

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE  
SCIENTIFIQUE

Université BLIDA I  
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie  
Département de Biologie et de Physiologie Cellulaire



Mémoire de fin d'études  
En vue de l'obtention du diplôme de Master

Option : Biosignalisation Cellulaire et Moléculaire, Immunologie.

Thème

RECHERCHE DES EFFETS INFLAMMATOIRES AU  
NIVEAU DE CERTAINS ORGANES CHEZ DES SOURIS  
MALES TRAITES PAR UN INSECTICIDE  
NEONICOTINOIDE

Présenté par

Mr Raki Ahmed Aziz

&

Mr Ait Amer Hamid

Soutenu le 19.09.2015

Devant le jury composé de :

M <sup>me</sup> BOKRETA S.	MAA	UB1	Présidente
M <sup>me</sup> BIREM Z.	MAA	UB1	Examinatrice
Dr. SAADI L.	MCA	UB1	Promotrice
M <sup>me</sup> MATALLAH R.	MAA	UB1	Co-Promotrice

Promotion 2014-2015

# REMERCIEMENTS

*Nous tenons à exprimer notre gratitude à notre promotrice **Mme SAADI L.**, Maitre de conférences au département de (Biologie, de nous avoir donné l'opportunité de travailler sur un tel sujet, pour sa confiance, ses précieux conseils et son soutien. Madame, veuillez accepter nos remerciements les plus sincères.*

*Notre grande considération et nos vives reconnaissances vont au Professeur **ABDELALI M.** pour son accueil au sein du Service de Cytologie, sa compassion et sa compréhension. Sans oublier Mr (Djamel pour sa confiance, son soutien ainsi que la sympathie qu'il nous a témoignés.*

*Nous remercions **Mme boukartes A.**, Maitre assistante au département de (Biologie, d'avoir accepté de présider le jury examinant ce manuscrit.*

*Nos vifs remerciements s'adressent à **Mme BOUKRITA.**, Maitre assistante au département de (Biologie, d'avoir accepté l'examination de ce travail. Vos remarques pertinentes contribueront sûrement à son perfectionnement.*

*Sans oublier **Mme Matallah R.**, Maitre assistante à l'ENS de Kouba, pour son aide tout au long de l'expérimentation.*

*Enfin, nos remerciements vont à tous ceux qui nous ont aidés de près ou de Nous pensons à nos enseignants, à nos proches et à nos amis.*

# DEDICACES

*Je dédie ce mémoire à mes A mes parents qui m'ont encouragé pendant toute la durée de mes études, je les souhaite une très longue vie et parfaite santé.*

*A ma promotrice **Dr Saadi. L***

*A mes très chères sœurs, et frères.*

*A mon chère cousin Hossam, et mes amis.*

*A mes aimables neveux: Mohamed, Med Amine, Anas et Imane, et mon cœur Adlene.*

*Raki Ahmed Aziz*

# DEDICACES

*Je dédie ce mémoire à mes A mes parents qui m'ont encouragé pendant toute la durée de mes études, je les souhaite une très longue vie et parfaite santé.*

*A ma promotrice Dr Saadi. L*

*A mes très chères sœurs, et frères.*

*A mes tous les amis :*

*A tous les membres de l'association de Ibn Sina*

*A tous les membres du parti Hms*

*A tous les membre de l'association 'espoir de la jeunesse '*

*A mes tous mes aimables neveux:*

*Ait Amer Hamid*

## Résumé

La recherche de la toxicité d'un insecticide néonicotinoïde, thiaméthoxame, chez les mammifères a fait l'objet de plusieurs études expérimentales. Dans le présent travail, nous intéressons particulièrement à l'étude des effets toxiques de deux doses (0,2 et 0,4 mg/kg/j) de thiaméthoxame, insecticide largement commercialisé en Algérie, administrés par voie orale sur l'évolution pondérale, la fonction rénale chez les souris mâles adultes. A cet effet, des dosages biochimiques ont été effectués (urémie, créatinémie, Cholestérol et triglycérides), ainsi que de l'étude histopathologique rénale et hépatique. Le suivi de l'évolution pondérale durant deux semaines a montré une légère diminution statistiquement non significative du poids corporel des souris traités avec les deux doses, comparativement aux témoins.

