

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 8 ماي 1945 قالمة
Université 8 Mai 1945 Guelma
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Sciences de la terre et de l'Univers



Mémoire En Vue de l'Obtention du Diplôme de Master

Domaine: Science de la Nature et de la vie
Spécialité/Option: Immunologie Approfondie
Département: Biologie

Thème

Toxicité des néonicotinoïdes chez le rat wistar

Présenté par : Abdaoui Radja , Boudalia Anissa, et Mekhenane Fatima.

Devant la commission composée de :

M ^{me} Mairif. S	Président	Université de Guelma
M ^{me} Saci- Messiad. R	Encadreur	Université de Guelma
M ^{me} Bousnane. H	Examineur	Université de Guelma
M ^{me} Kaidi. S	Membre	Université de Guelma
M ^f Bouden. I	Membre	Université de Guelma
M ^{me} Djamaa. F	Membre	Université de Guelma

Juin 2017

Remerciements

On doit remercier *Allah* le tout puissant, pour tout la volonté et le courage qu'il nous' a donné pour l'achèvement de ce travail.

Nos gratitudes remerciements vont à *madame Saci-Mesiad. R* Maître de conférences qui nous' a fait l'honneur d'accepter la direction de ce manuscrit, qui fut pour nous un encadreur attentif et disponible malgré ses nombreuses charges. Sa compétence, sa rigueur scientifique et sa clairvoyance nous 'ont beaucoup appris. Ils ont été et resteront des moteurs de notre travail de chercheur. On la prie d'accepter l'expression de notre respect et de notre profonde considération.

Nous ne saurions trop remercier *Madame Mairif. S* Maître assistant à l'université de Guelma d'accepter de nous faire un grand honneur en président de jury.

Toute notre considération à l'égard de *Madame Bousnane. H* Maître assistant à l'université de Guelma, qui a bien voulu accepter d'être membre de ce même jury et de nous faire l'honneur de juger ce travail. Nous lui témoignons nos sentiments de considération et de respect.

Nous' aimerons également remercier tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Dédicace

A la volonté du grand dieu «ALLAH» tout puissant et

Bienveillant qui permis de réaliser Ce travail que je Dédie:

✓ *Aux êtres Les plus chers au monde qui ont œuvré
pour mon bonheur, Ma mère DALILA et mon père
MOHAMED*

*Pour leur soutient durant ma vie et toutes mes études,
que Dieu les protège et je les
Souhaite une santé meilleure et longue vie.*

✓ *A mon très chère frère : CHIHÈB AMINE EDDINE*

✓ *A mon marie MOHAMED qui n'a jamais cessé de
m'encourager.*

✓ *A toute ma famille (maternelle et paternelle)*

✓ *A tous mes amis (es): SEMSEM, LOUBNA, YAMINA*

✓ *Mon ami n'oublie pas dans l'accomplissement de ce
travail : ANISSA*

*En particulier à tous ceux qui m'ont procuré aide et
réconfort durant la Réalisation de ce travail.*

✓ *A mon encadreur M^{me} Saci-Messiad. R pour son aide, sa
confiance et son soutien moral, je la remercie vivement.*

Radja

Dédicace

Je dédie ce travail à mes parents, Merci à vous, ma mère FATMA, mon père HOCINE, Qu'ils trouvent ici toute ma gratitude pour leur soutien tout au long de mes études. Qu'Allah vous protège.

A ma très chère sœur : AMEL et ses enfants:

SALAH EDDINE et MAYAR.

A mes chers frères ISMAIL et BILAL.

A toute ma famille paternelle et maternelle.

A toutes mes amies : karima , houda, samia,

zahra, salma.

Mon ami n'oublie pas dans l'accomplissement de ce travail :

RADJA (JIJI).

Anissa

Dédicace

Je dédie ce modeste travail de fin d'étude,

*A mes chers parents, Ma mère AGOUN KHEMISSA et
Mon père MEKHENANE RABEH, aucune dédicace ne
saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect
que j'ai toujours eu pour vous. Rien au monde ne vaut les
efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien
être. Ce travail est le fruit de vos sacrifices que vous avez
consentez pour mon éducation et ma formation.*

A mon frère MAHDI et MA SOEUR KENZA.

A la femme de mon oncle TALEHI HALIMA.

*A Mes cousines LIELA, BOUCHRA, KHADIJA,
ADIHA, YOUSRA et MARWA.*

A Mes amies et Mes camarades.

*Une spéciale dédicace à une personne qui a été paternaliste
avec moi: Mon Mari BEL FERRAGUI HICHAM.*

*Sans oublier tous les professeurs que ce soit de primaire,
moyenne, secondaire ou de l'enseignement supérieur.*

Fatima

Sommaire

Introduction générale

1. Les pesticides.....	01
1.1. Histoire des pesticides.....	01
1.2. Définition d'un pesticide.....	02
1.3. Classification des pesticides.....	03
1.3.1. Classification chimique.....	03
1.3.1.1. Les pesticides inorganiques.....	03
1.3.1.2. Les pesticides organiques de synthèse.....	03
1.3.1.3. Les pesticides organiques d'origine végétale.....	04
1.3.1.4. Les régulateurs de croissance.....	04
1.3.2. Classification biologique.....	04
1.3.3. Classification selon l'usage.....	05
1.4. Devenir des pesticides dans l'environnement.....	06
1.5. Mode d'exposition de l'homme aux pesticides.....	07
1.5.1. Exposition professionnelle.....	08
1.5.2. Exposition non professionnelle.....	08
1.6. Impact des pesticides sur l'environnement et la santé.....	09
1.6.1. Impact sur les écosystèmes.....	09
1.6.2. Impact sur l'homme.....	10
1.6.2.1. Effet cancérigène.....	11
1.6.2.2. Effet toxique sur la reproduction.....	12
1.6.2.3. Effet Neurotoxique.....	13
1.7. Famille des néonicotinoïdes.....	14
1.7.1. Métabolisme des néonicotinoïdes.....	15
1.7.2. Mode d'action des néonicotinoïdes.....	16

Revu bibliographique

Chapitre 1 : Effets cancérigènes.....	20
1 : Effets cancérigènes.....	20
1.1. Les effets cancérigènes des néonicotinoïdes sur la glande thyroïdienne...20	

Chapitre 2 : Effets non cancérigènes	24
2. Effet non cancérigènes des néonicotinoïdes.....	24
2.1. Effet sur la reproduction.....	24
2.2. Effet hématotoxiques des néonicotinoïdes.....	26
2.3. Effet des néonicotinoïdes sur la fonction hépatique.....	27
2.4. Effet des néonicotinoïdes sur l'activité antioxydante.....	28
2.5. Effet neurotoxique des néonicotinoïdes.....	28
Conclusion	30
Résumé	31
Abstract	32
ملخص	33
Référence bibliographique	

Liste des Figures

Figure 01 : Devenir des pesticides dans l'environnement	07
Figure 02 : Modes d'exposition de l'homme aux pesticides	09
Figure 03 : Effet neurologique chronique des pesticides	14
Figure 04 : Principaux métabolites de l'imidaclopride	16
Figure 05 : 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	18
Figure 06 : histologie de la thyroïde 450x.	21
Figure 07 : Coupe histologique d'un tissu de la thyroïde des série témoins, (A)100 x , (B) 400 x.	22
Figure 08 : Coupe histologique d'un tissu de la thyroïde ,(C) 100x série traitée par l'imidaclopride à 3,67 mg/kg/jour,(E) 100x série traite par l'imidaclopride à 5,18 mg/kg/jour chez les rat wistar,(D) et (F) image 400x montrant la perte de colloïde et la présence des tissus nécrotiques.	23
Figure 09 : Effet de l'imidaclopride sur le nombre folliculaire chez le rat wistar. PMF follicules primordial, PF : follicule secondaire, GF : follicule de Graaf, AF : follicule atrésique, CL : corps jaune.	25
Figure 10 : Effet du traitement du l'imidaclopride sur le diamètre des follicules chez les rats wistars. PMF : follicules primordial, PF : follicule primaire, SF : follicule secondaire, GF : follicule Graaf, AF : follicule atrésique, CL : corps jaune.	25

Liste des Tableaux

Tableau01 : Croisements entre la classification chimique et la classification biologiques.	05
Tableau02 : Différents pesticides appartenant à la famille des néonicotinoïdes.	15
Tableau03 : Effet d'un néonicotinoïde l'imidaclopride administrée à deux doses 3.5 et 7.5mg/kg/jours sur les hormones thyroïdiennes FT3 et FT4 chez les rats wistar.	21
Tableau 04 : Les effets du traitement de l'imidaclopride sur la progestérone sérique et la testostérone chez le rat wistar par rapport aux témoins.	25
Tableau 05 : Effet d'un néonicotinoïde l'acétamipride sur le nombre de lymphocyte et neutrophile chez les rats wistar.	26
Tableau 06 : Effet d'un néonicotinoïde l'acétamipride sur le taux de bilirubine chez le rat wistar.	27
Tableau 07 : Effet de l'imidaclopride sur l'activité du glutathionne (GSH) et la glutathionne S-transferase (GST), administré par voie orale à 45 mg/kg et 90 mg/kg.	28
Tableau 08 : Effet de l'imidaclopride sur l'activité de l'acétylcholinestérase dans le plasma et le cerveau des rats, administré par voie orale à 45 mg/kg et 90 mg/kg.	29

Liste des abréviations

AChE : acétylcholine estérase.

ACh : Acétylcholine.

nAChR: Récepteur nicotinique de l'acétylcholine.

ADN : Acide désoxyribonucléique.

CCP : Comité de la Prévention et de la Protection.

DDT : Dichlorodiphényl trichloréthane.

DL50 : Dose létale qui tue 50% de la population.

FAO: Food and Agriculture Organization of United Nations.

FSH : Hormone folliculo-stimulante.

FT3 : Tri-iodothyronine libre.

FT4 : Thyroxine libre.

HCH :Hexachloro-cyclohexane.

IGRS: Les régulateurs de croissance des insectes.

IMI : Imidaclopride .

J.H: L'hormone juvénile.

nAChRs : Le récepteur nicotinique de l'acétylcholine.

OMS: Organisation Mondiale de la Santé.

PH : Potentiel hydrogène.

ELISA : Méthode immuno-enzymatique.

TGO : Glutamopyruvate Transférase.

TGP : Glutamooxaloacétate Transférase.

ASAT : L'aspartate aminotransférase.

ALAT: l'alanine aminotransférase.

GSTs: glutathione-S transférases.

GST: glutathione-S transférases.

GSH: glutathionne

ng: nomogramme

mg: milligramme

Kg : kilogramme

Introduction générale

Introduction :

Pesticides encore appelés produits phytosanitaires, qualifie un groupe de substances chimiques utilisées pour la prévention, le contrôle ou l'élimination d'organismes vivants jugés nuisibles. Les pesticides se classent en fonction de leur structure chimique ou de leur origine, en insecticides minéraux ou organiques, ou insecticides naturels ou de synthèse. Quatre groupes principaux sont distingués: les insecticides non organiques (les produits arsenicaux et les composés soufrés), insecticides organiques d'origine végétale (les néonicotinoïdes, le pyrèthre et la roténone) ou de synthèse (les organochlorés, les organophosphorés, les pyréthrénoïdes et les carbamates) et les régulateurs de croissance (inhibiteur de la synthèse de la chitine, inhibiteur des ecdystéroïdes et inhibiteur de l'hormone juvénile).

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

Cependant ils sont aujourd'hui de par leur utilisation massive, au cœur d'une problématique d'ordre aussi bien environnementale, avec une contamination de la faune et de la flore, que sanitaire (**Snedeker, 2001; Den-Hond et Schoeters, 2006; Schoeters et Hoogenboom, 2006; Bonde *et al.*, 2008**). En effet, de par leurs propriétés toxiques, les pesticides représentent un réel danger pour l'homme lorsqu'ils ne sont pas utilisés dans des conditions appropriées (**Hemingway *et al.*, 1993; Dong *et al.*, 1998; Kristensen *et al.*, 2005 ; Lee *et al.*, 2007**). Ainsi l'industrie chimique cherche toujours des molécules qui sont toute efficaces contre les organismes cibles et moins nocifs à l'égard les organismes non ciblées.

Parmi les pesticides usuels cette dernière décennie, les néonicotinoïdes qui sont largement utilisés en agriculture contre les ravages des insectes (**Moriya *et al.*, 1992**). Il sert notamment à protéger les fruits, les vignes, les légumes, les céréales, le soja, le coton et les plantes ornementales (**Buckingham *et al.*, 1997 ; Casida, 2010 ; Schaafsma *et al.*, 2015**). A l'intérieur des habitats, on les utilise aussi pour détruire plusieurs fléaux tels que les mouches, les moustiques et les blattes (**kilani-Morakchi *et al.*, 2006 ; Messiad *et al.*, 2015**).

Ces composés agissent à de très faibles doses et ont souvent été conçus pour avoir une plus grande affinité pour le système nerveux des insectes que pour celui des mammifères (**Buckingham et al., 1997**). Ces insecticides ont la propriété de diffuser durant la croissance, via la sève dans toute la plante (**Bonmatin et al., 2003 ; Bonmatin et al., 2005**). Les pesticides ayant cette propriété de diffusion sont appelés systémiques.

Toutefois, l'utilisation intensive des pesticides a entraînée de graves problèmes environnementaux et des risques pour la santé humaine vue leur toxicité élevées (**Haubruge et Amichot, 1998 ; Soso et al., 2007; Grote et al., 2008 ; Stefanidou et al., 2009; Holmes, 2010; Walker et al., 2011**). De nombreuses études épidémiologiques suggèrent une corrélation entre l'utilisation professionnelle des néonicotinoïdes et l'apparition de certaines pathologies chez les populations concernées. Des effets cancérigène (**Bassil et al., 2007 ; Alvanja, 2013 ; Son et al., 2017**), neurotoxiques (**Duzgumer et Endogan, 2010 ; Mnif et al., 2011 ; Son et al., 2017**) ou de type perturbation endocrine (**Colbora et al. 1993 ; Toppari et al. 1996; Pelletier et al. 2004 ; Saadi et al., 2014**), des problèmes d'infertilité (**Abell et al., 2000 ; Oliva et al., 2001 ; Nabiuni, et al., 2015**). ou encore du système immunitaire affaibli (**Tomizawa et al., 2005; Mondal et al., 2009 ; Cadeau, 2017**) sont plus fréquents chez ces populations, ou bien une forte toxicité chez les organismes non ciblés tels que les abeilles (**Nauen et al., 2001; Schmuck et al., 2001 ; Suchail et al., 2001 ; Elhassani et al, 2008 ; Mommaerts et al , 2010**) chat (**Lautro ; 2017**) et chien (**Manon ; 2016**) ou encore chez les organismes aquatiques (**Hoffmann et al., 2009 ; Mommaerts et al., 2010 ; Sardo et Soares , 2010 ; Van-Djik et al., 20013 ; Main et al., 2014**).

Ainsi, ce manuscrit se décline en deux parties ; la première est consacrée aux généralités, sur les pesticides et leur impact sur l'environnement et les organismes non visés. La deuxième partie consiste en une étude bibliographique, assez élargie, aux études effectuées sur la toxicité des néonicotinoïdes chez le rat wistar par des chercheurs renommés et dont les résultats font référence dans le domaine.

Généralité

1. Les pesticides.

La plupart de ces pesticides présentent un degré élevé de toxicité, car ils sont conçus pour tuer certains organismes et de ce fait créer ainsi un risque de dommage (**Power, 2010 Lyall, 2017**). Dans ce contexte, l'utilisation des pesticides a soulevé de sérieuses préoccupations non seulement pour leurs effets potentiels sur la santé humaine, mais aussi sur la faune et l'écosystème (**Asogwa et Dongo, 2009 ; kwon, 2017**). Malgré de nombreuses études sur la toxicité et le devenir des pesticides, il y a encore des lacunes dans la recherche, ce qui provoque des incertitudes dans la prédiction de leurs effets à long terme sur la santé et l'environnement (**Damalas et Eleftherohorinos ; 2011 Goulsan, 2015**).

