukerzazahosni juin 2021 une agriculture périurbaine multifonctionnelle pour un développement territorial de constantine. Vol 23, n°1, – pp 685-695

B:

- Baltazar, M.T., Dinis-Oliveira, R.J., de Lourdes Bastos, M., Tsatsakis, A.M., Duarte, J.A. and Carvalho, F., 2014. Pesticides exposure as etiological factors of Parkinson's disease and other neurodegenerative diseases—a mechanistic approach. *Toxicology letters*, 230(2), pp.85-103
- Banerjee A, Manna S, Saha SK. Effect of aqueous extract of *Azadirachta indica* A. Juss (neem) leaf on oocyte maturation, oviposition, reproductive potentials and embryonic development of a freshwater fish ectoparasite *Argulus bengalensis* Ramakrishna, 1951 (Crustacea: Branchiura). *Parasitol. Research*. 2014; 113 (12): 4641-4650
- Bear MF, Connors BW, Paradiso MA (2016) *Neuroscience, Exploring the Brain*. Fourth Edition. New York. ISBN 978-0-7817-7817-6. 612.8-dc23. 1019pp
- Beaudeau J. L., Durand G., 2008- *Biochimie médicale : marqueurs actuels et perspectives*. Ed., Chantal et Arpino, Paris, 607p
- Bebe, F. N., and Panemangalore, M. (2003). Exposure to low doses of endosulfan and chlorpyrifos modifies endogenous antioxidants in tissues of rats. *J. Environ. Sci. Health. B* 38, 349–363
- Belhaouchet, B. (2014). Evaluation de la toxicité du Spinosad « insecticide nouvellement introduit en Algérie » sur un modèle expérimental bioindicateur de la pollution « *Helix aspersa* ». These Doctorat LMD. pp :17- 82. Université Badji Mokhtar-Annaba.
- Binderup, M.L., Dalgaard, M., Dragsted, L.O., Hossaini, A., Ladefoged, O., Lam, H.R., Larsen, J.C., Madsen, C., Meyer, O.A., Rasmussen, E.S. and Reffstrup, T.K., 2003. *Combined Actions and Interactions of Chemicals in Mixtures: The Toxicological Effects of Exposure to Mixtures of Industrial and Environmental Chemicals*
- Bodereau, B. (2011). Récepteurs nicotiques neuronaux d'insectes et insecticides: caractérisation de facteurs cellulaires impliqués dans la modulation de l'efficacité des néonicotinoïdes (Doctoral dissertation, Université d'Angers. P196
- Boileau Éva, (2015), *écotoxicologie et impacts sanitaires des pesticides en réponse à l'augmentation des ravageurs amenés par les changements climatiques : portrait, perspectives et recommandations*, page :39,42,43,45
- BOLAND, K. I. (2004). *AD29E Pesticides: compounds, use and hazards*. Agromisa Foundation. 108p
- Boobis, A.R., Ossendorp, B.C., Banasiak, U., Hamey, P.Y., Sebestyen, I. and Moretto, A., 2008. Cumulative risk assessment of pesticide residues in food. *Toxicology Letters*, 180(2), pp.137-150
- Bourbia, S. (2013). *Évaluation de la toxicité de mélanges de pesticides sur un bio-indicateur de la pollution des sols Helix aspersa*, These Doctorat. 177pp. Univ Annaba.

- Bouziani M. (2007). La pollution des eaux par les pesticides, une préoccupation pour les chercheurs algériens. Journée scientifique de l'ACEDD, Oran
- Buckingham SD, Lapied B, Le-Corronc H, Grolleau F. and Sattelle DB. Imidaclopride actions on insect neuronal acetylcholine receptors . J. Exp. Biol, 1997; 200: 2685-2692.