Les résultats des dosages biochimiques ont révélé une légère diminution qui reste statistiquement non significative du taux de l'urémie, la créatinémie et les triglycérides avec une légère augmentation du taux du Cholestérol chez les souris exposés aux deux faibles doses de la thiaméthoxame. L'examen histologique a enregistré des lésions au niveau rénal qui devient de plus en plus accentuées en augmentant la dose. L'altération rénale a été matérialisée par la destruction des glomérules et la présence de quelques foyers hémorragiques et inflammatoires au niveau du parenchyme rénal. Ces altérations suivent une diapédèse leucocytaire présentée au niveau des vaisseaux ont été aussi observés, au niveau du parenchyme hépatique, ces altérations se représentent par la présence des congestions sanguines associée par la présence des cellules leucocytaires à la lumière de certaines veines centrolobulaires, des altérations structurales comportant une dilatation des capillaires sinusoidales.

A l'issue de ces résultats, il s'avère que le traitement à thiaméthoxame est toxique à l'échelle cellulaire et moléculaire chez les souris mâles.

Le dosage biochimique des Cholestérol et les triglycérides a montré une légère augmentation du taux du cholestérol à une dose de 0,4 et une légère diminution à la dose de 0,2 mg/kg/j, et aucune variation aux taux des triglycérides chez les souris traitées aux deux faibles doses de la thiaméthoxame par rapport aux témoins.

**Mots clés :** Fonction rénale ; Foie ; Histopathologie ; Souris mâle adultes ; Thiaméthoxame ; Toxicité.

## Abstract

The searching of the toxicity of a neonicotinoid insecticide thiamethoxam in mammalian has been the subject of several experimental studies. In the present work, we are particularly interested in the study of toxic effects of two doses (0.2 and 0.4 mg / kg /day ) of thiamethoxam insecticide widely marketed in Algeria, administered by the oral way on body weight evolution, renal function in adult male mice. For this purpose, biochemical assays were performed (blood urea and creatinine), as well as the renal histopathological study . the consistent of body weight evolution during two weeks showed a slight decrease statistically insignificant in body weight of mice treated with two doses comparatively to controls.

The results of biochemical assays revealed a slight decrease remains statistically non-significant of uremia, creatinine and triglycerides and a slight increase in mice exposed to low doses of thiamethoxam. The histological study recorded lesions in the kidney which becomes increasingly accentuated by increasing the dose. Renal damage was evidenced by the presence of some hemorrhagic and inflammatory area in the renal parenchyma. These alterations are associated with diagenesis of leucocyte at the vessels were also observed, at hepatic parenchyma these alterations are characterize by the presence of blood congestion associated with the presence of leukocyte cells in core of some middle lobular veins, structural alterations including sinusoidal dilation of capillaries.

. According to these results, it appears that treatment with thiaméthoxam is toxic at the cellular and molecular level in male mice

**Keywords:** renal Function; liver; Histopathology; adults male mice; Thiaméthoxam; Toxicity.

## الملخص

يعد موضوع البحث عن سمية المبيد الحشري النيا ميتوكسام عند الثدييات موضوع بحث في العيد من الابحاث التجريبية وفي سياق هذا البحث, نهتم بالبحث عن الاثار السمية للجرعتين 0,2 و 0,4 للتياميتوكسام . التياميتوكسام هو مبيد حشري , مسوق بكثرة في الجزائر في عملنا الحالي نعمل على كشف تطور الوزن والوظيفة الكلوية عند الفئران الذكور البالغة , في هذا السياق أجريت عدة تحاليل بيوكيميائية لنسبة الكرياتين والبولة في الدم كما اجريت ايضا دراسات تشريحية مرضية للنسيج الكلوي, إن ملاحظة تطور الوزن خلال الاسبوعين يبين وجود انخفاضا طفيفا الذي يبقى غير ملحوظ إحصائيا مقارنة بوزن الفئران الشاهدة

كما أظهرت ايضا نتائج التحاليل البيو كيميائية , انخفاضا طفيف الذي بقى إحصائيا غير ملحوظ وذلك بالنسبة للبولة الكرياتين الدهون الثلاثية و ارتفاعا طفيفا في مستوى الكولسترول وذلك عند الفئران المعرضة للجرعتين , كما كشف الفحص النسيجي وجود تخريب على مستوى انسجة الكلية والتي تزداد حدة مع ارتفاع الضعيفتين للتياميتوكسام الجرعة كما يتمثل هذا الاختلال الكلوي في وجود بعض البؤر النزفية و الالتهابية على مستوى النسيج الكلوي, والتي تتبع بانفلات خلوي عبر الاوعية الدموية اما على مستوى النسيج الكبدي وجود تخريبات تتمثل في وجود بؤر نزيفيه مصحوبة بوجود خلايا مناعية في وسط الشريان الكبدي و وجود توسعات سينيزويدية . وعقب هذه النتائج تظهر لنا أن استعمال التياميتوكسام له أثار سمية على مستوى الخلوي و الجزئي عند الفئران البالغة