1.1. Histoire des pesticides.

L'utilisation des pesticides en agriculture remonte à l'antiquité. L'usage du soufre paraît remonter à la Grèce antique. L'arsenic était recommandé par Pline, naturaliste romain, en tant qu'insecticide et les produits arsenicaux ou à base de plomb (Arséniate de plomb) sont connus en Chine dès le XVI^e siècle; c'est également vers cette époque que sont signalées les propriétés insecticides du tabac (**Gatignol et Étienne, 2010**). La recherche et l'expérimentation de moyens aptes à lutter contre les maladies des céréales, de la pomme de terre et de la vigne ; ou à limiter le développement d'insectes ravageurs, ont été publiés dans des périodiques de l'agriculture du XVIII^e siècle (**Duval, 2009**). L'utilisation plus généralisée des pesticides a suivi les progrès de la chimie minérale. Au XIX^e siècle, les traitements fongicides sont à base de sulfate de cuivre ou à base de mercure; les insecticides tels l'arsénite de cuivre, l'acéto arsénite de cuivre, l'arséniate de plomb font aussi leur apparition. Le pyrèthre, une poudre provenant de fleurs du genre chrysanthemum est introduit comme insecticide à cette même époque (**Duval, 2009**). Autour de 1920, les insecticides arsenicaux ont vu une utilisation Synthèse et intense et on s'aperçut alors que les fruits et légumes traités recélaient des poisons à des doses qui pouvaient être mortelles pour les consommateurs. Ces données ont poussé les scientifiques à chercher d'autres produits moins dangereux (**Duval, 2009**). L'époque des pesticides de synthèse débute vraiment dans les années 1930 avec le pouvoir insecticide des thiocyanates d'alkyle et d'autres produits comme l'anilide salicylique en 1931 et les dithiocarbamates en 1934 (**Duval, 2009**). En 1874, Zeidler synthétise le DDT dont Muller en 1939 établit les

propriétés insecticides. Le DDT est commercialisé dès 1943 et ouvre la voie à la famille des organochlorés. Ce produit domine le marché des insecticides jusqu'au début des années 1970. La seconde guerre mondiale a connu la mise au point de gaz de combat, la famille des insecticides organiques de synthèse qui, depuis 1945, a connu un développement considérable, notamment pour certains produits comme le malathion. Aux États-Unis, durant la période 1950-1955, les herbicides de la famille des urées substituées (linuron, diuron) sont développés, suivis peu après par les herbicides du groupe ammonium quaternaire et triazines. Les fongicides du type benzimidazoles et pyrimides datent de 1966, suivis par les fongicides imidazoliques et triazoliques qui représentent actuellement le plus gros marché des fongicides. Dans les années 1970-80, une nouvelle classe d'insecticides, les pyréthriinoïdes apparaît, dominant le marché des insecticides (**Duval, 2009**). À partir des années 90, le grand nombre de produits commercialisés et les exigences réglementaires (homologation, normalisation, etc.) rendent la compétition entre les industries phytosanitaires de plus en plus sévères. Les industriels préfèrent axer leurs efforts sur la vente d'un seul produit optimisé pour un usage bien ciblé plutôt que de se lancer dans la fabrication simultanée d'autres produits. Pour cette raison, les recherches sont actuellement de plus en plus orientées vers le perfectionnement des méthodes d'analyse de résidus pour la surveillance et le contrôle de la qualité des eaux et des aliments, à la protection et à la réhabilitation de l'environnement et des ressources naturelles (**Gatignol et Étienne, 2010**).

1.2. Définition d'un pesticide.

Le mot « pesticide » provient de l'association du mot latin « pestis » qui signifie animal, insecte, plante ou nuisible (virus, bactérie, champignon.. etc) susceptible d'être nuisible à l'homme et à son environnement et du suffixe « cide » (du verbe latin caedo, caedere) qui signifie tuer (**Couteux et Salaün, 2009**). Le vocable pesticide regroupe à la fois les produits phytopharmaceutiques destinés à un usage agricole et les biocides anciennement dénommés pesticides à usage non agricole (**Even et al., 2002**) qui désignent également une substance active ou une préparation commerciale constituée d'une ou plusieurs substances actives (**Vigourou-Villard, 2006**). La substance active (anciennement appelée matière active) est la substance ou le microorganisme qui détruit ou empêche l'agent nuisible pour la culture de s'installer ou de se développer (**Camard, 2010**).

1.3. Classification des pesticides.

Les pesticides disponibles aujourd'hui sur le marché sont caractérisés par une telle variété de structure chimique, de groupes fonctionnels et d'activité que leur classification est complexe (tableau 01). D'une manière générale, ils peuvent être classés en fonction de la nature de l'espèce à combattre mais aussi en fonction de la nature chimique de la principale substance active majoritaire qui les compose (**Merihi, 2008**).

1. 3.1. Classification chimique.

Les pesticides se classent en fonction de leur structure chimique ou de leur origine, en insecticides minéraux ou organiques, ou insecticides naturels ou de synthèse. Quatre groupes principaux sont distingués: les insecticides non organiques, insecticides organiques d'origine végétale ou de synthèse et les régulateurs de croissance (**Habbes et al., 2013**).

1.3.1.1. Les pesticides inorganiques.

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

1.3.1.2. Les pesticides organiques de synthèse.

Les pesticides organiques de synthèse, d'une forte toxicité pour l'homme et l'environnement (**Honde et al., 2005 ; Woignie, 2015**) regroupent : les organochlorés (aldrine, chlordante, lindane, dicamba, dieldrine et DDT) très peu volatiles non solubles dans l'eau, mais solubles dans les solvants organiques, sont des modulateurs des canaux sodium et dépresseurs de système nerveux, endocrinien et immunitaire (**Mary et Ambur., 2000**). Les organophosphorés dérivés de l'acide phosphorique agissent par contact sur les liens synaptique du système nerveux (**Mary et Ambur, 2000**) ; les phyréthrénoïdes (deltaméthine, cyperméthine et cyfluthine) dérivés du pétrole ,sont des modulateurs des canaux sodium. Les carbamates comme le carbaryle, le méthyle, le

propoxure et récemment le benfuracarbe de moindre toxicité sont susceptibles de provoqué des perturbations comportementales affectant plus particulièrement la locomotion et l'équilibre (**Saglioet et al., 1998 ; Pauli et al., 2000**).

1.3.1.3. Les pesticides organiques d'origine végétale.

Les pesticides organiques d'origine végétale regroupent la nicotine, le pyrèthre, ou encore la roténone. La nicotine est le principal alcaloïde, extrait du tabac, insecticide fumigène agissant sur les synapses du système nerveux central des insectes (**Schrader, 1987**). Le pyrèthre, extrait des fleurs de Chrysanthème (*Chrysanthemum cinerariaefolium*), agit par contact sur le système nerveux des insectes, provoquant une perte d'équilibre, des phénomènes convulsifs, une paralysie et finalement la mort (**Gaudin, 2001**). La roténone, extrait de la racine de *Derris* ou de *Lonchocarpus* agit par contact et ingestion en bloquant l'absorption de l'oxygène par les cellules (**Corbette et al., 1994**). En outre, la famille des néonicotinoïdes qui regroupent plusieurs molécules tel que l'acétamipride, le fipronil, s'est enrichie d'une molécule récente, l'imidaclopride, qui est un composé neurotoxique a un mode d'action semblable à la nicotine, en agissant par contact ou ingestion sur les récepteurs acétylcholiniques-nicotiniques du système nerveux chez les insectes (**Maiza et al., 2013 ; Kilani-Morackchi et al., 2014 ; Messiad et al., 2015**). Cette gamme d'insecticides a été largement utilisée pour la lutte contre les fléaux.

1.3.1.4. Les régulateurs de croissance.

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

1.3.2. Classification biologique.

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

1. 3.3. Classification selon l'usage.

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

Tableau 01 : Croisements entre la classification chimique et la classification biologiques (Fillatre, 2011).

Groupe	Classe chimique	Exemples de molécules
Antiparasitaires (insecticides et anticoccidiens)	Insecticides minéraux	Arséniate de plomb, fluorure d'aluminium, composés soufrés, mercuriques, séléniés
	Organochlorés	DDT HCH dont le lindane
	Organophosphorés	Dichlorvos, chlorfenvinphos, phorate
	Carbamates	Aldicarbe, carbofuran, carbaryl, benfuracarbe,
	Pyréthriinoïdes	Perméthrine, cyperméthrine, deltaméthrine
	Macrolides endectocides	Ivermectine, doramectine, abamectine, moxidectine, sélénamectine, éprinomictine
Herbicides	Herbicides minéraux	Sulfates, nitrates, chlorures, chlorates, cyanamide
	Phytohormones	Pichloranne, trichlopyr, fluroxypyr, glyphosate,
	Carbamates	Asulame, diallate, sulfallate
	Dérivés de l'urée	Monuron, diuron, linuron
	Divers	Triazines, dinitrophénols, aminotriazole,
Fongicides	Dithiocarbamates	Mancozèbe, manèbe, zinèbe, propinèbe
	Carbamates benzimidazolés	Bénomyl, carbendazime
	Dérivés de l'imidazole	Kétoconazole, niconazole, imazalil, prochloraz

1.4. Effets néfastes des pesticides sur l'environnement.

En plus de leurs effets toxiques sur la santé humaine, Les pesticides ont également des effets néfastes sur l'environnement (**Gillion *et al.*, 2006 ; Burger *et al.*, 2008 ; Mariyono, 2008**). Leur utilisation inappropriée est source de contamination de l'eau et de l'air ainsi que de dommages aux cultures (par suite de pénétration des résidus d'herbicides dans le sol) (**Eleftherohorinos, 2008**). De même que de nombreux pesticides utilisés en agriculture s'introduisent dans l'environnement par l'accumulation de leurs résidus et métabolites dans le sol, les surfaces d'eaux et l'air (**Gamón *et al.*, 2003; Shalaby et Ludvigsen, 2006 ; Abdou, 2010**). Leurs effets néfastes sur l'environnement résultent des interactions entre les propriétés physico-chimiques (pression de vapeur, la stabilité, la solubilité) du pesticide, l'adsorption et la persistance au sol, les facteurs de sol (pH, les composants organiques, l'humidité du sol, la microflore du sol) et la variation climatique. (**Eleftherohorinos, 2008**). Les facteurs de sol et les conditions climatiques sont reconnus depuis longtemps comme des facteurs importants qui influent sur le devenir du pesticide dans l'environnement (**Matthews, 2006**). Trois grands processus de dispersion des pesticides dans l'environnement (Figure 01) sont communément admis : la volatilisation, le ruissellement et le lessivage des sols ou infiltration. Les pesticides peuvent rejoindre le compartiment atmosphérique soit directement lors de l'épandage (application par pulvérisation qui facilite la volatilisation), soit après application sous forme adsorbée (adsorption des pesticides sur les particules puis érosion éolienne du sol) ou bien sous forme dissoute (vaporisation directe ou via l'évaporation de l'eau depuis le sol vers l'atmosphère) (**Lissalde, 2010 ; Fauvelle, 2012**). Une fois arrivés dans l'atmosphère, les polluants peuvent être entraînés par les précipitations (**Rouvalis *et al.*, 2009**) et redéposés au sol ou dans les eaux de surface. La dispersion des contaminants peut également se faire par infiltration à travers le sol. Les composés se dissolvent alors dans l'eau issue des précipitations puis percolent et/ou se diffusent verticalement dans le sol. Le processus global de dégradation des pesticides peut être attribué à des mécanismes biologiques ou bien abiotiques. Ces derniers regroupent principalement l'hydrolyse, les réactions d'oxydoréduction et la photo dégradation (**Bending *et al.* 2006**). Les processus biologiques interviennent principalement dans la couche arable du sol où résident une grande diversité et une grande abondance de microorganismes (**Druart *et al.*, 2011 ; Al Housari *et al.* 2011 ; Enault, 2017**) La persistance des contaminants dans l'environnement est donc corrélée à la sensibilité des substances à ces processus de dégradation. Il est à noter que les

produits de dégradation ou métabolites font toutefois l'objet d'un intérêt croissant tant on les retrouve à la fois dans les eaux souterraines et dans les eaux de surface à des concentrations excédant parfois celles des molécules mères (Enault, 2017).



Figure 01. Devenir des pesticides dans l'environnement (Lissalde, 2010).

1.5. Modes d'exposition de l'homme aux pesticides.

Les crises sanitaires récentes obligent à mieux comprendre et articuler les liens entre agriculture, environnement et santé publique. Le risque des pesticides pour l'homme se situe à l'interface de ces trois domaines. Il s'agit d'un risque global intégratif, qui naît du cumul des expositions auxquelles est soumis un être vivant. La figure 02 résume les modes d'exposition possibles de l'environnement et de l'homme aux pesticides (Comité de la Prévention et de la Protection) (Merihi., 2008).

1.5.1. Exposition professionnelle.

L'exposition professionnelle concerne les personnes manipulant les produits, au moment de la préparation, de l'application et du nettoyage des appareils de traitement. Les agriculteurs constituent une population particulièrement exposée qui forme un groupe sentinelle pour l'observation d'éventuels effets des pesticides (**Zeljezic et al. 2006 ; Briand, 2015**). L'absorption des pesticides par la peau est révélée comme la voie d'exposition la plus significative en milieu agricole (**Merihi 2008**). Par ailleurs, bien que les équipements de protection individuelle (gants, masques, combinaisons) constituent les principales mesures de prévention mises en œuvre afin de réduire l'exposition des professionnels, une étude menée. L'étude de (**Baldi et al. 2013**), a mis en évidence une insuffisance de l'efficacité de ces équipements.

1.5.2. Exposition non professionnelle.

L'ensemble de la population peut être exposé aux pesticides à travers des résidus de ces composés dans son environnement (eau, air, particules en suspension, poussières) et de son alimentation (**Baril et al., 2012**). Les enfants semblent être plus vulnérables aux pesticides que les adultes (**Van-Zelm et al., 2009**). Leur comportement et leur système en développement font en sorte qu'ils sont plus exposés et plus sensibles aux effets potentiels des pesticides (**Chen et al., 2003**). L'exposition de l'enfant aux pesticides peut avoir lieu très tôt, in utero via le placenta suite à l'exposition de la mère (**Saunders et al., 2004**), mais également après la naissance, soit directement par exposition aux contaminations domestiques (pesticides utilisés dans la maison ou le jardin ou habitat) ou via le lait maternel et l'alimentation (**Jurewicz et al., 2006**), soit indirectement pour les enfants de parents professionnellement exposés (agriculteurs). Il est à noter que l'alimentation a été montrée comme une source d'exposition majeure des enfants aux pesticides organophosphorés (**Schelton et al., 2014**). par rapport à ceux recevant du lait commercial (**Lackmann et al., 2004**).