C:

- CALVET, B. E. (2000). Utilisation des pesticides en agriculture et leur conséquence. 151p. France..
- Cécile DUFAURE 2012 INSECTICIDES ET SANTE HUMAINE :Aspects toxicologiques, épidémiologiques et juridiques
- Chafik N., 2002. Contribution à l'étude du comportement de l'herbicide triflurosulfuron méthyle dans le sol et dans les milieux aquatiques. Thèse de doctorat, Université Hassan II Ain-Chock, Casablanca, Maroc, p 6.
- Chagnon, M., Kreutzweiser, D., Mitchell, E. A., Morrissey, C. A., Noome, D. A., & Van der Sluijs, J. P. (2014). Risks of large-scale use of systemic insecticides to ecosystem functioning and services. Environmental Science and Pollution Research, 22(1), 119-134
- Chauhan, R. S., & Singhal, L. (2006). Harmful effects of pesticides and their control through cowpathy. International Journal of Cow Science. 2(1). 65.
- Cherin P., Voronska E., Fraoucene N et De Jaeger C. (2012). Toxicité aiguë des pesticides chez l'homme. Médecine et longévité, 4(2), P 71.
- Chen M., Tao L., McLean J., Lu C., 2014. Quantitative analysis of neonicotinoid insecticide residues in foods: imply
- Commission de la santé et de la sécurité du travail du Québec., 2004. Direction des communications, & Commission de la santé et de la sécurité du travail du Québec.
Service du répertoire toxicologique. Notions de toxicologie. Montréal: Commission de la santé et de la sécurité du travail. ISBN : 2-551-22538-8. P 20.
- Corsini, E., Sokooti, M., Galli, C.L., Moretto, A. and Colosio, C., 2013. Pesticide induced immunotoxicity in humans: a comprehensive review of the existing evidence. Toxicology, 307, pp.123-135
- Costello.S., Cockburn.M., Bronstein.J., Zhang.X., et Ritz.B., 2009. Parkinson's disease and residential exposure to maneb and paraquat from agricultural applications in the central valley of California. American Journal of Epidemiology, 169(8) : 919-929.
- Couteux A., Lejeune V., 2012. Index phytosanitaire. Association de Coordination Technique Agricole. p23.

D :

- Dajoz R. (2006) : Précis d'écologie. 8ème édition, Dunod, France, pp 57
- David D., George I.A., Peter J.V., 2007.Toxicology of the newer neonicotinoid insecticides:imidacloprid poisoning in a human. ClinToxicol. 45: 48-56
- Derlon, A.-L. M. (2006). Etude Pharmacocinétique de l'influence du sexe sur le profil plasmatique de la selamectine chez le chien. Thèse de docteur vétérinaire diplôme. Université Paul-Sabatier de Toulouse.
- Dias, E., Gomes, M., Domingues, C., Ramalheira, E., Morais, S. and Pereira, M.D.L., 2013.Subacute effects of the thiodicarb pesticide on target organs of male Wistar rats: biochemical, histological, and flow cytometry studies. Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A, 76(9), pp.533-539
- Di Prisco G., Cavaliere V., Annoscia D et al., 2013.Neonicotinoid clothianid in adversely affects insect immunity and promotes replication of a viral pathogen in honey bees. Proceedings of the National Academy of Sciences. 110(46): 18466-18471
- Dively G.P., Embrey M.S., Kamel A et al., 2015. Assessment of Chronic Sublethal Effects of Imidacloprid on Honey Bee Colony Health. Plos One.

E :

- EFSA (European Food Security Authority), Reasoned opinion on the modification of the existing MRL for acetamiprid in bananas.EFSA Journal. 2014; 12(9): 3824.
- EL AZZOUZI E. (2013). Processus Physico-chimiques d'Élimination des pesticides dans l'environnement : Cas de l'Imazéthapyr. Thèse de Doctorat. Université Mohammed V – Agdal, Rabat, 108 p.
- El Bakouri H. (2006). Développement de nouvelles techniques de détermination des pesticides et contribution à la réduction de leur impact sur les eaux par utilisation des substances organiques naturelles (S.O.N). Thèse de doctorat, Université Abdelmalek Essaadi, Faculté des sciences et technique, Tanger, Maroc.
- ELBAZI Alexis, KAB Sofiane, Moisan Frédéric : Epidemiology and occupational risk factors of neurodegenerative diseases, Archice des maladies professionnelles et de l'environnement (2014), Vol 75, N° 5, P3
- El-Gendy, K.S., Aly, N.M., Mahmoud, F.H., Abd Allah, D.M., et El-Sebae, AK.H., 2015. Hepatotoxicity and Nephrotoxicity in Mice Induced by Abamectin and Ameliorating Effect of Quercetin. Asian Journal of Agriculture and Food Sciences, 3(6), pp. 651-666