**الكلمات الرئيسية** الوظيفة الكلوية , الكبد , التشريح المرضي , الفئران الذكور البالغة , السمية

## Glossaire

**Atrophie:** diminution réversible de la masse fonctionnelle d'une cellule habituellement liée à une diminution de son activité. **(PNEMPG,2007).**

**Hypertrophie cellulaire :** augmentation réversible de la taille d'une cellule en rapport avec une augmentation de la taille et du nombre de ses constituants. Cette hypertrophie va habituellement de pair avec une augmentation des stimuli et de l'activité de la cellule. **(PNEMPG,2007).**

**Nécrose cellulaire :** désigne les modifications morphologiques irréversibles coïncidant avec la mort cellulaire. Ces modifications touchent aussi bien le noyau que le cytoplasme **(Rajender et Faust, 2006).**

**Stéatose :** la stéatose ou dégénérescence graisseuse est l'accumulation anormale de triglycérides dans les cellules parenchymateuses. Elle est fréquemment observée dans les hépatocytes, fortement impliqués dans le métabolisme lipidique **(Rajender et Faust, 2006).**

**Toxicocinétique :** étude du devenir des toxiques dans l'organisme, du moment de leur pénétration jusqu'au moment de leur élimination **(Fillatre, 2011).**

## Liste des abréviations

**ALAT:** Alanine Amino-Transférase.

**ARLA :** Agence de Réglementation de la Lutte Antiparasitaire.

**ASAT :** Aspartate Amino-Transférase.

**C :** Cortex

**Cap :** Capsule

**CAS :** Chemical Abstracts Service.

**CL50 :** Concentration létale 50.

**ddl :** Degré de liberté

**DL50 :** Dose Létale 50.

**EC:** Commission Euro penne

**FAO:** Food and Agriculture Organization.

**$\gamma$ -GT :** Gamma-Glutamyl-Transférase.

**HE:** Hématoxyline-éosine.

**IUPAC :** l'Union Internationale de Chimie Pure et Appliquée.

**ISO :** Organisation Internationale de Standardisation.

**MADR :** Ministère de l'Agriculture et du Développement Rural.

**NOAEL:** No Observed Adverse Effect  
Level.

**nAChRs:** Récepteur nicotinique de l'Acétylcholine.

**OMS :** Organisation Mondiale de la Santé.

**PAL:** Phosphatase Alcaline.

**TMX :** Thiamethoxame

**T<sub>t</sub> :** tabulé

**T<sub>c</sub> :** calculé

**WG :** Granulés dispensables dans l'eau.

## LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableaux</b>	<b>Titre</b>	<b>Page</b>
<b>Tableau I</b>	<b>Propriétés physico-chimiques du thiamethoxame</b>	<b>4</b>
<b>Tableau II</b>	<b>Fonctions principales du foie</b>	<b>13</b>
<b>Tableau III</b>	<b>Composition des bouchons alimentaires</b>	<b>Annexe 1</b>
<b>Tableau IV</b>	<b>valeurs moyennes de poids corporels et des souris témoins et traitées par 0,2 et 0,4 (mg/kg/J).</b>	<b>Annexe 3</b>
<b>Tableau V</b>	<b>valeurs moyennes du taux de l'urée et de la créatinine chez les souris témoins et traitées par 0,2 et 0,4 (mg/kg/J).</b>	<b>Annexe 3</b>
<b>Tableau VI</b>	<b>Les valeurs de l'urée et de la créatinine chez souris mâles adultes témoins.</b>	<b>Annexe 3</b>
<b>Tableau VII</b>	<b>Les valeurs de l'urée et de la créatinine chez les souris mâles traitées par la dose de 0,2 (mg/kg/J).</b>	<b>Annexe 3</b>
<b>Tableau VIII</b>	<b>Les valeurs de l'urée et de la créatinine chez les souris traitées par la dose de 0,4 (mg/kg/J)</b>	<b>Annexe 3</b>
<b>Tableau IX</b>	<b>valeurs moyennes du taux du cholestérol et des triglycérides chez les souris témoins.</b>	<b>Annexe 3</b>
<b>Tableau X</b>	<b>valeurs moyennes du taux du cholestérol et des triglycérides chez les souris traitées par la dose de 0,2 mg/kg/j.</b>	<b>Annexe 3</b>
<b>Tableau XI</b>	<b>⋮ valeurs moyennes du taux du cholestérol et des triglycérides chez les souris traitées par la dose de 0,4 mg/kg/j.</b>	<b>Annexe 3</b>