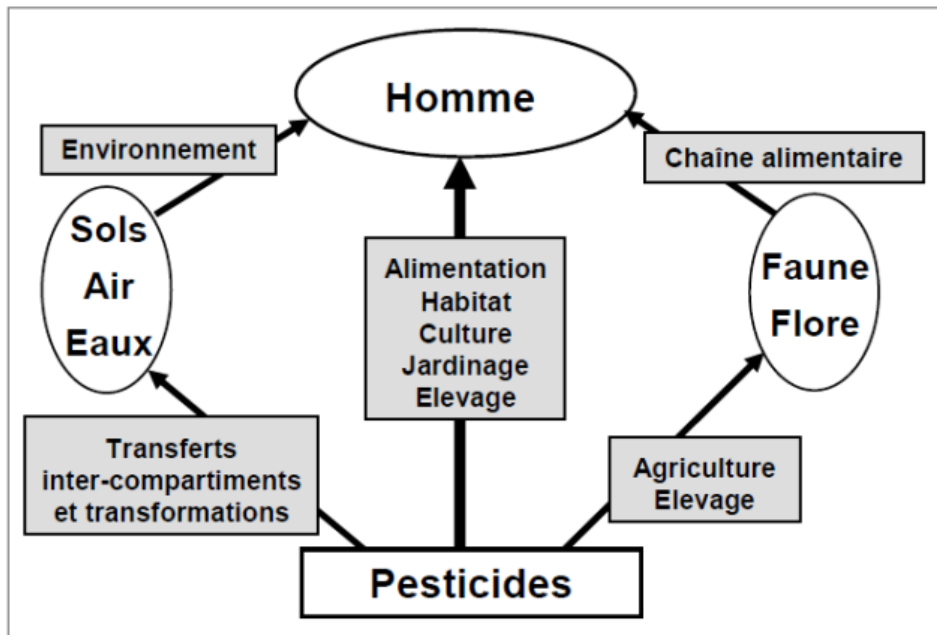


Figure 02. Modes d'exposition de l'homme aux pesticides (Merihi, 2008)

1.6. Impact des pesticides sur l'environnement et la santé.

1.6.1. Impact sur les écosystèmes.

De nombreux pesticides sont toxiques pour les insectes bénéfiques, les oiseaux, les mammifères, les amphibiens ou les poissons. L'empoisonnement de la faune sauvage résulte de la toxicité d'un pesticide et de ses autres propriétés (Baldi, 2013). Les pesticides utilisés en agriculture peuvent réduire l'abondance des mauvaises herbes et insectes qui sont une source importante de nourriture pour de nombreuses espèces animales. Les herbicides peuvent aussi changer les habitats en altérant la structure de la végétation, et finalement conduire au déclin de la population (Boatman *et al.*, 2007). Les insecticides organophosphorés, comprenant le disulfoton, le fenthion et le parathion, sont hautement toxiques pour les oiseaux ; ils ont fréquemment empoisonné les rapaces en recherche de nourriture dans les champs (Nicolai *et al.*, 2009). Les oiseaux en quête de nourriture sont le plus souvent exposés directement via l'ingurgitation des semences traitées avec un fongicide toxique (Prosser et Hart, 2005). Il est aujourd'hui démontré que les pesticides et autres produits chimiques sont la cause directe du déclin des populations de mammifères sauvages (Sarigiannis et Hansen, 2012). Ce sont principalement les chauves-souris et les

rongeurs qui sont les plus affectés par l'emploi excessif de ces pesticides (**Brakes et Smith, 2005**). De même que certains pesticides peuvent s'accumuler graduellement le long de la chaîne alimentaire et affectent particulièrement les espèces des rangs supérieurs et les super prédateurs, comme les mammifères ou les rapaces (**Dormann et al., 2008**). Des études récentes ont démontré que les pratiques agricoles intensives sont considérées comme étant parmi les principales menaces environnementales pesant sur les abeilles mellifères et sauvages (**Boncrisiani et al., 2012; Cresswell et al., 2012; Henry et al., 2012**). Le déclin massif des populations d'abeilles, connu sous le nom de syndrome d'effondrement, reste pour l'heure inexplicable (**Dainat et al., 2012**). Une étude majeure sur les communautés d'amphibiens a mis en évidence que, entre autres facteurs, les champs agricoles à proximité des eaux de surfaces et les pesticides, nuiraient à la richesse des espèces d'amphibiens (**Beasly et al., 2002**). Dans des tests sur le terrain, l'insecticide carbaryl est apparu comme affectant la composition d'une communauté aquatique d'amphibiens et d'insectes en modifiant la colonisation des bassins et le nombre d'œufs pondus (**Vonesh et Kraus, 2009**). Également, dans des études de terrain, il ressort que l'atrazine affecterait le système immunitaire des têtards de grenouilles léopards, une espèce en déclin (**Blasco et al., 2002**). L'atrazine et les engrais phosphatés étaient les principaux facteurs en lien avec le nombre de larves trématodes présentes dans les grenouilles (**Rohr et al., 2008**). Aussi, en tests de laboratoire, la survie des crapauds des grandes plaines et des crapauds à couteaux juvéniles du nouveau Mexique a été réduite après l'exposition à certaines préparations des herbicides glufosinate et glyphosate (**Dinehart et al., 2009**). Également, Il a été établi que les insecticides ont la capacité de causer de sérieux préjudices aux amphibiens, à des concentrations même inférieures aux conditions normales de leur utilisation (**Sparling et Feller, 2009**). Les cas d'emploi des pesticides qui présentent un risque élevé pour les communautés d'espèces aquatiques résultent de la dérive au vent des pulvérisations d'insecticides et du ruissellement des herbicides depuis les champs (**Verro et al., 2009**). Une évaluation a établi que les effets néfastes de l'endosulfan sur les poissons et les invertébrés sont préoccupants quand cet insecticide est utilisé à proximité des écosystèmes aquatiques (**Carriger et Rand, 2008**).

1.6.2. Impact sur l'homme.

Les pesticides ont amélioré la longévité et la qualité de vie, principalement dans le domaine de la santé publique. Les programmes de lutte antiparasitaire ont sauvé des millions de vies en combattant des maladies comme le malaria, la fièvre jaune et le typhus

(Cluzeau *et al.*, 2000). De plus, l'utilisation de pesticides constitue un aspect important de l'agriculture moderne, comme ils sont absolument nécessaires pour le développement économique (Gouma, 2009). Cependant, il y a plus d'un demi-million de tonnes de pesticides périmés ou interdits dans plusieurs pays en voie de développement qui mettent en danger l'environnement et la santé de millions de personnes (Henry *et al.*, 2012). En absence d'une stratégie claire de gestion, au fil des années, des quantités importantes de pesticides périmés ont été stockées dans les pays en voie de développement (Dasgupta *et al.*, 2010). De nombreux travaux ont signalé des problèmes de santé liés à l'exposition aux pesticides, en particulier les pesticides à toxicité élevée pour les mammifères ou ceux qui persistent dans l'environnement (Cooper et Dobson, 2007). Aussi, la probabilité de subir des effets néfastes sur la santé dépend du type de pesticide et des autres produits chimiques qu'il contient, de la quantité administrée, de la durée et de la fréquence de l'exposition (Jakubowski et Trzcinka-Ochocka, 2005). L'OMS et la FAO estiment que le nombre annuel d'intoxication par les pesticides varie entre 1 et 5 millions de personnes (Chubilleau *et al.*, 2001). De nombreuses études scientifiques indiquent que l'exposition chronique aux pesticides est susceptible d'augmenter l'indice de dérèglement du système endocrinien (Gatignol et Etienne, 2010). Certains pesticides peuvent également induire des effets tératogènes ou cancérigènes (Bassil *et al.*, 2007).

1.6.2.1. Effet cancérigène.

Des études épidémiologiques ont montré que les agriculteurs exposés aux pesticides présentent un risque deux à trois fois plus élevée de développer des cancers et autres affections du système lymphohématopoïétique (Strom *et al.*, 2005). Le mélanome cutané, les sarcomes des tissus mous et le cancer du poumon sont aussi fréquents (Freeman *et al.*, 2005). Des études ont été menées auprès de personnes qui appliquent des pesticides en zone agricole et les résultats obtenus montrent que ces personnes pourraient s'exposer à un risque légèrement plus élevé que la moyenne de développer un lymphome non hodgkinien, une leucémie, un myélome multiple, un cancer de la prostate ou un cancer du cerveau (Lee *et al.*, 2008). Selon une étude conduite dans le sud-ouest viticole français, les agriculteurs exposés à de forts niveaux de pesticides ont un plus grand risque de développer une tumeur cérébrale. Les chercheurs ont alors constaté que chez les agriculteurs exposés aux niveaux les plus élevés, le risque est plus que doublé, toutes tumeurs cérébrales confondues (Provost *et al.*, 2007). L'utilisation domestique des pesticides a également été associée à certains cancers de l'enfant comme par exemple des tumeurs cérébrales et des cancers

hématopoïétiques tels que des leucémies (**Ma et al., 2002**). D'autre part, il a été montré que le fait d'habiter dans une zone agricole pourrait augmenter l'incidence des leucémies de l'enfant (**Reynolds et al., 2002**). D'autres relations positives, moins significatives statistiquement, mettent en cause les pesticides sur l'apparition des cancers de l'enfant comme par exemple des rétinoblastomes et des cancers des tissus mous (**Flower et al., 2004**) ou des os (le sarcome d'Ewing) (**Valery et al., 2002**), des cancers rénaux (**Pearce et Parker, 2000**), testiculaires (**Rodvall et al., 2003**) et des cancers de cellules germinales (**Chen et al., 2005**). Également, certaines études identifient une association positive entre l'exposition aux pesticides et la leucémie, le cancer du cerveau, le cancer de la prostate, le cancer du foie, le cancer pancréatique (**Beard, 2006**). Une autre étude plus récente celle-là a montré que les petites filles ayant été exposées *in vitro* au DDT dans les années 60 ont aujourd'hui, à 50 ans, plus de risque d'avoir un cancer du sein (**Cohn et al., 2015**). L'association entre exposition aux pesticides et augmentation du risque de cancer du sein est statistiquement significative (**Mukherjee, 2006**). Certaines molécules agissent par inhibition de l'apoptose des lignées cellulaires sensibles aux œstrogènes ; d'autres induisent un stress oxydatif, et d'autres encore jouent le rôle de perturbateurs endocriniens, ces mécanismes favorisant le développement du cancer du sein (**Fan et al., 2007**). D'autres cancers pourraient aussi découler de l'exposition aux différents insecticides : cancers du foie, du pancréas et de divers organes (**Jaga, 2005; Van Maele-Fabry, 2006; Provost, 2007; Bassil, 2007; Nicolle-Mir, 2016**). Les résultats d'une étude concernant les employés travaillant dans des usines de production de pesticides, a montré un excès de risque significatif de cancer de la prostate estimé à 28 % (**Van Maele-Fabry et al., 2006**).

1.6.2.2. Effet toxique sur la reproduction.

Plusieurs études se sont intéressées aux effets des pesticides sur la reproduction, en particulier sur la fertilité masculine. Les pesticides peuvent agir comme des perturbateurs endocriniens au niveau de la spermatogénèse via des altérations des hormones, les facteurs de croissance ou les neurotransmetteurs (**Rogan, 2007; Hotchkiss, 2008; Medjdoub, 2013**). D'autres études associent les perturbations endocriniennes et les actions anti-androgénique chez l'enfant à des pesticides spécifiques, tels que Manèbe ou Zinèbe, ou Vinchlozoline (**Damstra, 2002; Landrigan et al., 2003**). Des études menées sur des animaux de laboratoire indiquent que certains pesticides pourraient être responsables d'effets sur la reproduction et sur le développement du fœtus. Certains effets liés à la reproduction dont l'avortement spontané, la prématurité, une diminution de la fertilité, une

diminution de la production et de la mobilité des spermatozoïdes, sont parfois soupçonnés (**Weselak, 2007 ; Wigle, 2008**). Chez les femmes également, l'exposition aux pesticides est un facteur de risque d'infertilité important. Le risque de malformations congénitales est élevé dans la descendance des professionnels maniant quotidiennement ces poisons ou lors d'exposition accidentelles massives. La génotoxicité des pesticides a été démontrée « *in vitro* ». Ces substances étant capables d'endommager l'ADN (**Rojas et al., 2009**). Une étude indique que des modifications géniques telles que des mutations entraînant une instabilité génétique suppression de l'apoptose des cellules germinales, peuvent être transmises à partir du père dans le fluide séminal et justifie ainsi l'impact de l'exposition paternelle dans l'apparition des pathologies sur le développement *in utero* de l'enfant mais également de son système endocrinien et reproductif (**Cordier, 2008**).

1.6.2.3. Effet Neurotoxique.

Il est aujourd'hui démontré que l'exposition chronique aux pesticides peut induire une altération des performances cognitives et psychomotrices associée à une atteinte neuronale chez l'homme. De récentes études épidémiologiques suggèrent que les pesticides pourraient contribuer au développement de maladies neurodégénératives, comme les maladies de Parkinson et d'Alzheimer (**Juricek, 2014**). Des études récentes ont indiqué que lorsque le taux d'un insecticide organophosphoré, le chlorpyrifos, est élevé chez la femme enceinte, le développement de fonctions cognitives de l'enfant est altéré et cela est associé à des altérations anatomiques observées par imagerie cérébrale (**Juricek, 2014**). Des pesticides de structure différente sont suspectés d'être impliqués dans la pathogénie de la maladie de Parkinson. En effet, nombre d'entre eux sont hydrophobes et peuvent traverser la barrière hémato-encéphalique (**Juricek, 2014**). Plusieurs symptômes cliniques peuvent se manifester après une exposition chronique au pesticide : des maux de tête, une sensation de brûlure dans les yeux/du visage. Ces symptômes pourraient probablement être la conséquence d'effets chroniques des pesticides sur le système nerveux central. La fréquence élevée des symptômes neurologiques peut être due à une hyperactivité parasympathique résultant de l'inhibition de l'acétylcholinestérase (**Raymond-Delpesh et al., 2005**). Plusieurs études écologiques et épidémiologiques ont montré une relation entre le risque de développer la maladie de Parkinson (**Juricek, 2014**) et l'utilisation professionnelle des pesticides avec une implication importante des herbicides et des insecticides et en particulier les organochlorés, organophosphorés et carbamates (**Hancock et al., 2008 ; De-Lozzo, 2015**). Les maladies et troubles neurologiques sont

particulièrement étudiés comme l'indique la figure 03. D'autres études montrent que les effets neurocognitifs des pesticides organophosphorés sur les populations exposées professionnellement sont : troubles de la mémoire, anxiété, irritabilité et dépression). Un insecticide organochloré le chlorpyrifos a montré des effets délétères sur le développement du système cholinergique cérébral chez des enfants exposés in utero et ceci même à très faibles doses, considérées sans aucun effet sur la santé (Leveau, 2016).

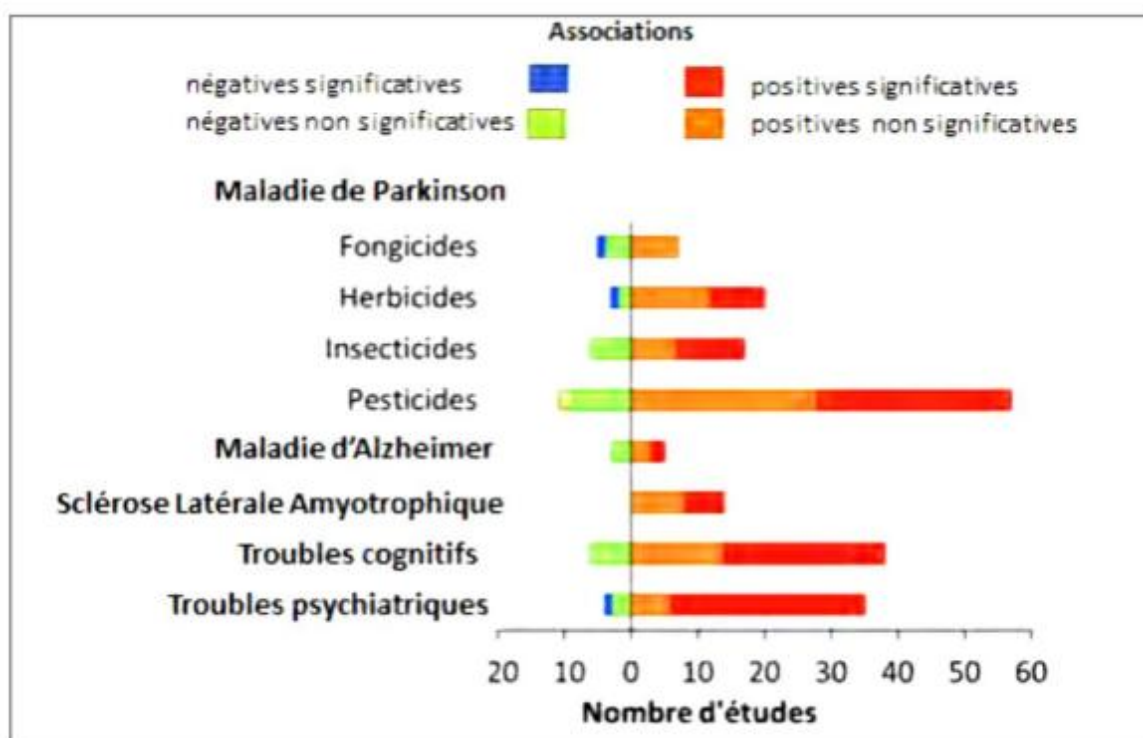


Figure 03. Effets neurologiques chroniques des pesticides (Blanc-Lapierre *et al.*, 2012)

1.7. Famille des néonicotinoïdes.

Entre les années 1985 et 1995, plusieurs insecticides appelés néonicotinoïdes ont fait leur apparition sur le marché. De 1990 à 2008 ces produits de synthèse chimiquement semblable à la nicotine leur ascension rapide dans le secteur phytosanitaire a marqué l'ouverture d'un nouveau marché destiné à l'enrobage de semence. 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) (Tableau 02). 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).