F:

- Fellowes, R. M. (2000). Nematode neuropeptide modulation of the vagina vera of *Ascarissuum*: in vitro effects of PF1, PF2, PF4, AF3 and AF4. *Parasitology* 120 (Pt 1), 79-89
- FAOSTAT, 2022 Food and Agriculture Organization Corporate Statistical Database
- Ford KA, Casida JE. Unique and common metabolites of thiamethoxam, clothianidin, and dinotefuran in mice. *ChemResToxicol.* 2006 Nov;19(11):1549-56
- Foubert A. (2012) : Biodiversité : Victimes silencieuses des pesticides, Section française de l'organisation mondiale de protection de la nature WWF, 80 PINPV (institut nationale de protection des végétaux)

G:

- Garon-Boucher Margoum C., 2003. Contribution à l'étude du devenir des produits phytosanitaires lors d'écoulements dans les fosses : caractérisation physico- chimique et hydrodynamique. Thèse de doctorat, Université Joseph Fourier- Grenoble I, France, p 19
- Gasmi. (2018). Neurotoxicité de deux pesticides (Acetamipride et Deltamethrine) et la prévention de cette toxicité par la quercétine chez le rat,, Thèse Doctorat., 217p. Université de Tébessa
- Gdoura M. (2013). Amélioration de la capacité de biodégradation de deux pesticides (methylparathion, méthomyl) par des bactéries irradiées. p13
- Gérin M., Gosselin P., Cordier S. et al. 2003. Environnement et santé publique, fondements et pratiques. Éditions Tec & Doc, Edisem. 1023p.

H:

- Hamed, N.A. and Abdel-Razik, R.K., 2015. Biochemical Alterations Induced by Abamectin in Albino Rats, *Rattus norvegicus*. *Alexandria Science Exchange Journal*, 36(3), pp. 267-274
- Hernández, A.F., Parrón, T., Tsatsakis, A.M., Requena, M., Alarcón, R. and López-Guarnido, O., 2013. Toxic effects of pesticide mixtures at a molecular level: their relevance to human health. *Toxicology*, 307, pp.136-145.
- He Y, Zaho J, Zheng Y, Deesneux, We K . Lethal effect of imidaclopride on the coccinellid predator *Serangium japonicum* and sublethal effects on predator voracity and on functional response to the whitefly tabaci . *Ecotox.* 2012; 21(5): 1291-1300

I:

- INRS (2013) abamectine. Base de données fiches toxicologiques. <http://www.inrs.fr/fichetox>
- ISO Organisation internationale de normalisation

J:

- Jargot, F. M. (2013). Fiches toxicologiques, n° 299. INRS
- Jeschke P, Nauen R, Schindler M, Elbert A (2011) Overview of the status and global strategy for neonicotinoids. *Journal of Agric Food Chem* 59(2): 897-908

K:

- Kimura K.J., Komuta Y., Kuroda Y., Hayashi M., Kawano H., 2012. Nicotine-Like Effects of the Neonicotinoid Insecticides Acetamiprid and Imidacloprid on Cerebellar Neurons from Neonatal Rats. *7(2): 32-43.*
- Kocaman AY, Topaktaş M. Genotoxic effects of a particular mixture of acetamiprid and alpha-cypermethrin on chromosome aberration, sister chromatid exchange, and micronucleus formation in human peripheral blood lymphocytes. *Environ Toxicol.* 2010 Apr;25(2):157-68

L:

- Lampi P, Tolonen K, Vartiainen T, Tuomisto J. 1992. Chlorophenols in Lake Bottom Sediments - A Retrospective Study of Drinking-Water Contamination. *Chemosphere.* 24(12); 1805-1824.
- Laurent, F. M., & Rathahao, E. (2003). Distribution of [14C] imidacloprid in sunflowers (*Helianthus annuus* L.) following seed treatment. *Journal of agricultural and food chemistry*, 51(27), 8005-8010.
- Lin C, Lin J, Liao Y, Guo R, Chen KT (2013) Acute poisoning with neonicotinoid insecticides: a case report and literature review. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 112(6): 282-290
- Liu.P., Song.X., Yuan.W., Wen.W., Wu.X., Li.J., et al, 2006. Effects of cypermethrin and methyl parathion mixtures on hormone levels and immune functions in Wistar rats. *Archives of Toxicology*, 80: 449–457.
- LOUCHAHI M. (2015). Enquête sur les conditions d'utilisation des pesticides en agriculture dans la région centre de l'algérois et la perception des agriculteurs des risques associés à leur utilisation. (En ligne). Diplôme de magistère, école nationale supérieure d'agronomie, Algérie, pp04
- Lu Jinky : Analysis of Trends of the Types of Pesticide Used, Residues and Related Factors among Farmers in the Largest Vegetable Producing Area in the Philippines , *J Rural Med.* 2010).

M:

- Matsuda K, Buckingham DS, Kleier JJ, Rauh M, Grausoet, Sattelle DB. Neonicotinoids: insecticides acting on insect nicotinic acetylcholine receptors. *Trends in pharmacological sciences.* 2001; 22: 573–580

- Maxim, L., & Van der Sluijs, J.P. (2007). Incertitude : Cause ou effet des débats d'acteurs ? : Analyse d'une étude de cas : Le risque pour les abeilles de l'insecticide Gaucho®. *Science de l'environnement total*, 376 (1-3), 1-17.
- Michel Delorme 2010 Les mélanges de pesticides
- Mondal, S., Ghosh, R. C., Mate, M. S., & Karmakar, D. B. (2009, December). Effects of acetamiprid on immune system in female Wistar rats. In *Proceedings of the Zoological Society* (Vol. 62, No. 2, pp. 109-117). Springer-Verlag
- Mossa, A.-T. H., Mohafrash, S. M., and Chandrasekaran, N. (2018). Safety of natural insecticides: Toxic effects on experimental animals. *Biomed. Res. Int.* 2018, 4308054.
- Moser, V.C., Simons, J.E., Genings, C., 2006. Neurotoxicological interaction of five pesticide mixture in preweaning rats. *Toxicological Sciences*, 92(1):235-245.
- Moser, V.C., Padella, C.S., Simons, J.E., Haber, L.T., Hertzberg, R.C., 2012. Impact of chemical proportions on the acute neurotoxicity of a mixture of seven carbamates in preweaning and adult rats. *Toxicological Sciences*, 129(1) : 126-13

N:

- Nauen R. Insecticide mode d'action of action: return of the ryanodine receptor. *Pest ManSci.* 2006; 62: 690-692.

O:

- Obata T., Kubota S., Yamanaka Y., 2001. Allopurinol suppresses paronylphenol and 1-methyl-4-phenyl-pyridinium ion (MPP+)-induced hydroxyl radical generation in rat striatum. *Neuroscience Letters.* 3069(2): 9-12
- Observatoire régional de la santé, Rhône-Alpes., 2007. Les pesticides, tableau de bord santé-environnement, région Rhône-Alpes., p1

P:

- Programme de Productivité Agricole en Afrique de l'Ouest – PPAAO., 2013. Fiche conseil pour la matière active : Acetamipride, Réseau National des Chambres d'Agriculture du Niger. p1-2
- Prouvost H., & Declercq, C., 2005. Exposition de la population aux pesticides dans la région Nord-Pas-de-Calais: apports du programme phyto air. Lille: Observatoire Régional de la Santé Nord-Pas-de-Calais

R:

- Radi, A. M., Mohammed, E. T., Abushouk, A. I., Aleya, L., and Abdel-Daim, M. M. (2020). The effects of abamectin on oxidative stress and gene expression in rat liver and brain tissues: Modulation by sesame oil and ascorbic acid. *Sci. Total Environ.* 701, 134882.