<b>Tableau XII</b>	<b>poids corporels des souris mâles témoins.</b>	<b>Annexe 3</b>
<b>Tableau XIII</b>	<b>poids corporels des souris mâles adultes traitées par 0,2 mg/kg/J/pc de thiamethoxame.</b>	<b>Annexe 3</b>
<b>Tableau XIV</b>	<b>Poids corporels des souris mâles traitées par 0,4 mg/kg/j/pc de thiamethoxame.</b>	<b>Annexe 3</b>
<b>Tableau XV</b>	<b>Comparaison entre les poids corporels de souris témoins et traitées leurs signification statistiques</b>	<b>Annexe 3</b>
<b>Tableau XVI</b>	<b>Comparaison entre les paramètres biochimiques (Urée et créatinine) témoins et traitées par 0,2 et 0,4 mg/kg/J et leurs significations statistiques.</b>	<b>Annexe 3</b>
<b>Tableau XVII</b>	<b>Comparaison entre les paramètres biochimiques (Cholestérol et Triglycérides) témoins et traitées par 0,2 et 0,4 mg/kg/J et leurs significations statistiques. :</b>	<b>Annexe 3</b>

## LISTE DES FIGURES

<b>Tableaux</b>	<b>Titre</b>	<b>Page</b>
<b>Figure 1</b>	<b>Structure chimique du thiaméthoxame</b>	<b>3</b>
<b>Figure 2</b>	<b>Anatomie du rein</b>	<b>9</b>
<b>Figure 3</b>	<b>Anatomique du néphron</b>	<b>10</b>
<b>Figure 4</b>	<b>Schéma montre la structure générale du parenchyme hépatique</b>	<b>12</b>
<b>Figure 5</b>	<b>Evolution des poids corporels moyens (g) chez les souris mâles témoins et traitées par 0,2 et 0,4 mg/kg/j de thiamethoxame.</b>	<b>24</b>
<b>Figure 6</b>	<b>Effet de thiamethoxame sur le taux de l'urée (g/l) chez les souris mâles adultes</b>	<b>25</b>
<b>Figure 7</b>	<b>Effet de thiamethoxame sur le taux de la créatinémie (mg/l) chez les souris mâles adultes.</b>	<b>26</b>
<b>Figure 8</b>	<b>Effet de la 0,2 et 0,4 mg/kg/j de la thiamethoxame sur le taux du cholestérol total (g/l) chez les souris mâles adultes.</b>	<b>26</b>
<b>Figure 9</b>	<b>Effet de deux doses de thiamethoxame sur le taux de triglycérides (g/l) chez les souris mâles adultes.</b>	<b>27</b>
<b>Figure 10</b>	<b>Structure générale du parenchyme rénal chez les souris témoins (a).Coloration : HE ; Grossissement : x40.</b>	<b>28</b>
<b>Figure 11</b>	<b>Structure d'une partie du cortex rénal chez les souris témoins.Coloration: HE; Grossissements: x100(a); x400 avec zoom (b, c et d).</b>	<b>30</b>
<b>Figure 12</b>	<b>Structure d'une partie de la médulla rénale chez les souris témoins. Coloration: HE; Grossissements: x100(a); x400(b).</b>	<b>31</b>