Tableau 02 : Différents pesticides appartenant à la famille des néonicotinoïdes (Jeschke *et al.*, 2011)

Substances chimiques	Synonymes	Propriété physique
Acétamipride C ₁₀ H ₁₁ ClN	Acetamiprid (E)-N-[(6-Chloro-3-pyridinyl)méthyl]N'-cyano-N-méthyléthanimidamid	Solid blanc
Clothianidine C ₆ H ₈ ClN ₅ O ₂ S	Clothianidin 3-[(2-chloro-1,3-thiazol-5-yl)méthyl]-2methyl-1-nitro-guanidine	Solid incolore
Clothianidine C ₆ H ₈ ClN ₅ O ₂ S	Dinotéfuran 2-méthyl-1-nitro-3-(tétrahydrofuran-3ylméthyl)guanidine	Solid blanc
Imidaclopride (2 isomers) C ₉ H ₁₀ ClN ₅ O ₂	Imidacloprid 1-(6-chloro-3-pyridylméthyl)-Nnitroimidazolidin-2-ylidèneamine	Solid incolore Ou beige
Nitenpyrame C ₁₁ H ₁₅ ClN ₄ O ₂	Nitenpyram (E)-N-[(6-chloropyridin-3-yl)méthyl]-Néthyl-N'-méthyl-2-nitroéthène-1,1diamine	Solid jauné Clair
Thiaclopride C ₁₀ H ₉ ClN ₄ S	Thiacloprid (Z)-3-(6-chloro-3-pyridylmethyl)-1,3thiazolidin-2-ylidénecyanamide	Solid
Thiaméthoxame C ₈ H ₁₀ ClN ₅ O ₃ S	Thiamethoxam (EZ)-3-(2-chloro-1,3-thiazol-5ylmethyl)-5-methyl-1,3,5-oxadiazinan-4-ylidene(nitro)amine	Solid

1.7.1. Métabolisme des néonicotinoïdes.

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

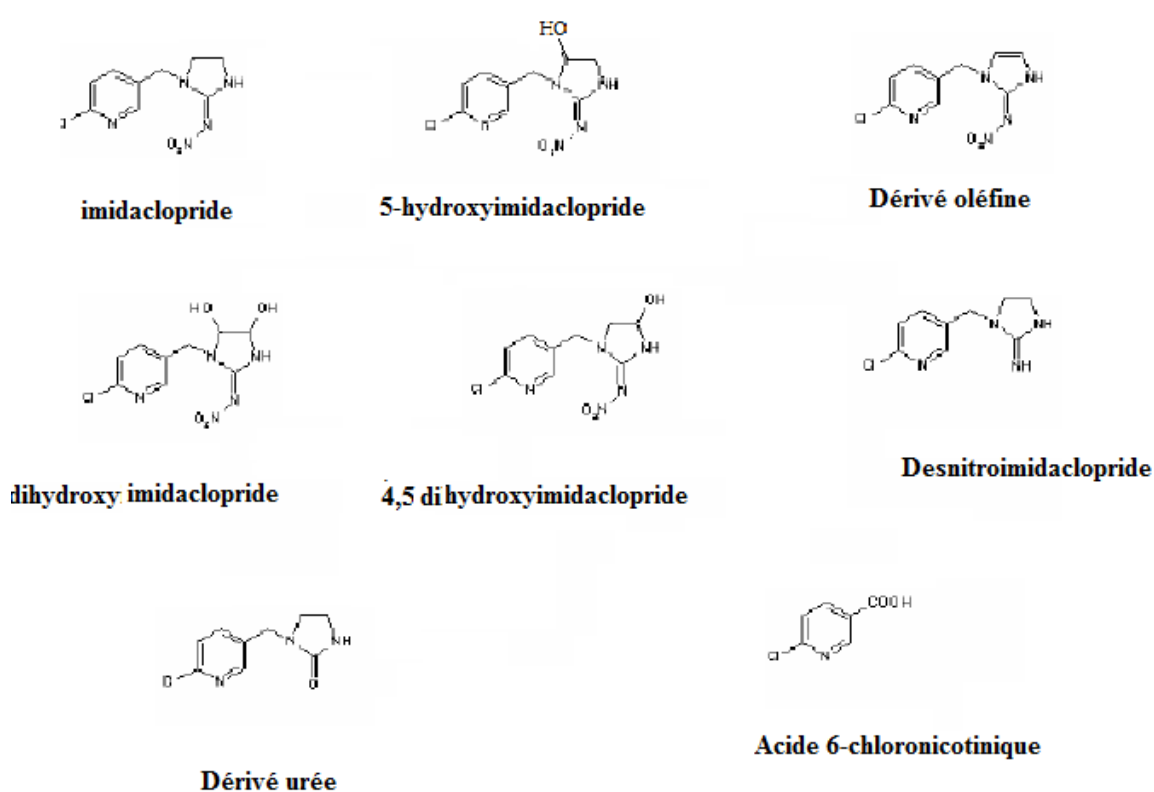


Figure 04 : principaux métabolites de l'imidaclopride (Suchail *et al.*, 2003).

1.7.2. Mode d'action des néonicotinoïdes.

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

L'acétylcholine est le principal neurotransmetteur exciteur pour les transmissions rapides dans le système nerveux central des insectes. Lors de l'influx nerveux, l'acétylcholine est relâchée par la membrane pré-synaptique et va interagir avec le récepteur nicotinique de l'acétylcholine (AChR). Ce récepteur forme un canal ionique dont l'ouverture dépend de la fixation de l'acétylcholine, ce qui entraîne un influx de Na⁺ 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⁺, Ca²⁺, et K⁺ (**Efsa, 2014**). Les néonicotinoïdes, insecticides neurotoxiques agissent spécifiquement sur les récepteurs de l'acétylcholine (nAChRs) comme inhibiteur compétiteur, c'est-à-dire qu'il bloque les transmissions des impulsions des membranes synaptiques des systèmes nerveux (Figure 05). Ce dysfonctionnement cause éventuellement la tétanie (crises contractures musculaires), dégénérescence neuronale et puis la mort d'insecte (**Buckingham *et al.*, 1997**). La majorité de ses insecticides sont à dualité d'action, agit par contact et ingestion à de très faibles doses (**Matsuda *et al.*, 2001; Nauen 2006; He *et al.*, 2012**)

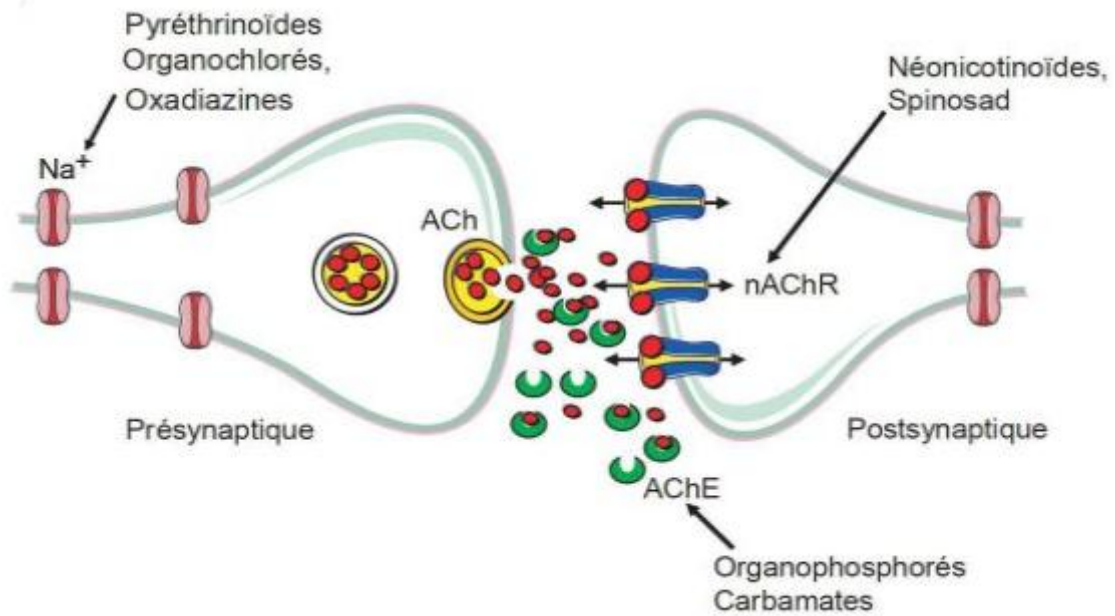


Figure 5 : Représentation schématique d'une synapse cholinergique entre deux neurones avec les cibles principales des néonicoténoïdes. ACh : acétylcholine ; AChE : acétylcholinestérase ; nAChR : récepteur cholinergique de type nicotinique; Na : canal sodium (**Modifié d'après Raymond-Delpech *et al.*, 2005**).

Revue bibliographique

Chapitre 1 : Effets cancérigènes

1. Effets cancérigènes.

L'intoxication aiguë se manifeste en général immédiatement ou peu de temps après une exposition à un pesticide. Les signes symptomatiques les plus souvent rencontrés lors d'une intoxication aiguë sont les céphalées, les nausées, les vomissements, les étourdissements, la fatigue, la perte d'appétit et les irritations cutanée ou oculaire, difficultés respiratoires, convulsions et même coma (**Samuel, 2000**). Ces effets nocifs peuvent être réversibles ou irréversibles (**Engel et al., 2005**). Cependant l'intoxication chronique survient généralement suite à l'absorption répétée de faibles doses de pesticides pendant une longue durée. Les principaux effets d'une exposition chronique aux pesticides sont des effets sur la reproduction, le développement, les systèmes immunitaires et endocriniens ainsi que des effets cancérigènes (**Samuel, 2001**).

1.1. Les effets cancérigènes des néonicotinoïdes sur la glande thyroïdienne.

La thyroïde est une glande endocrine située à la face antérieure du cou et régulant, chez les vertébrés, de nombreux systèmes hormonaux par la sécrétion de triiodothyronine (T3), de thyroxine (T4) et de calcitonine. Les T3 et T4 fixent de l'iode sur une protéine, sous l'influence de la TSH, hormone régulant le fonctionnement de cette glande (**Reynolds et al., 2002**). Dans la thyroïde, on trouve de nombreuses petites structures arrondies ressemblant à des sacs que l'on appelle follicules. Les follicules produisent, emmagasinent et libèrent les hormones thyroïdiennes. La thyroïde est constituée de différents types de cellules. Les follicules sont tapissés de cellules folliculaires, les cellules C (aussi appelées cellules parafolliculaires) les quelles sont parsemées dans toute la thyroïde, y compris entre les follicules et dans leur revêtement. Parmi les autres cellules de la thyroïde, on compte des lymphocytes (un type de globule blanc) et des cellules graisseuses (appelées adipocytes) (**Reynolds et al., 2002**). (Figure 6).

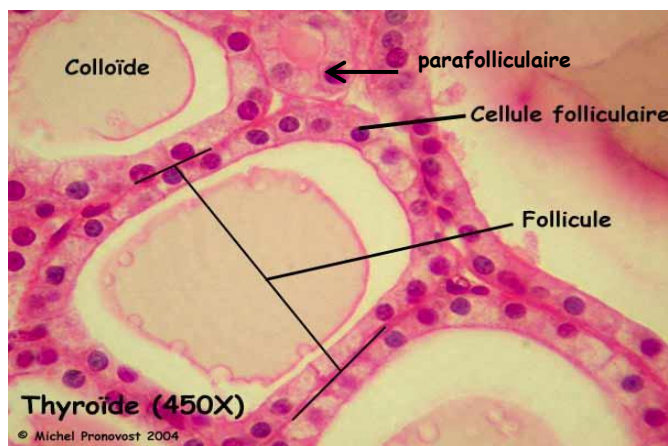


Figure 6 : histologie de la thyroïde 450x (<http://cancerthyroïde.blogspot.com>).

L'impact des néonicotinoïdes sur cette glande à fait l'objet de plusieurs travaux. L'administration de thiamethoxam par voie orale a provoqué une hypertrophie de la glande thyroïde chez les lapins (Shalaby *et al.*, 2010). Nicolle-Mir (2011) ont montré que l'exposition des rats mâles à l'imidaclopride entraîne une augmentation significative de la masse absolue de la thyroïde. Tebourbi *et al.* (2010) ont indiqué que l'injection d'un autre composé l'acétamipride aux rats a provoqué une augmentation significative du poids relatif de la thyroïde. Cependant une atrophie de la glande thyroïde traduite par la diminution de sa masse absolue a été rapportée après le traitement des rats par d'autres néonicotinoïdes le fipronil et l'acétamipride (Surks *et al.*, 2004 ; Johnson *et al.*, 2009).

L'impact des néonicotinoïdes chez le rat reste mal élucidé. Les Travaux de Saadi *et al.*, (2014) ont montré la toxicité d'un néonicotinoïde l'imidaclopride chez le rat wistar, après l'administration de deux doses à 3.67 mg/kg/jour et 5.18 mg/kg/jour pendant 30 jours par voie orale. Les résultats obtenus ont révélé le dosage quantitative des hormones thyroïdiennes FT3 et FT4 (mesuré par la technique ELISA). Les résultats obtenus montrés dans le tableau 3 ne révèlent aucune différence significative dans les FT3 et FT4 entre les séries témoins et les séries traitées.

Tableau 3 : Effet d'un néonicotinoïde l'imidaclopride administré à deux doses 3.67 et 5.18 mg/kg/jour sur les hormones thyroïdiennes FT3 et FT4 chez le rat wistar (Saadi *et al.*, 2014).

Groupes	FT3 (mol/l)	FT4 (mol/l)
Control	6.81 ± 1.67	30.17 ± 4.76
Imidaclopride 3.67mg/kg/jour	6.01 ± 1.77	24.33 ± 7.55
Imidaclopride 5.18 mg/kg/jour	6.22 ± 1.32	27.33 ± 6.55

Cependant l'observation microscopique des coupes histologiques de la thyroïde réalisées par **Martoga et Martoga, (1967)**, a montré une histopathologie chez les séries traitées comparativement aux séries témoins. La figure 7 : A et B montre que le tissu thyroïdien des séries témoins composé de nombreux follicules de diamètre variable et chacun est délimité par un épithélium simple composé de thyrocytes aux noyaux noir et ovoïdes, Ces cellules entourent un colloïde à grande lumière remplie. Le traitement par l'imidaclopride affecte la structure histologique de la thyroïde pour les deux doses testées. Ces altérations se traduisent par de nombreux changements dégénératifs de degrés variables dans de nombreuses régions de la thyroïde (figure 8 : C et E). En augmentons de ce fait le nombre de micro follicules, le nombre des cellules folliculaires et parafolliculaires en entraînant un cancer de la thyroïde. Une perte de colloïde et une présence des tissus nécrotiques sont également enregistrés (**figure 8 : D et F**) Sur la base de l'examen histopathologique et des résultats posologiques hormonaux **Saadi et al., (2014)** suggèrent que les deux doses testées de l'imidaclopride engendrent une augmentation d' un processus inflammatoire dans la glande thyroïde qui constituait un signe de toxicité chez des rats.