- Raymond-Delpech V, Matsuda K, Sattelle BM, Rauh JJ, et Sattelle DB. Ion channels: molecular targets of neuroactive insecticides. *Invertebrate Neuroscience*. 2005; 5(3-4): 119-133
- RECA Niger. (2013). Réseau National des Chambres d'Agriculture du Niger. Fiche conseil pour la matière active : abamectine
- RECA Produits insecticides et acaricides utilisés au Niger Liste de décembre 2021

S:

- Samuel O., et Louis Saint- Laurent L., (2007). Guide de prévention pour les utilisateurs de pesticides en agriculture maraîchère. Institut National de Santé Publique du Québec, p41
- SAg pesticides, S. (2013). Effets toxiques des matières actives SAgE pesticides.html.(site)
- SAg pesticides, S. (2013). Effets toxiques des matières actives SAgE pesticides.html.
- Seifert J., 2005. Neonicotinoids. In: Wexler P, editor. *Encyclopedia of toxicology*. Elsevier. 196-200
- Shanghai Bosman Industrial Co., Ltd. 4/1/2015
- Sheets L P., 2010. Imidacloprid: a neonicotinoid insecticide. In: Hayes handbook of pesticide toxicology. Paris: Elsevier. 20: 55-64.
- Shoop, W. O. (1995). Avermectins and milbemycins against *Fasciola hepatica*: in vivo drug efficacy and in vitro receptor binding. *Int J Parasitol* 25, 923-927.

T:

- Terayama H., Endo H., Tsukamoto H et al., 2016. Acetamiprid Accumulates in Different
- Testud F., 2014. Insecticides néonicotinoïdes. EMC-Pathologie professionnelle et de l'environnement. EMC-Toxicologie-Pathologie.
- Thany SH, Reynier P, Lenaers G. Neurotoxicité des pesticides - Quel impact sur les maladies neurodégénératives ? [Neurotoxicity of pesticides: its relationship with neurodegenerative diseases]. *Med Sci (Paris)*. 2013 Mar;29(3):273-8. French
- THANY Steeve H., REYNIER Pascal et LEANERS Guy : Neurotoxicity of pesticides, its relationship with neurodegenerative diseases, *Med Sci (Paris)* 2013, p5
- Amounts in Murine Brain Regions. *Inter Journal Environ Res Public Health*
- Tian Y., Yuan Wang., Zhi Sheng., Tingting Li., Xu Li., 2016. A colorimetric detection method of pesticide acetamiprid by fine-tuning aptamer length, *Analytical Biochemistry*. 513:87-92
- T. Khaldi, N. Chekchaki, M. Boumendjel, F. Taibi, M. Abdellaoui, M. Messarah, A. Boumendjel 2018 Ameliorating effects of *Nigella sativa* oil on aggravation of inflammation, oxidative stress and cytotoxicity induced by smokeless tobacco extract in an allergic asthma model in Wistar rat

U:

- USEPA (United State Environmental Protection Agency), 2011. Ecological Risk Assessment for the Proposed Section 3 New Use of Acetamiprid on a Variety of Agricultural Crops and as Bait near Animal Areas and Enclosed Dumpsters. Office of Prevention, Pesticides and Toxic Substances. 184 p
- Utip, Y. B. (2013). Effect of Deltamethrin and Ridomil on Sperm Parameters and Reproductive Hormones of Male Rats. *Toxicol Environ Health* 9-14.

W:

- Woodcock BA, Isaac NJB, Bullock JM, Roy DB, Garthwaite DG, Crowe A, Pywell RF (2016) Impacts of neonicotinoid use on long-term population changes in wild bees in England

Z:

- Zhang, J.J/ Wang, Y/ Xiang, H.Y/ Zhang, H.J /Wang, X.Z (2012). Nephrotoxicity of acetamiprid on male mice and the rescue role of vitamin E, *Journal of Animal and Veterinary Advances*, vol.(11), page (2721 –2726)
- Zhang, Qiong, R. A. O., Xu, Y. H., Chen, L. U. O., H. Y., Jones, C. M., Devine, G. J., ... &Denholm, I. (2012). Characterisation of neonicotinoid and pymetrozine resistance in strains of Bemisia tabaci (Hemiptera: Aleyrodidae) from China. *Journal of Integrative Agriculture*, 11(2),321-326.
- Zeliger, H., 2011. Human toxicology of chemical mixtures: toxic consequences beyond the impact of one-component Product and Environmental Exposures. 2nd Edition. Elsevier:Oxford, United Kingdom.