<b>Figure 13</b>	<b>Structure du parenchyme rénal chez la souris traitées à 0,2 mg/kg/j. Coloration: HE; Grossissements: x100(b); x400(a, c et d) ; x400(e).</b>	<b>33</b>
<b>Figure 14</b>	<b>Structure du parenchyme rénal chez la souris traitées à 0,4 mg/kg/j. Coloration: HE; Grossissement: x400(a, b (zoom), c, d et e).</b>	<b>35</b>
<b>Figure 15</b>	<b>Structure du parenchyme hépatique chez la souris témoin. Coloration: HE; Grossissements: x100(a); x400(b).</b>	<b>36</b>
<b>Figure 16</b>	<b>Structure du parenchyme hépatique chez les souris traitées avec une dose de 0,2mg/kg/j de thiamethoxame. Coloration: HE ; Grossissements: x100 (a); x400 (b).</b>	<b>37</b>
<b>Figure 17</b>	<b>Structure du parenchyme hépatique chez les souris traitées avec 0,4mg/kg/j de thiamethoxame. Coloration: HE ; Grossissements: x100 (a); x400 (b).</b>	<b>38</b>
<b>Figure 18</b>	<b>Structure du parenchyme hépatique chez les souris traitées avec 0,4mg/kg/j de thiamethoxame. Coloration: HE ; Grossissements: x100 (a); x400 (b).</b>	<b>39</b>

## SOMMAIRE

<b>Introduction</b> .....	1
<b>I. GENERALITES SUR LE THIAMETHOXAME, LE REIN ET LE FOIE</b> .....	3
<b>I.1. Généralités sur le thiamethoxane</b> .....	3
I.1.1. Propriétés physicochimiques.....	3
I.1.2. Domaines d'utilisation .....	4
I.1.3. Mode d'action .....	4
<b>I.1.4. Toxicocinetique de thiamethoxame</b> .....	6
I.1.4.1. Absorption.....	6
I.1.4.2. Distribution .....	6
I.1.4.3. Métabolisme.....	6
I.1.4.3. Elimination.....	6
<b>I.1.5. Toxicité du thiamethoxame</b> .....	7
I.1.5.1. Toxicité aiguë .....	7
I.1.5.2. Toxicité chronique.....	7
<b>I.2. Généralités sur le rein</b> .....	8
<b>I.2.1. Structure rénale</b> .....	8
<b>I.2.2. Fonction rénale</b> .....	10
<b>I.2.3. Marqueurs biochimiques de la fonction rénale</b> .....	11
<b>I.3. Généralités sur le foie</b> .....	12
<b>I.3.1. Structure du parenchyme hépatique</b> .....	13
<b>I.3.2. Fonction hépatique</b> .....	13
<b>I.3.3. Evaluation d'une hépato toxicité</b> .....	13
<b>CHAPITRE II : MATERIEL ET METHODES</b> .....	15
<b>II.1. MATERIEL</b> .....	15
II.1.1. Animaux.....	15

II.1.2.Insecticide.....	15
II.1.3.Appareillage et réactifs.....	16
<b>II.2.METHODES</b> .....	16
II.2.1.experimentation .....	16
II.2.2.prelevement des échantillons .....	16.
II.2.3.Etude histologique.....	17.
II.2.4. Dosage de différents paramètres biochimiques.....	19
<b>II.2.5. calcul statistique</b> .....	23
<b>CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSION</b> .....	24
<b>III.1. RESULTATS</b> .....	24
III.1.1. Evolution pondérale.....	24
III.1.2. Détermination des paramètres biochimiques.....	25
III.1.3 Etude histopathologique du parenchyme rénal.....	28
III.1.4 Etude histopathologique du parenchyme hépatique.....	37
<b>III.2.DISCUSSION</b> .....	40
<b>Conclusion et perspective</b> .....	42
<b>Bibliographie</b>	
<b>Annexes</b>	

## INTRODUCTION

Les pesticides constituent le groupe de produits chimiques le plus important en agriculture visant à prévenir, détruire, repousser ou réprimer tout ravageur (Mencke et Jeschke, 2002). Ces substances ont la capacité de pénétrer dans l'organisme par une multiplicité de voies d'entrée (contact cutané, ingestion et inhalation). Cependant, les agriculteurs et les personnes manipulant les pesticides représentent la population la plus exposée et courent des risques d'accident et d'empoisonnement, puis vient la population confrontée aux résidus de ces produits à travers l'alimentation et l'environnement (Al-Sayida, 2007).

Les pesticides contiennent des substances biologiquement actives qui agissent sur les êtres vivants, d'où les tests approfondis dont ils font normalement l'objet pour déterminer leurs effets sur l'homme et sur l'environnement. Les néonicotinoïdes, qui figurent parmi les insecticides synthétiques les plus utilisés au monde, visent ainsi le système nerveux central des insectes (Errante, 2013) et constituent une classe d'insecticides en pleine expansion malgré la mise en cause de leur éventuelle écotoxicité, notamment sur des insectes pollinisateurs (abeilles) (Yves, 2013). L'enjeu économique qu'ils représentent est important pour les industriels, notamment le thiaméthoxame qui est produit par la firme Syngenta (Errante, 2013).