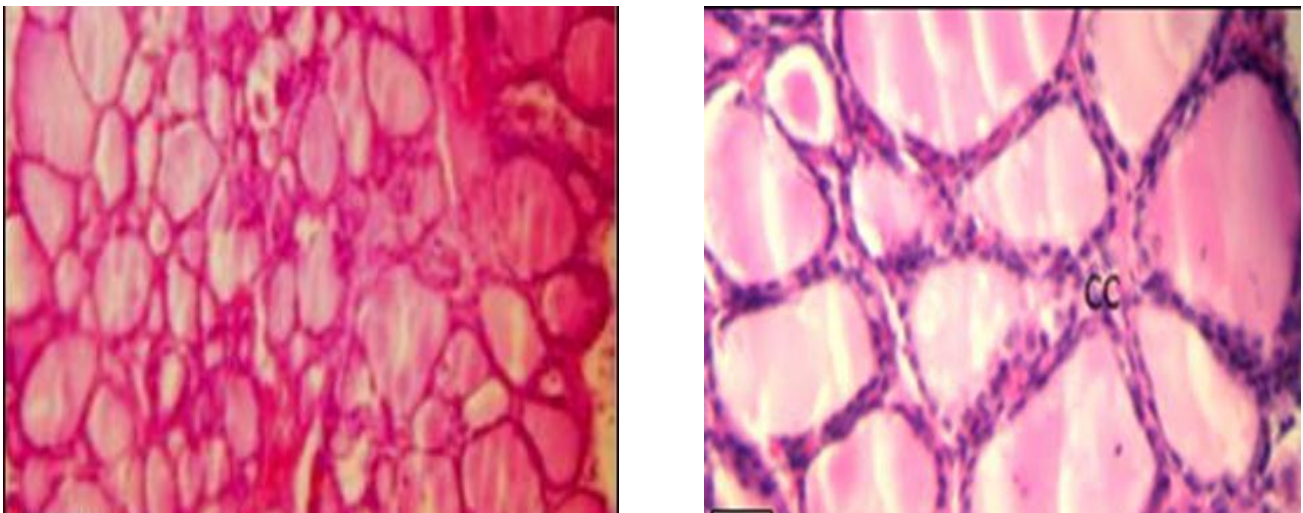


Figure 7 : Coupe histologique d'un tissu de la thyroïde des série témoins, (A)100 x , (B) 400 x **Saadi et al., (2014).**

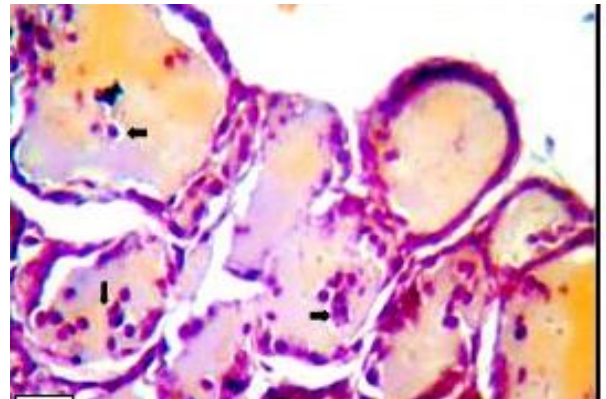
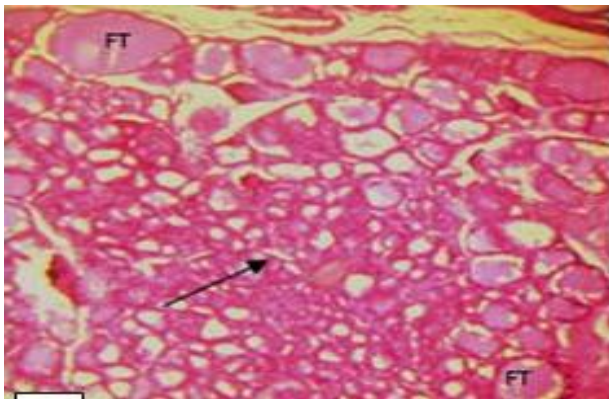
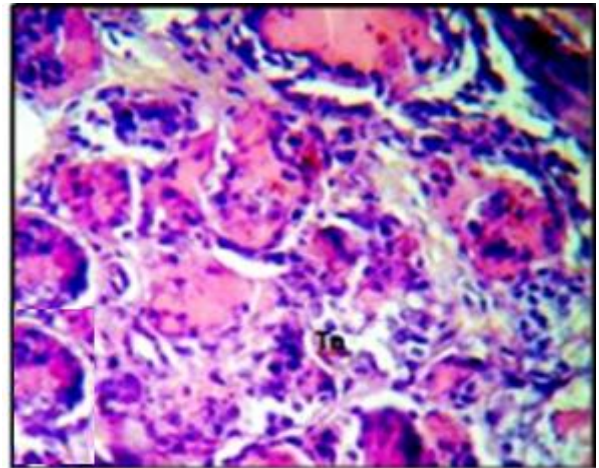
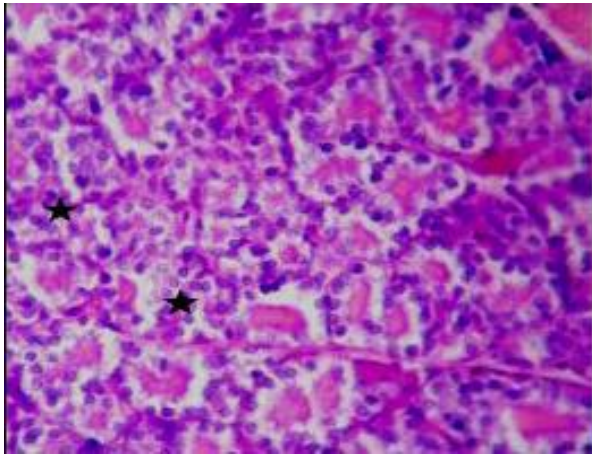


Figure 08: Coupe histologique d'un tissu de la thyroïde, (C) 100x: série traitée par l'imidaclopride à 3.67 mg/kg/jour, (E) 100x: série traitée par l'imidaclopride à 5.18 mg/kg/jour chez les rat wistar, (D) et (F) image 400x montrant la perte de colloïde et la présence des tissus nécrotiques. (Saadi *et al.*, 2014).

CC: Cellules C.

Tn Tissue nécrotique

(*) Indique la perte de colloïde et l'augmentation des cellules folliculaire.

➤ Indique la présence des cellules mortes.

Chapitre 2 : Effets non cancérogènes

2. Effet non cancérogène des néonicotinoïdes.

2.1. Effet sur la reproduction.

La reproduction comprend l'ensemble des étapes qui vont de la production des gamètes conditionnant la fertilité, jusqu'à la maturité sexuelle des individus en passant par la fécondation et la nidation de l'œuf, puis le développement embryonnaire et fœtal. Toutes ces étapes se caractérisent par de nombreuses divisions cellulaires extrêmement sensibles aux agents environnementaux (**Mutigner, 2005**).

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

L'effet des néonicotinoïdes sur le processus de reproduction chez le rat reste mal élucidé. Les expériences de **Nabiuni et al., (2015)** effectuées sur le rat wistar, sous des conditions de laboratoire ont montré l'impact d'un néonicotinoïde l'imidaclopride sur la reproduction. L'étude a été maintenue pendant 20 jours avant l'administration de l'imidaclopride par ingestion dans la nourriture. Dans le but d'étudier la toxicité de ce pesticide sur le processus de reproduction, un prélèvement sanguin a été effectué afin de doser les hormones suivantes, testostérone et la progestérone qui ont été déterminées par l'immunoessai de chimioluminescence. Ainsi, afin de déterminer le développement folliculaire, des coupes histologiques des follicules ont été réalisées selon **Martoga et Martoga, 1967**. Les follicules sont classés en fonction de la morphologie et le diamètre en 6 groupes primordial, primaire, secondaire, Graaf, et le corps jaune (**Nabiuni et al., 2015**). Les résultats de cette expérience confirment une diminution significative dans le taux de testostérone et la progestérone comparativement aux témoins (Tableau 4).

Le traitement des rats par l'imidaclopride affecte le nombre des follicules ovariens (Figure 9) mais aussi le diamètre de ces follicules (Figure 10) comparativement aux séries témoins en altérant de ce fait le processus de reproduction.

Tableau 4 : Les effets du traitement de l'imidaclopride sur la progestérone sérique et la testostérone chez le rat wistar par rapport aux témoins. (Nabiuni *et al.*, 2015).

Hormone	Contrôle	Imidaclopride
Testostérone (ng/ml)	0,16	0,15
Progestérone (ng/ml)	7,22	5,03*

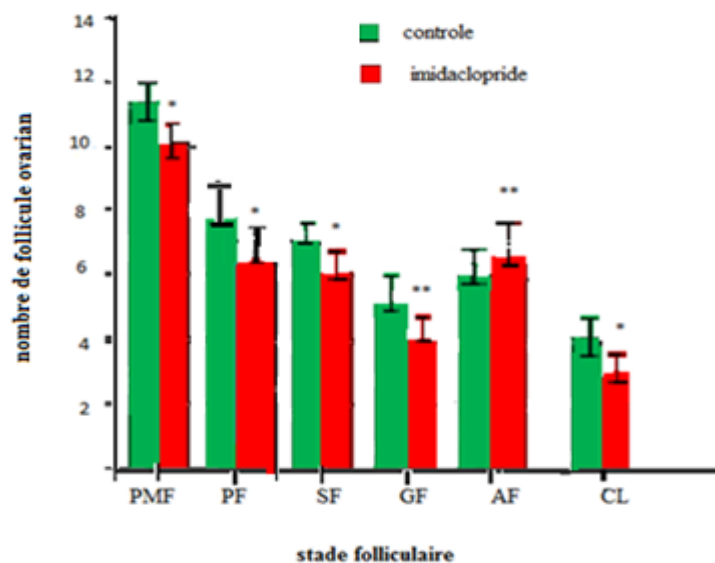


Figure 9 : Effet de l'imidaclopride sur le nombre folliculaire chez le rat wistar. PMF : follicules primordial, PF : follicule primaire, SF : follicule secondaire, GF : follicule de Graaf, AF : follicule atresique, CL : corps jaune (Nabiun, *et al.*, 2015).

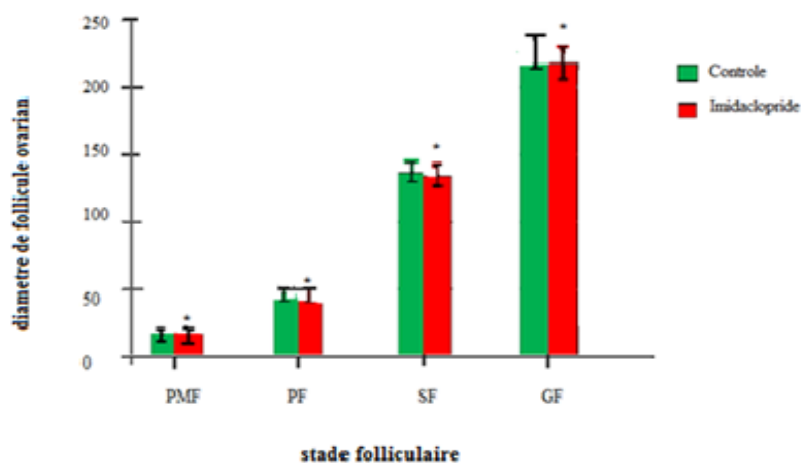


Figure 10 : Effet du traitement du l'imidaclopride sur le diamètre des follicules chez les rats wistars. PMF : follicules primordial, PF : follicule primaire, SF : follicule secondaire, GF : follicule Graaf, AF : follicule atresique, CL : corps jaune (Nabiuni, *et al.*, 2015).

2.2. Effet hématotoxique des néonicotinoïdes.

Le système immunitaire est un système biologique constitué d'un ensemble coordonné d'éléments de reconnaissance et de défense qui discrimine le soi du non-soi. Il est fait d'un système d'interaction complexe mettant en œuvre de nombreux organes, cellules et substances différentes. La moelle osseuse et le thymus produisent les cellules immunitaires les lymphocytes. de nombreux pesticides sont connus pour avoir des effets immunotoxiques (Riedel *et al.*, 1997). Ainsi de nouveaux pesticides sont chaque année mis au point afin de mieux correspondre aux exigences sanitaires et d'autres par chaque année de nouveaux pesticides sont retirés du marché ou mis sur liste de veille de par leur forte toxicité sur les organismes non cibles (Yahia, 2016).

Les travaux de Aina *et al.*, (2015) ont montré l'effet d'un néonicotinoïde l'acétamipride sur le nombre des lymphocytes. Moullan *et al.*, (2016) ont montré l'augmentation des lymphocytes chez des lapins exposés à un autre composé appartenant à la famille des néonicotinoïdes le thiaméthoxam. Les effets hématologiques des néonicotinoïdes restent mal connus ; les travaux de Mondal *et al.*, (2009) ont montré les effets d'un néonicotinoïde l'acétamipride chez les rats wistar. Ce pesticide a été testé par voie orale à trois concentrations 25, 100 et 200 mg/kg/jour pendant 28 jours afin d'évaluer la toxicité chronique. Après un prélèvement sanguin des séries témoins et séries traitées, deux types de cellules ont été étudiés les neutrophiles et lymphocytes. Les résultats obtenus ont montré une augmentation significative ($p \leq 0,01$) de nombre total des neutrophiles et une diminution significative ($p \leq 0,01$) de nombre total des lymphocytes comparativement aux séries témoins et ceux avec les deux doses testées et un effet plus important de la dose la plus élevée 200 mg/kg/jour (Tableau 5). Ces perturbations peuvent être expliquées par la forte toxicité de cette molécule (Mondal *et al.*, 2009).

Tableau 5 : Effet d'un néonicotinoïde l'acétamipride sur le nombre de lymphocyte et neutrophile chez le rat wistar (Mondal *et al.*, 2009).

Paramètres	Témoins	25 mg/kg/jour	100 mg/kg/jour	200 mg/kg/jour
Neutrophile (%)	20.95 ± 0.57	23.17 ± 0.70	26.21 ± 0.47	27.17 ± 0.67
Lymphocyte (%)	71.57 ± 0.57	67.17 ± 0.47	64.75 ± 0.65	63.0 ± 1.18

2.3. Effet des néonicotinides sur la fonction 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 (Desvergne *et al.*, 2006). Le foie est également un organe de détoxification qui assure la biotransformation de nombreux xénobiotiques vue de leur élimination (Desvergne *et al.*, 2006). Les examens les plus significatifs montrant l'inflammation du foie sont les transaminases, le Glutamopyruvate Transférase (TGO), L'aspartate aminotransférase (ASAT), Glutamooxaloacétate Transférase (TGP) et l'alanine aminotransférase (ALAT). Ce sont des enzymes qui sont larguées dans le sang lors de la destruction des cellules du foie (cytolyse) en raison d'une inflammation provenant, par exemple, d'une infection virale (hépatite virale) ou d'une intoxication. Mais aussi la bilirubine conjuguée (directe), qui marque la destruction des cellules hépatiques et la bilirubine libre (indirecte), qui peut provenir de la destruction des globules rouges. Les phosphatases alcalines, le fibrinogène et l'albumine sont des paramètres qui indiquent le bon ou le mauvais fonctionnement hépatique.

Des recherches sur la toxicité d'un néonicotinoïde l'imidclopride ont rapporté des altérations de l'activité des enzymes hépatiques et une augmentation de l'activité enzymatique de la phosphatase alcaline chez les rats. Les résultats ont révélé des niveaux significativement élevés en transaminases, (TGO) et (TGP) et le taux de bilirubine par rapport aux témoins (Bhardwaj *et al.*, 2010).). Mondal *et al.* , (2009) ont enregistré une augmentation dans le taux de bilirubine chez les rats traités par un néonicotinoïdes l'acétamipride par voie orale à trois concentrations 25, 100 et 200 mg/kg/jour pendant 28 jours comparativement aux témoins (Tableau 6).

Tableau 6 : Effet d'un néonicotinoïde l'acétamipride sur le taux de bilirubine chez le rat wistar (Mondal *et al.* , 2009).

Paramètre	Témoins	25mg/kg/jour	100mg/kg/jour	90mg/kg/jour
Bilirubine	1,01±0,10	1,17±0,12	1,28± 0,08	1,75± 0,19

2.4. Effet des néonicotinoïdes sur l'activité antioxydante.

Le système de détoxification mettant en cause les enzymes de détoxification reste la seule moyenne d'étude de la toxicité des xénobiotiques. Les enzymes impliquées, se divisent principalement en: enzymes de phase I, dite de fonctionnalisation (oxydases, réductases, hydrolases) permettant de démasquer les éléments électrophiles ou nucléophiles du xénobiotique. Les enzymes de phase II, dite de conjugaison, qui fixent des dérivés endogènes hydrophiles (glutathion, glucoside, phosphate ou acide glycuronique) sur les groupements fonctionnels révélés en phase I, ces enzymes de conjugaison sont des transférases dont les plus connues sont les glutathione-S transférases (GSTs).

Les travaux de **Lonare et al., (2014)** ont montré la mise en place d'un système de détoxification chez les rats après l'administration d'un néonicotinoïde l'imidaclopride par voie orale à deux doses 45 et 90 mg/kg. En effet une augmentation dans l'activité de deux enzymes de détoxification la GSH et la GST est enregistrée comparativement aux témoins (Tableau 7).

Tableau 7 : Effet de l'imidaclopride sur l'activité du glutathionne (GSH) et la glutathionne S-transférase (GST), administré par voie orale à 45 mg/kg et 90 mg/kg (**Lonare et al., 2014**).

Paramètres ($\mu\text{mol/h/mg/protéines}$)	GST	GSH
Control	0.45 \pm 0.02	47.89 \pm 1.24
Imidaclopride 45mg/kg	0.41 \pm 0.02	42.31 \pm 1.39
Imidaclopride 90mg/kg	0.37 \pm 0.03	38.72 \pm 1.76

2.5. Effet neurotoxique des néonicotinoïdes.

L'impact des néonicotinoïdes a été rapporté par (**Bhardwaj et al., 2010**) chez le rat wistar après l'administration de 20mg/kg/jour de l'imidaclopride par voie orale. Leurs résultats ont montrés l'inhibition de l'activité spécifique l'acétylcholinestérase (AChE). Des résultats similaires ont été rapportés par (**Rodrigues et al., 2010**). **Banerjee, et al., (2014)** a bien montrés l'altération de cette enzyme clé de système nerveux après l'administration d'un composé le pendimethaline aux rats. Cependant l'injection intrapéritonéale de l'imidaclopride à une dose de 337mg/kg/jour pendant 30 jours provoque chez le rat une augmentation dans l'activité spécifique de cette enzyme en induisant de ce fait l'altération d système nerveux et une tétanie musculaire (**Abou-Donia et al., 2008**). Des travaux récents réalisés par **Lonare et al., (2014)** ont rapporté une diminution significative de

l'acétylcholinestérase dans le plasma et le cerveau des rats traités par voie orale avec l'imidaclopride comparativement aux séries témoins (Tableau 8).

Tableau 8 : Effet de l'imidaclopride sur l'activité de l'acétylcholinestérase dans le plasma et le cerveau des rats, administré par voie orale à 45 mg/kg et 90mg/kg (**Lonare et al., 2014**).

Traitement	Plasma	Cerveau
Control	2.52 ±0.09	11.96 ± 0.55
Imidaclopride 45mg/kg	2.37± 0.08	9.77 ± 0.19
Imidaclopride 90mg/kg	0.39 ±0.01	7.68 ± 0.16

Conclusion

Aujourd'hui, les pesticides sont soupçonnés de présenter un risque majeur pour la santé de l'homme et pour son environnement. Par ailleurs, de nombreuses études épidémiologiques suggèrent une corrélation entre l'utilisation professionnelle des pesticides et l'apparition de certaines pathologies chez les populations concernées.

De nombreuses études scientifiques indiquant que l'exposition chronique aux pesticides, susceptible d'augmenter l'indice de dérèglement du système endocrinien, du processus de reproduction et l'altération de système nerveux. Elle provoque également des effets cancérogènes chez les organismes non ciblés.

Les néonicotinoïdes sont des pesticides à usage agricole largement utilisés par les agriculteurs. Ce présent travail présente une étude bibliographique, assez élargie, aux études effectuées sur le potentiel toxique des néonicotinoïdes, chez le rat wistar par des chercheurs renommés et dont les résultats font référence dans le domaine.

D'après la citation bibliographique, plusieurs composés néonicotinoïdes ont été reconnus très toxiques à l'égard des rats. Ces molécules ont des effets sublétaux allant des cancers thyroïdiens, l'altération de processus de reproduction et le potentiel reproducteur, l'altération de la fonction immunitaire, des effets neurotoxiques mais également la mise en place d'un mécanisme de détoxification.

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

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

Résumé

Les inquiétudes sur le rôle des pesticides affectant les populations de la faune des vertébrés ont récemment conduit à mettre l'accent sur les produits systémiques exerçant une toxicité à large spectre.

Étant donné que les néonicotinoïdes sont devenus la classe des insecticides dont l'usage a la croissance la plus forte dans le monde, dans notre travail nous passons en revue bibliographique des études concernant leur toxicité sur une espèce de la faune vertébrée le rat wistar.

D'après la citation bibliographique plusieurs composés néonicotinoïdes, tels que l'imidaclopride, l'acétamipride et le thiaméthoxam...ex ont été reconnus très toxiques à l'égard des rats. Ces molécules ont des effets sublétaux allant des cancers thyroïdiens, l'altération de processus de reproduction et le potentiel reproducteur, l'altération de la fonction immunitaire, des effets neurotoxiques mais également la mise en place d'un mécanisme de détoxification.

Mots clés :

Les néonicotinoïdes, Toxicité, imidaclopride, l'acétamipride, thiaméthoxam, rats wistar.

Abstract

Concerns over the role of pesticides affecting vertebrate wildlife populations have recently led to an emphasis on systemic products with broad spectrum toxicity.

Given that neonicotinoids have become the most widely used insecticide class in the world, in our work we review bibliographic studies of their toxicity to a species of vertebrate rat wistar.

Several neonicotinoid compounds, such as imidacloprid, acetamiprid and thiamethoxam, have been found to be highly toxic to rats. These molecules have sublethal effects ranging from cancers thyroid, alteration of reproductive processes and reproductive potential, impaired immune function, neurotoxic effects but also the establishment of a mechanism of detoxification.

Keywords:

Neonicotinoids, Toxicity, Imidacloprid, Acetamiprid, thiamethoxam, Wistar rats.

ملخص

يعد الاستعمال المفرط للمبيدات الحشرية من احد المخاوف التي تهدد سلامة الانسان و البيئة نظرا لسميتها المرتفعة.

من بين هذه المبيدات الاكثر استخداما في العالم تلك التي تنتمي الى عائلة النيونيكوتينويد.

و من اجل معرفة مدى سمية هذا النوع من المبيدات عند احد انواع الفئران قمنا بدراسة نظرية معمقة تشمل جميع العمال المنشورة في هذا المجال.

من خلال المنشورات المدروسة تبين ان هذه المبيدات ذات سمية عالية جدا اتجاه هذا النوع من الفئريات. حيث تسببت في سرطان الغدة الدرقية كذلك ضعف في عملية الإنجاب و التكاثر و اختلال الوظائف المناعية ,بالإضافة الى اثاره سمية في الجهاز العصبي . وفي المقابل هناك ثبوت في عملية تدخل الأنزيمات المسؤولة عن إزالة السموم من الجسم و هذا ما يدل على السمية العالية لهذه المبيدات .

الكلمات المفتاحية:

فئران وستار,تياميتوكسام ,اسيتامبيريد ,ايميداكلوبريد , سمية ,نيونيكوتينويد

Références Bibliographiques

A

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

Abdou GY. The influence of soil microorganisms and bio-or-organic fertilizers on dissipation of some pesticides in soil and potato tube. *Journal of Plant Protection Research*. 2010; 50(1): 86-92.

Abell A, Ernst E, Bonde JP. Semen quality and sexual hormones in greenhouse workers. *Scand J Work Environ Health*. 2000; 26(6): 492-500.

Abou-Donia MB, Goldstein LB, Bullman S, Tu T, Khan WA, Dechkovskaia AM, et Abdel-Rahman AA. Imidacloprid induces neurobehavioral deficits and increases expression of glial fibrillary acidic protein in the motor cortex and hippocampus in offspring rats following in utero exposure. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*. 2008; 71(2): 119-130.

Ahmed Mai, Vogel CF, et Matsumura F. Unique biochemical and molecular biological mechanism of synergistic actions of formamidine compounds on selected pyrethroid and neonicotinoid insecticides on the fourth instar larvae of *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae). *Pesticide biochemistry and physiology*. 2015; 120 : 57-63.

Aïna MP, Agbohessi P, Toko II, et Scippo ML. Effets toxicologiques et méthodes d'analyse de la lambda-cyhalothrine et de l'acétamipride utilisés dans la protection phytosanitaire du cotonnier au Bénin. *International Journal of Biological and Chemical Sciences*. 2015; 9(4): 2184-2199.

Al Housari F, Höhener P, Chiron S. Factors responsible for rapid dissipation of acidic herbicides in the coastal lagoons of the Camargue (Rhône River Delta, France). *Science of the total Environment*. 2011; 409: 582-587.

Alavanja MC, Dosemeci M, Samanic C, Lubin J, Lynch CF, Knott C, Barker J, Hoppin JA, Sandler DP, Coble J and others. Pesticides and lung cancer risk in the agricultural health study cohort. *Am J Epidemiol*. 2013; 160(9): 876-85.

Antonio-Arreola GE, López-Bello R, Romero-Moreno DK, et Sánchez D. Laboratory and field evaluation of the effects of the neonicotinoid imidacloprid on the oviposition response of *Aedes (Stegomyia) aegypti* Linnaeus (Diptera: Culicidae). *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*. 2011; 106(8): 997-1001.

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

Asogwa EU, Dongo LN. Problems associated with pesticide usage and application in Nigerian cocoa production: A review. *African Journal of Agricultural Research* . 2009; 4(8) : 675-683.



Baldi I, Cordier S, Coumoul X , Elbaz A , Gamet-Payraastre L, Le Bailly P, Van Maele-Fabry G. Pesticides: effets sur la santé., INSERM, Institut national de la santé et de la recherche médicale, Paris. 2013.

Baril G, Paquette MC, Laguë J. Les normes sociales et l'alimentation: analyse des écrits scientifiques. Direction du développement des individus et des communautés. Institut national de santé publique Québec. 2012, 345p. ISBN: 978-2-550-65376-9

Bassil KL, Vakil C , Sanborn M, Cole DC , Kaur JS, Kerr KJ. Cancer health effects of pesticides. *Canadian Family Physician*. 2007; 53(10): 1704-1711

Bazzi L. Etude de la persistance de quelques pesticides dans la culture de l'haricot vert dans la région de Sous Massa. 2010.

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.

Beane Freeman LE, Bonner MR, Blair A, Hoppin JA, Sandler DP, Lubin JH, et Alavanja MC. Cancer incidence among male pesticide applicators in the Agricultural Health Study cohort exposed to diazinon. *American journal of epidemiology.* 2005; 162(11): 1070-1079.

Beard J . DDT and human health . *science of the total environment.*2006; 355: 78-89.

Beasley v, Brannian R, Cochran J, Cole R. Environmental factors that affect amphibian community structure and health as indicators of ecosystems. US.EPA. 2002.

Bending GD , Turner F, Raynsn MC, Marx M. Microbial and biochemical soil quality indicators and their potential for differentiating areas under contrasting agricultural management regimes. *Soil Biology and Biochemistry.* 2006; 36: 1785-1792 .

Bhardwaj S, Srivastava MK, Kapoor U, et Srivastava LP. A 90 days oral toxicity of imidacloprid in female rats: morphological, biochemical and histopathological evaluations. *Food and chemical toxicology* . 2010; 48(5): 1185-1190.

Blanc-Lapierre A, Bouvier G, Garrigou A, Canal-Raffin M, Raheison C, Brochard P, et Baldi I. Effets chroniques des pesticides sur le système nerveux central: état des connaissances épidémiologiques. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique.* 2012; 60(5): 389-400.

Blasco C, Fernández M, Picó Y, Font G, et Mañes J. Simultaneous determination of imidacloprid, carbendazim, methiocarb and hexythiazox in peaches and nectarines by liquidchromatography–mass spectrometry. *Analytica Chimica Acta.* 2002; 461(1): 109-116.

Boatman ND, Brickie NW, Hart JD, Milsom TP, Morris AJ, Murray AWA, Murray, KA, et Robertson PA. Evidence for the Indirect Effects of Pesticides on Farmland Birds.2007; 131-143.

Boncrisiani H, Underwood R, Schwarz R, Evans JD, et Pettis J. Direct effect of acaricides on pathogen loads and gene expression levels in honey bees *Apis mellifera*. *Journal of Insect Physiology*. 2012; 58(5): 613-620.

Bonmatin JM, Marchand PA, Charvet R, Moineau I, Bengsch ER, et Colin ME. Quantification of imidacloprid uptake in maize crops. *Journal of agricultural and food chemistry*. 2005; 53(13): 5336-5341.

Bonmatin JM, Moineau I, Charvet R, Fleche C, Colin ME, et Bengsch ER. A LC/APCI-MS/MS method for analysis of imidacloprid in soils, in plants, and in pollens. *Analytical Chemistry*. 2003; 75(9): 2027-2033.

Bonde JPE. Psychosocial factors at work and risk of depression: a systematic review of the epidemiological evidence. *Occupational and environmental medicine*. 2008 ; 65(7) : 438-445.

Brakes CR, Smith RH. Exposure of non-target small mammals to rodenticides: short-term effects, recovery and implications for secondary poisoning. *Journal of Applied Ecology*. 2005; 42: 118-128.

Briand O, De-Alencastro LF, Bedos C, Benoit P, Brunet Y, Carlier N, et Gouy, V. Transferts de pesticides et réduction de la contamination de l'environnement: Transfert et devenir des pesticides dans l'atmosphère No. epfel-chapitre-211071, pp. 15-46 Editions Quae, 2015.

Buckingham SD, Lapied B, Le-Corronc H, Grolleau F. and Sattelle DB. Imidacloprid actions on insect neuronal acetylcholine receptors. *J. Exp. Biol*, 1997; 200: 2685-2692.

Burger J, de Mol F, Gerowitt B. The "necessary extent" of pesticide use - Thoughts about a key term in German pesticide policy. *Crop Protection* 2008; 27: 343-51.



Cadeau U. 4 étapes pour guérir l'hyperperméabilité intestinale et les maladies auto-immunes. *Journal of agricultural and food chemistry*. Mars, 2017.

Camard JP, Magdelaine C. Produits phytosanitaires risques pour l'environnement et la santé: connaissances des usages en zone non agricole. Institut d'aménagement et d'urbanisme, Observatoire régional de santé d'Ile-de-France (IAU / ORS). 2010 ; 58p.

Carriger JF, Rand GM. Aquatic risk assessment of pesticides in surface waters in and adjacent to the Everglades and Biscayne National Parks: I. Hazard assessment and problem formulation. *Ecotoxicology* .2008; 17(7): 660–679.

Casida JE, Neonicotinoid metabolism: compounds, substituents, pathways, enzymes, organisms, and relevance. *Journal of agricultural and food chemistry*. 2010; 59(7): 2923-2931.

Chen J, Taylor LA, Mulford CD, Norris, Influences of molecular weight, molecular size, flux, and recovery for aromatic pesticide removal by nanofiltration membranes, *Desalination*, 2003; 160: 103-111.