Le thiaméthoxame, 3-[(2-chloro-5-thiazolyl) méthyl] tétrahydro-5-méthyl-N-nitro-4H-1, 3, 5-oxadiazin-4-imine, est un insecticide de la deuxième génération de la famille des néonicotinoïdes ayant un large spectre d'action et est récemment mis sur le marché Algérien sous l'appellation commerciale Actara 25WG. À l'instar de l'ensemble des pesticides, l'utilisation intensive du thiaméthoxame peut avoir des répercussions négatives sur l'environnement, sur les organismes non ciblés et notamment sur la santé humaine.

De nombreuses études épidémiologiques suggèrent une corrélation entre l'utilisation professionnelle des pesticides et l'apparition de certaines pathologies dans les populations concernées, des effets cancérogènes, neurotoxiques ou des perturbations du système endocrinien, reproducteur, cardiovasculaire, gastro-intestinal, hépatique, rénal et respiratoire ont été mis en évidence chez l'animal. La question des risques pour l'homme est donc posée tant au niveau professionnel qu'à celui du consommateur (Mehri, 2008).

Une étude sur la toxicité du traitement au thiamethoxame à raison de 83,73mg/kg pendant 2 semaines a montré chez les souris une hépatotoxicité représentée par des petites lésions granulomateuses formées d'agrégation de macrophages activés et de lymphocytes des hépatocytes nécrosés (Dirwal et al., 2014).

Afin d'approfondir les données sur la toxicité des doses faibles de la thiamethoxame par voie orale, le présent travail a pour objectif de rechercher la toxicité à court terme des doses journalières de 0,2 et 0,4mg/kg de la thiamethoxame l'aspect morpho-fonctionnel des parenchymes rénal et hépatique chez les souris mâles.

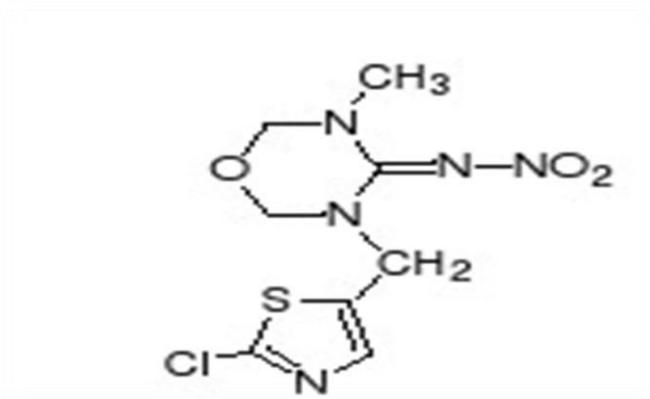
Notre travail comporte trois chapitres. Le premier est consacré aux rappels bibliographiques sur le thiamethoxame, le rein et le foie. Le deuxième décrit le matériel et les méthodes utilisés. Le troisième chapitre présente les résultats et leur discussion. Une conclusion générale et des perspectives sont proposées à la fin de ce travail.

## I. GENERALITES SUR LE THIAMETHOXAME, LE REIN ET LE FOIE

### I.1. Généralités sur le thiaméthoxane

Les néonicotinoïdes sont des insecticides relativement nouveaux. Ils représentent la nouvelle famille de pesticides la plus importante des trois dernières décennies (Tomisawa et Casida, 2003 ; Elbert et *al.*, 2008 et Jeschke et *al.*, 2011). Ces insecticides sont appelés ainsi à cause de leur mode d'action neurotoxique, car ils agissent au niveau des récepteurs nicotiniques post-synaptiques (Regnault-Roger, 2005). La classe des néonicotinoïdes est composée de huit membres principaux en incluant la nithiazine (Imidaclopride, Acetamipride, Nitenpyrame, thiaméthoxane ,Dinotefuran) (Kayser et *al.*, 2004).

Le thiaméthoxane est un insecticide systémique de deuxième génération (ARLA, 2007). Il est apparu sur le marché mondial en 1998 et il n'a été autorisé en France qu'en janvier 2008. Selon la ministère de l'agriculture et de développement rural (MADR), le thiaméthoxane a été homologué en Algérie en juillet 2008 et deux ans après il a été mis sur marché. La matière active de thiaméthoxane (figure 1) est présentée dans plusieurs préparations commerciales telle que Actara®, diazinon EC600 (Arbabafti et *al.*, 2014).