Chen Z , Stewart PA, Davies S, Giller R, Krailo M, Davis M, Robinson L, Shu XO. Parental occupational exposure to pesticides and childhood germ-cell tumors . 2005; 162(9): 858-867.

Chubilleau C, Pubert M, Comte J, Giraud J, Etude écologique du lien entre territoires et mortalité en poitou- charentes entre 2003 et 2007. *Pesticide et santé* . 2001 ; Rapports n°136.

Cluzeau S, Patunelle MC, Lhoutellier C. Index phytosanitaire. Paris : ACTA. 2000 p ; 644.

Cohn BA , La-Merrill M, Krigbaum NY, Yeh G, Park JS, Zimmermann L, Cirillo PM. DDT Exposure in Utero and Breast cancer. *Journal Clin Endocrinol Metab*. 2015; 16: 18-41.

Colborn T, Von-Saal FS, Soto AM. Developmental effects of endocrine-disrupting chemicals in wildlife and humans. *Environ Health Perspect*. 1993; 101: 378-84.

Cooper J, et Dobson H. The benefits of pesticides to mankind and the environment .*Crop Protection*. 2007; 26(9): 1337-1348.

Corbette, Leroux P. "Influence du pH, d'acides aminés et de diverses substances organiques sur la fongitoxicité du pyriméthanil, du glufosinate, du captafol, du cymoxanil et du fenpiclonil vis-à-vis de certaines souches de *Botrytis cinerea*." *Agronomie*.1994; 14(8): 541-554.

Cordier S. Evidence for a role of parental exposures in developmental toxicity. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2008; 102(2): 176-181.

Couteux A, Salaum C. index phytosanitaire de l'association de coordination technique agricole; 45^{ème} Ed. France. Mame. 2009.

Cresswell JE, Desneux N, et van-Engelsdorp D. Dietary traces of neonicotinoid pesticides as a cause of population declines in honey bees: an evaluation by Hill's epidemiological criteria. *Pest management science*. 2012; 68(6): 819-827.



Dainat B, van Engelsdorp D, et Neumann P. Colony collapse disorder in Europe. *Environmental microbiology reports*. 2012; 4(1): 123-125.

Damalas CA, et Eleftherohorinos IG. Pesticide Exposure, Safety Issues and Risk Assessment Indicators. *One Environ Reser Public Health*. 2011; 8: 1402-1419.

Damastra T. Potential effects of certain persistent organic pollutants and endocrine disrupting chemicals on the health of children. *Journal Toxicol Clin Toxicol*. 2002; 40(4): 457-465.

Dasgupta P, Maler KG, Poverty, Institutions and the Environment-Resource Base, Washington DC, The World Bank. 2010.

De Lozzo G. Impact des pesticides sur la sante du vigneron. (these de doctorat, pharmacie). Toulouse : université paul sabatier, faculté des sciences pharmaceutique. 2015.P 106.

Den Hond E et Schoeters G. Endocrine disrupters and human puberty. *International Journal Andrology*. 2006; 29: 264-271.

Desvergne B. Transcriptional regulation of metabolism. *Physiol. Rev*. 2006; 86: 465 514.

Dhadialla, Carmo EL, Bueno AF, Bueno RC. "Pesticide selectivity for the insect egg parasitoid *Telenomus remus* ." *Bio Control* . 2005; 55(4): 455-464.

Dinehart SK, Smith LM, Murry ST, Anderson TA, Smith PN, et Haukos DA. Toxicity of a glufosinate-and several glyphosate-based herbicides to juvenile amphibians from the Southern High Plains, USA. *Science of the Total Environment* . 2009; 407(3): 1065-1071.

Dong W, Gilmour MI., Lambert AL, et Selgrade MK. Enhanced allergic responses to house dust mite by oral exposure to carbaryl in rats. *Toxicological Sciences*. 1998; 44(1): 63-69.

Dormann CF, Mcpherson JM, Araujo MB, Bivand R, Bolliger J, Carl G, Davies RG, Hirzel A, Jetz W. Methods to account for spatial autocorrelation in the analysis of species distributional data: a review. *Echography*. 2008; 30: 609-628.

Druart C. Effets des pesticides de la vigne sur le cycle biologique de l'escargot dans divers contextes d'exposition. (Doctoral dissertation). Université de Franche-Comté. 2011.

Duval M. L'histoire des phytosanitaires de l'origine à 2030. Santé sécurité au travail. 2009.

Duzguner V, et Erdogan S. Acute oxidant and inflammatory effects of imidacloprid on the mammalian central nervous system and liver in rats. *Pesticide Biochemistry and Physiology*. 2010; 97(1): 13-18.



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

El Hassani AK, Dacher M, Gary V, Lambin M, Gauthier M, et Armengaud C. Effects of sublethal doses of acetamiprid and thiamethoxam on the behavior of the honeybee (*Apis mellifera*). *Archives of environmental contamination and toxicology* . 2008; 54(4): 653-661.

Eleftherohorinos IG. Weed science: Weeds, Herbicides, Environment, and Methods for Weed Management. Greece: Agro Typos: Athens . 2008.

Enault J, Robert S, Schlosser O, et Loret JF. Eau potable, aliments, air intérieur: comparaison de la contribution à l'exposition aux micropolluants de l'environnement. *Techniques Sciences Méthodes*. 2017; (3): 34-50.

Engel LS, Hill DA, Hoppin JA, Pesticide Use and Breast Cancer Risk among Farmers' Wives in the Agricultural Health Study. *Is Epidémiologie*. 2005; 161: 121-135.

Even F, Enguehard C. Extraction d'informations à partir de corpus dégradés. In Proceedings of 9eme conférence sur le Traitement Automatique des Langues Naturelles (TALN'02). 2002; 105-115.



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

Fan WQ , Yanase T, Morinaga H, Mori-naga H, Gondo S , Okabe T, Nomura M, Komastu T, Morohaski KI, Hayes T, Takayanagi R, Nawata H. Atrazine-Induced Aromatase Expression in SF-1 De-pendant. Implications for Endocrine Disruption in Wild-life and Reproductive Cancers in Humans. Environ-mental Health Perspectives.2007; 115: 720-727.

Fauvelle V. Evaluation de la contamination en pesticides des tributaires du Bassin d'Arcachon et développement d'un échantillonneur passif spécifique des herbicides anioniques (Doctoral dissertation). Université de Bordeaux .2012.

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

Flower KB, Hoppin JA, Lynch CF, Blair A, Knott C, Shore DL, et Sandler DP. Cancer risk and parental pesticide application in children of Agricultural Health Study participants. *Environmental health perspectives* . 2004; 112(5): 631.

Ford , Cox SJ, Salt DW, Lee BE. A model for the capture of aeri-ally sprayed pesticide by barley. *Journal of wind engineering and industrial aerodynamics*.2000; 87(2): 217-230.



Gamon ME, Saez E, Gil J, Boluda R. Direct and indirect exogenous contamination by pesticides of rice-farming soils in a Mediterranean wetland .Arch environ contam toxicol. 2003; 244: 141-151.

Gatignol C, Etienne JC. Pesticide et santé. Rapport de l'office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques. 2010 ; 262 p.

Gaudin, et Bauer F. "Variation aiguë des conditions de charge: influence sur les vitesses myocardiques mesurées en mode doppler tissulaire." Archives des maladies du cœur et des vaisseaux .2001; 94(11): 1155-1160.

Geloso JP, et Bernard G. Effets de l'ablation de la thyroïde maternelle ou fœtale sur le taux des hormones circulantes chez le fœtus de rat. Endocrinologica.1967; 56(4): 561-566.

Gillion, Domagalski, Joseph L, Dubrovsky , Neil M . Pesticide residues in ground water of the San Joaquin Valley, California. *Journal of Hydrology*.2006; 130(14): 299-338.

Gore et Achal, spécial, Eurobaromètre. Attitudes des citoyens européens vis-à-vis de l'environnement. *Environmental health, Terrain*. 2004; 21(3): 23-30.

Goulsan D, Nicholls E, Botías C, Rotheray EL. Bee declines driven by combined stress from parasites, pesticides, and lack of flowers.Science. 2015; 347(6229): 1255-957.

Gouma S. Biodegradation of mixtures of pesticides by bacteria and white rot fungi. *Environmental Toxicology and Chemistry*. 2009; 32(5): 321-350.

Grote K, Niemann L, Selzsam B , Haider W , Gericke C, Herzler M. ChahoudI .Epoxiconazole causes changes in testicular histology and sperm production in the japanese quail (*Coturnixcoturnix japonica*). *Environmental Toxicology and Chemistry*. 2008; 27: 2368-2374.



HABES D, Bouazdia K, Messiad R, Boustha, Soltani N. Bioactivity of injected boric acid on German cockroaches: lethality, analysis of residues and acetylcholinesterase and glutathione S-transferase activities. Eur. J. Sci. Res. 2013; 103(2): 256-266.

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

Hancock DB, Martin ER, Mayhew GM, Stajich JM, Jewett R, Stacy MA, et Scott WK. Pesticide exposure and risk of Parkinson's disease: a family-based case-control study. BMC neurology. 2008; 8(1): 6 .

Haubruge É, et Amichot M. Les mécanismes responsables de la résistance aux insecticides chez les insectes et les acariens. *Biotechnologie, agronomie, société et environnement*. 1998 ; 2(3): 161-174.

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.

Hemingway J, Dunbar SJ, Monro AG, et Small GJ. Pyrethroid resistance in German cockroaches (*Dictyoptera: Blattelidae*): resistance levels and underlying mechanisms. *Journal of economic entomology*.1993; 86(6): 1931-1938.

Henry M, Béguin M, Requier F, Rollin O, Odoux JF, Aupinel P, Aptel J, Tchamitchian S, Decourtye A. A common pesticide decreases foraging success and survival in honey bees. *Science* . 2012; 336: 348-350 .

Holmes B. Weed resistance could mean herbicide is futile. *New Scientist*.2010; 206: 12.

Hotchkiss AK, Rider CV, Blystone CR, Wilson V S, Hartig PC, Ankley GT. Fifteen years after 'Winfspread-Environmental endocrine disrupters and human and wildlife health: Where we are today and where we need to go. *Toxicological Sciences*.2008; 105: 235-259.

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

Hoffmann EJ, Eric J , Vandervoort , Christine, Wise, J. C. Curative activity of insecticides against plum curculio (Coleoptera: Curculionidae) in tart cherries. *Journal of economic entomology*. 2009; 102(5): 1864-1873.



Jaga K, Dharmani C. The epidemiology of pesticide exposure and cancer :a review. *rev Environ Health*. 2005; 20(1): 15-38.

Jakubowski M, et Trzcinka-Ochocka M. Biological monitoring of exposure: trends and key developments. *Journal of occupational health* . 2005; 47(1): 22-48.

Jeschke PR, Nauen M, Schindler, et Elbert A. Overview of the status and global strategy for neonicotinoids. *Journal of agricultural and food chemistry*. 2011; 59: 2897–908.

Jeschke PR, Nauenet, Beck ME. Nicotinic acetylcholine receptor agonists: a milestone for modern crop protection. *Angewandte Reviews*.2013; 52: 9464–9485.

Johnson, Reed M, Ellis, Marion D, Mullin, Christopher A . Pesticides and honey bee toxicity–USA. *Apidologie*.2009; 41(3): 312-331.

Jurewicz J, Hanke W. Exposure to pesticides and childhood cancer risk: has there been any progress in epidemiological studies? *Int J Occup Med Environ Health*. 2006; 19: 152–69.

Juricek L, et Coumoul X. Alimentation, pesticides et pathologies neurologiques. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*. 2014; 49(2) : 74-80.



Kilani, Morakchi, Chaabane M. "Physiotoxicité du spinosad, évaluée sur deux générations, chez une espèce invasive, *Tuta absoluta* (Lepidoptera), et chez un modèle de référence, *Drosophila melanogaster* (Diptera)." *Bulletin de la Société zoologique de France*. 2014; 137: 57-68.

Kilani-Morakchi S, Aribi N, et Soltani N. Activity of boric acid on German cockroaches: Analysis of residues and effects on reproduction. *African Journal of Biotechnology*. 2006; 8(4).

Kristensen TS, Hannerz H, Høgh A, et Borg V. The Copenhagen Psychosocial Questionnaire-a tool for the assessment and improvement of the psychosocial work environment . *Scandinavian journal of work, environment & health*. 2005; 438-449.

Kwon H, Chan KM et Kool ET. DNA as an environmental sensor: detection and identification of pesticide contaminants in water with fluorescent nucleobases. *Organic et Biomolecular Chemistry*. 2017; 15(8): 1801-1809.



Lackmann GM, Schaler KH, Angerer J. Organochlorine compounds in breast-fed vs. Bottle-fed infants: preliminary results at six weeks of age. *Sci Total Environ.* 2004; 329(1-3): 289-293.

Landrigan P, Garg A, Droller DB. Assessing the effects of endocrine disruptors in the National Children's Study. *Environ Environ Health Perspect.* 2003; 111(13): 1678-1682.

Lautro Y. Semaine pour les Alternatives aux Pesticides. 2017; 89.

Lee WJ, Son M, Chun BC, Park ES, Lee HK, Coble J, et Dosemeci M. Cancer mortality and farming in South Korea: an ecologic study. *Cancer Causes & Control.* 2007; 19(5): 505-513.

Lee WJ, Son M, Chun BC, Park ES, Lee HK, Coble J, et Dosemeci M. Cancer mortality and farming in South Korea: an ecologic study. *Cancer Causes & Control.* 2008; 19(5): 505-513.

Leveau P. Des urgences rares noyées dans le quotidien. *Journal Européen des Urgences et de Réanimation.* 2016 ; 28(4) : 141-142

Lissalde S, Mazzella N, Fauvelle V, Delmas F, Mazellier P, Legube B. Liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry method for thirty-three pesticides in natural water and comparison of performance between classical solid phase extraction and passive sampling approaches *Chromatogr.* 2010; 1218: 1492-1502.

Lonare M, Kumar M, Raut S, Badgujar P, Doltade S, et Telang A. Evaluation of imidacloprid-induced neurotoxicity in male rats: A protective effect of curcumin. *Neurochemistry international.* 2014; 78: 122-129.

Lyll K, Croen LA, Sjödin A, Yoshida CK, Zerbo O, Kharrazi M, et Windham GC. Polychlorinated biphenyl and organochlorine pesticide concentrations in maternal mid-pregnancy serum samples: association with autism spectrum disorder and intellectual disability. *Environmental health perspectives.* 2017; 125 (3): 474.

Mr

Ma X , Buffler PA, Gunier RB, Dahl G, Smith MT , Reinier K, reynolds p . Critical Windows of exposure to household pesticides and risk of childhood leukemia . *Environ Health Perspect.* 2002; 110 (9): 955-960.

Main, Anson R, Headley, John V, Peru, Kerry M.. Widespread use and frequent detection of neonicotinoid insecticides in wetlands of Canada's Prairie Pothole Region. *PloS one.* 2014; 9(3): 92821.

Maiza A, Aribi N, Smagghe G, Kilani-Morakchi S, Bendjedid M, Soltani N, Sublethal effects on reproduction and biomarkers by spinosad and indoxacarb in cockroaches *Blattellagermanica*. *Bull.Insectol.* 2013; 66(1): 11-20.

Mariyono et Joko. Direct and indirect impacts of integrated pest management on pesticide use: a case of rice agriculture in Java, Indonesia. *Pest management science* .2008; 64(10): 1069-1073.

Martoga R. et Martoga-Pierson M. «Initiation aux Techniques de l'Histologie animale», Paris: Masson.1967 ; p 345.

Mary E , Burfisher, Robinson, Sherman, et Thierfelder, Karen. North American farm programs and the WTO. *American Journal of Agricultural Economics.* 2000; 82(3): 768-774.

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

Matthews GA. Attitudes and behaviours regarding use of crop protection products A survey of more than 8500 smallholders in 26 countries. *CropProt* . 2006; 27: 834-46 .

Manon G. La perméthrine à usage vétérinaire: origine, mécanismes d'action, effets toxiques, et implication du pharmacien. (Thèse de Doctorat). Université Angers.2016. .

Medjdoub A. Evaluation des effet métaboliques d'un gavage par les pesticides (Mancozéde,Métribuzine) chez le rat wistar. (Thèse de Doctorat, Physiologie et Biochimie de la Nutrition). Tlemcen : Université Abdou BekrBelkaid. 2013 ; P 120.

Merihi M. Etude de l'impact de l'exposition à des mélanges de pesticides à faibles doses : caractérisation des effets sur des lignées cellulaires humaines et sur le système hématopoïétique murin. (Thèse de Doctorat). institut National Polytechnique de Toulouse ; 2008.P123.

Messiad R, Habes SD, Soltani N. Reproductive effects of a neonicotinoid insecticide (Imidacloprid) in the German Cockroaches *Blattellagermanica* L. (Dictyoptera, Blattellidae). *Journal Entoml and Zool. Studies.* 2015; 3(2): 01-06.

Mnif W, Hassine, Air, Bouaziz , Bartegi A, Thomas O, Roig B. Effect of endocrine disruptor pesticides: A review.; *International journal of environmental research and public health.* 2011; 8: 2265–2303.

Mommaerts V, Reynders S, Boulet J, Besard, L, Sterk G, Smagghe G. Risk assessment for! side"effects of neonotinoids against bumblebees with and without impairing foraging behavior *Ecotoxicology.* 2010; 19: 207-215.

Mondal S, Ghosh RC, Mate MS, et Karmakar DB. Effects of acétamipride on immune system in female wistar rat. *Proceedings of zoological society.* 2009, 62(2): 109-117.

Morakchi S, Maïza A, Farine JP, Aribi N, Soltani N,. Effects of a neonicotinoid insecticide (acetamiprid) on acetylcholinesterase activity and cuticular. hydrocarbons profil in German cockroaches. *Commun. Agric. Appl. Biol. Sci,* 2005; 70(4): 843-8

Moriya K, Shibuya K, Hattori Y, Tsuboi SI, Shiokawa K, et Kagabu S. 1-(6-Chloronicotiny)-2-nitroimino-imidazolidines and related compounds as potential new insecticides. *Bioscience, biotechnology, and biochemistry.* 1992; 56(2): 364-365.

Moullan M, Ahossi V, et Zwetyenga N. Le syndrome de Stevens-Johnson–toxicépidermale crolysis (SJSTEN) lié à un insecticide: second cas dans la littérature et implications potentielles. *Revue de Stomatologie, de Chirurgie Maxillo-faciale et de Chirurgie Orale.* 2016 ; 117(3): 176-182.

Mukherjee S, Koner BC, Ray S, Ray A. Environmental contaminants in pathogenesis of breast cancer. *Indian J Exp Bio.*2006; 44(8): 597-617.

Mullin, Reed M, Ellis, Marion D, Johnson, Christopher A. Pesticides and honey bee toxicity–USA. *Apidologie.*1955; 41(3): 312-331.

Multigner L. Effets retardés des pesticides sur la santé humaine. Environnement, risques & santé, 2005; 4(3) : 187-194.



Nabiuni M, Parivar K, Noorinejad R, Falahati Z, Khalili F, et Karimzadeh L. The reproductive side effects of Imidacloprid in pregnant Wistar rat. *International Journal of Cellular & Molecular Biotechnology.* 2015; (1): 10-18.

Nauen R, Ebbinghaus-Kintscher U, Schmuck R. Toxicity and nicotinic acetylcholine receptor interaction of imidacloprid and its metabolites in *Apis mellifera* (Hymenoptera: Apidae). 2001; 57: 577-586.

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

Nicola L, Schott C , Blanchoud, H , Benoit M , Mignolet, C. Évolution des traitements phytosanitaires en vue de simuler leurs impacts sur la qualité de l'eau: synthèse sur l'Orgeval. 2009 ; *In Colloque 2009 du PIREN-Seine.* 2011-02-07 , 2011-02-09, Paris, FRA.

Nicolle-Mir L. Perchlorate dans l'eau de boisson et fonction thyroïdienne des nouveau-nés. *Environnement risques et santé.* 2011,10(3), 173-174.



Oliva A , Spira A, Multigner L. Contribution of environmental factors to the risk of male infertility. *Hum Reprod.* 2001; 16(8): 1768-1776.



Pauli , Bruce D, Money, Stacey, Sparling, Donald W .*Ecotoxicology of pesticides entomology.* 1969; 14(1): 409-442.

Pearce MC et Parker L . Paternal employment in agriculture and childhood kidney cancer *pediatrHematol Oncol.* 2000; 17(3): 223-230.

Pelletier C, Doucet E, Imbeault P, Tremblay A. Associations between weight loss-induced changes in plasma organochlorine concentrations, serum T (3) concentration, and resting metabolic rate. *Toxicol. Sci.* 2004; 67: 46–51.

Power AG .Eco système services ans agriculture : tradeoffs ans synergies -Phil trans R Soc.2010; 365: 2959-2971.

Prosser P et Hart ADM .assessing potential of birds to pesticide –treated seeds.*Ecotoxicology*.2005; 14: 67-691.

Provost D, Cantagrel A, Lebailly P, Jaffré A, Loyant V, Loiseau H, ... et Baldi I. Brain tumours and exposure to pesticides: a case–control study in southwestern France. *Occupational and environmental medicine.* 2007 ; 64(8) : 509-514.



Ramade F. Introduction à l'écotoxicologie : fondements et applications. *Environ Health perspect.* 2005; 21(3): 32.

Raymond-Delpech V, Matsuda K, Sattelle BM, Rauh JJ, etSattelle DB. Ion channels: molecular targets of neuroactive insecticides. *Invertebrate Neuroscience.* 2005; 5(3-4): 119-133.

Reynolds P, Von Behran J, Gunier RB , Goldberg DE, Hertz A, Harnly M. Childhom cancer and agricultural pesticide use: an ecologic study in california. *Environ Health perspect.* 2002; 110(3): 319-329.

Riedel D, Tremblay N, Tompkins E. Stade of Knowledge Report on Environmental Contaminants and Human Health in the Creat Lakes Basin. Santé Canada: Great Lakes Program Environmental Effects Division. 1997.

Robitaille CN. Effets antiandrogéniques de pesticides dans les cellules cancéreuses corticosurrénales humaines et de la prostate humaine (Doctoral dissertation, Université du Québec, Institut National de la Recherche Scientifique). 2014. P130.

Rodrigues KJA, Santana MB, Do Nascimento JLM, Picanco-Diniz DLW, Maues, LAL, Santos SN, ... et Faro, L.R.F. Behavioral and biochemical effects of neonicotinoid thiamethoxam on the cholinergic system in rats. *Ecotoxicology and environmental safety*, 2010; 73(1): 101-107.

Rodvall Y , Dich J, Wiklund K. Cancer risk in offspring of male pesticide applicators in agriculture in Sweden .Occup Environ Med.2003; 60 (10): 798-801.

Rogan WJ, Rogan NB.some evidence of effects of environmental chemicals on the endocrine system in children. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*. 2007; 210(5): 659-667.

Rohr JR, Schotthoefer A, Raffel TR, Carrick HJ, Halstead N, Hoverman JT, ... et Schoff PK. Agrochemicals increase trematode infections in a declining amphibian species. *Nature*, 2008, 455(7217): 1235.

Rojas AR, Ojeda MF, Barraza YXO. Congenital malformations and pesticides exposures.Rev Med Chil. 2009; 128(4): 399-404.

Rouvalis A, Karadima C, Zioris VI, Sakkas VA, Albanis T, Iliopoulou-Georgudaki J. Determination of pesticides and toxic potency of rainwater samples in western Greece. *Ecotoxicology and Environmental Safety*.2009; 72: 828-833.



Saadi L, Mahboubi Y, et Matallah R. Inflammatory Effects of Imidacloprid on Thyroid Activity in Rats . *Biological and environmental engineering*. 2014; (10): 27-28.

Saglio P , Trijasse S , Behavioral responses to atrazine and diuron in goldfish. *Archive of environmental contamination and toxicology* . 35,(3),484-491, 1998.

Samuel O, Dion S, St-Laurent L. Indicateur de risque de pesticides du Québec: IRPeQ: santé et environnement (2e édition). Ministère de l'Agriculture, des Pêcheries et de l'Alimentation du Québec. 2012.

Sardo AM et Soares D . Assessment of the effects of the pesticide imidacloprid on the behaviour of the aquatic oligochaete *Lumbriculus variegatus*. *Archives of environmental contamination and toxicology*. 2010; 58(3): 648-656.

Sarigiannis DA et Hansen U .Considering the cumulative risk of mixtures of chemicals –A challenge for policy makers. *Environmental Health* .2012 ;11: (18),1-12.

Saunders M, Fox D, Salisbury C, Strokes V, Palmer A, Preece A. Placental transfer and foetal uptake of pesticides. *Toxicology and Applied Pharmacology*.2004; 197: 341.

Schaafsma A, Limay-Rios V, Baute T, Smith J, et Xue Y. Neonicotinoid insecticide residues in surface water and soil associated with commercial maize (corn) fields in southwestern Ontario. *PLoS One*, 2015; 10(2): 118-139.

Schmuck R, Schöning R, Stork A, Schramel O. Risk posed to honeybees (*Apis mellifera* L, Hymenoptera) by an imidacloprid seed dressing of sunflowers. *Pest Manag Sci*. 2001; 57: 225–238.

Schoeters G et Hoogenboom R. Contamination of free-range chicken eggs with dioxins and dioxin-like polychlorinated biphenyls. *molecular nutrition and food research*. 2006; 50: 908-914.

Schrader A, Costa G, Lucio G. "Toxicology of pesticides: A brief history." *Toxicology of Pesticides*. Springer Berlin Heidelberg.1987; 1-10.

Shalaby SEM, Abdou GA. The influence of soil microorganisms and bio-or-organic fertilizers on dissipation of some pesticides in soil and potato tubers. *Journal of Plant Protection Research* . 2006; 50(1): 86-92.

Shalaby SE, Farrag ARH, Farrag ARH, et Gamila SM. Toxicological potential of thiamethoxam insecticide on Albino rats and its residues in some organs. *JASMR* 2010; 5(2): 165-172.

Shelton JF, Geraghty EM, Tancredi DJ, Delwiche LD, Schmidt RJ, Ritz B, et Hertz-Picciotto I. Neurodevelopmental disorders and prenatal residential proximity to agricultural pesticides: the charge study. *Environmental Health Perspectives* (Online.) 2014; 122(10): 1103.

Snedeker SM. Pesticides and breast cancer risk: a review of DDT, DDE, and dieldrin. *Environmental Health Perspectives*. 2001; 109(35).

Son D, Somda I, Legreve A, et Schiffers B. Pratiques phytosanitaires des producteurs de tomates du Burkina Faso et risques pour la santé et l'environnement. *Cahiers Agricultures*. 2017 ; 26(2): 25-50.

Soso AB, Barcellos LJG, Ranzani-Paiva MJ, Kreutz LC, Quevedo MR, Anziliero D, Limna M, Bolognesi da Silva L, Ritter F, Bedin AC, a Finco JA. Chronic exposure to sub-lethal concentration of a glyphosate-based herbicide alters hormone profiles and affects reproduction of female Jundiá (Rhamdiaquelen). *Environmental Toxicology and Pharmacology*. 2007; 23: 308-313.

Sparling DW, Feller GM, McConnell LL. pesticides and amphibian population declines in california, USA. *Environmental toxicology and chemistry*. 2009; 20(7): 1591-1595.

Stefanidou M, Maravelias C, Spiliopoulou C. Human exposure to endocrine disruptors and breast milk. *Endocrine, metabolic and immune disorders. Drug targets*. 2009; 9: 269-276.

Strom SS., Gu Y, Gruschus SK, Pierce SA, et Estey EH. Risk factors of myelodysplastic syndromes: a case-control study. *Leukemia*, 2005; 19(11): 1912.

Suchail S, Guez D, Belzunces LP. Discrepancy between acute and chronic toxicity induced by imidacloprid and its metabolites in *Apis mellifera*. *Environ Toxicol Chem*. 2003; 20: 2482-6.

Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. 2004; 291(2): 228-238.



Tebourbi O, Hallègue D, Yacoubi MT, Sakly M, et Rhouma KB. Subacute toxicity of p, p'-DDT on rat thyroid: Hormonal and histopathological changes. *Environmental toxicology and pharmacology*. 2010; 29(3): 271-279

Tomizawa M. Chemical biology of the nicotinic insecticide receptor. In: Cohen E, editor. *Advances in insect physiology*. 2005; 44: 63-99.

Toppari J, Larsen JC, Christiansen P. Male reproductive health and environmental xenoestrogens. *Environ Health Perspect*. 1996; 104: 741-803.



valery P.C, McWhirter W , Sleigh A , Williams G , Bain C. Farm exposures, parental occupation and risk of Ewing's I Australia : a national case-control study cancer.2002; 13(3): 263-270.

Van Dijk , Tessa C, Van staalduinen , Marja A, Van der sluij , Jeroen P. Macro-invertebrate decline in surface water polluted with imidacloprid. PloS one. 2013; (8)5: 62374.

Van Maele-Fabry G, libotte V, Willems J, Lison D. Review and meta-analysis of risk estimates for prostate cancer in pesticide manufacturing Workers. Cancer Causes Control.2006; 17: 353-73.

Van Zelm R, Huijberrgts MAJ, Posthuma L, Wintersen A, Van de Meent D. Pesticide ecotoxicological effect factors and their uncertainties for freshwater ecosystems. *International Journal Life of Cycle Assessment*.2009; 14: 43-51.

Verro R, Finizio A, Otto S, et Vighi M. Predicting pesticide environmental risk in intensive agricultural areas. I: screening level risk assessment of individual chemicals in surface waters. *Environmental science & technology*. 2009, 43(2) : 522-529.

Vigouroux-Villard A, et Briand O. Niveaux d'imprégnation de la population générale aux pesticides: sélection des substances à mesurer en priorité. 2006.

Vonesh JR, Kraus JM. Pesticide alters habitat selection and aquatic community composition. *Oecologia*. 2009, 160(2): 379-385.



Walker AS. Diversité et adaptation aux fongicides des populations de *Botrytis cinerea*, agent de la pourriture grise (Doctoral dissertation, Université Paris Sud-Paris XI). 2011.

Weselak M, Arbuckle TE, Wigle DT, Krewski D. In utero pesticide exposure and childhood morbidity. *Environmental Research*.2007; 103: 79-86.

Wigle DT, Arbuckle TE, Tumer MC, Brub A, Yang O, Liu S, Krewski D. Epidemiologic Evidence of Relationships Between Reproductive and child Health Outcomes and Environmental Chemical Contaminants. *Journal of Toxicology and Environmental Health*.2008; 11: 373-517.

Winteringham FPW. Mechanisms of selective insecticidal action .annual review of entomology.1969; 14(1): 409-442.

Wognier T, Rangon L, Fernandes P, Clostre F, Lesueur-Jannoyer M, Soler A. Une innovation agroécologique: la séquestration des pesticides. Sciences Eaux et Territoires. 2015; (1) : 24-27.



Yahia E. Effet de certains perturbateurs Endocrine (pesticide) sur la reproduction chez les rat wistar. (Thèse Doctorat). Département de Biologie ; Faculté de science .Université Annaba. 2016 ; p : 173



Zeljezic D, Garaj-Vrhovac V, Perkovic P. Evaluation of DNA damage induced by atrazine and atrazine-based herbicide in human lymphocytes in vitro using a comet and DNA diffusion assay. Toxicology *In Vitro*.2006; 20(6): 923-935.

Sites web

Cancer de thyroïde. (Consulté le 06/06/2017), [en ligne]: (<http://cancerthyroide.blogspot.com>).