**Figure 1** : Structure chimique du thiaméthoxane (Shehata et *al.*, 2010).

#### **I.1.1. Propriétés physicochimiques**

Les principales caractéristiques physico-chimiques de la substance active sont présentées dans le tableau I.

**Tableau I: Propriétés physico-chimiques du thiaméthoxame**

Propriété	Résultat
État physique et couleur	Poudre de couleur blanc cassé
Odeur	Inodore
Nomenclature chimique	3-(2-chloro-1,3-thiazol-5-ylméthyl)-5-méthyl-1,3,5-oxadiazinan-4-ylidène(nitro)amine (IUCPA).
Nomenclature chimique	3-[(2-chloro-5-thiazolyl)méthyl]tétrahydro-5-méthyl-Nnitro-4H-1,3,5-oxadiazin-4-imine (CAS)
Poids moléculaire	291,7 g/mol-1
Formule brute	C <sub>8</sub> H <sub>10</sub> CIN <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S
Point ou plage de fusion	139,1 °C
Densité à 25 °C	1,57 × 10 <sup>3</sup> kg/m <sup>3</sup>
Pression de vapeur à 20 °C	2,7 × 10 <sup>-9</sup> Pa
Constante de la loi d'Henry à 20 °C	1,9 × 10 <sup>-10</sup> Pa m <sup>3</sup> /mol
Spectre d'absorption ultraviolet (UV)-visible	Pas d'absorption significative aux longueurs d'onde > 300 nanomètres (nm)
Solubilité dans l'eau à 25 °C	4,1 g/L
Solubilité dans des solvants organiques à 20 °C	Solvant Solubilité (g/L) Acétone 48 Dichlorométhane 110 Acétate d'éthyle 7 1-octanol 0,62 Méthanol 13 Toluène 0,68
Coefficient de partage <i>n</i> -octanol-eau (log <i>K</i> <sub>oe</sub> ) à 25°C	Log <i>K</i> <sub>oe</sub> = - 0,13
Constante de dissociation (pKa)	Pas de dissociation dans la plage 2 à 12 de pH
Stabilité (température, métaux)	Aucun changement du thiaméthoxame par contact avec les métaux (acier inoxydable, acier moulé, étain et aluminium) et les ions métalliques (Zn <sup>+2</sup> , Al <sup>+3</sup> , Cu <sup>+2</sup> et Fe <sup>+2</sup> ).

(A.R.L.A.S.C., 2007)

**I.1.2. Domaines d'utilisation**

Dans le monde, les insecticides néonicotinoïdes sont largement utilisés, pour le contrôle des insectes nuisibles, en particulier à titre préventif dans la gestion des ravageurs agricoles. Le thiamethoxame est utilisé en horticulture, foresterie, l'injection dans les troncs d'arbres, mélangé avec l'eau d'irrigation, traitement du sol (Jeschke et *al.*, 2011), pour le contrôle de plusieurs insectes nuisibles attaquant les semences comme (puceron, la mouche blanche, thrips, scarabée, mineuse des feuilles) (Shehata et *al.*, 2010). Il est utilisé aussi pour protéger une grande variété de cultures de semences comme pomme de terre, pomme, poire, betterave, riz, céréales, maïs, coton, et les arbres fruitiers et le traitement des grains (Roberts et Hutson, 1999). Le thiamethoxame est aussi utilisé contre les puces chez les animaux comme le chien, le chat et le cheptel (Barbee et Stout, 2009).

En Algérie, le thiaméthoxame est utilisé sous forme de préparation commerciale, l'Actara 25 WG qui lutte contre les pucerons, les mouches blanches, le doryphore et la cicadelle des cultures légumières, le charançon de la prune, la mineuse des agrumes, le puceron rose du pommier, la psylle du poirier et la punaise de la molène, sur les cultures de fruits à pépin et contre les punaise des céréales. Le thiaméthoxame est appliqué soit sur le feuillage des cultures (application foliaire) soit par application au sol (ARLA, 2007).

**I.1.3. Mode d'action**

Le thiamethoxame est un antagoniste du récepteur nicotinique de l'acétylcholine (nAChRs). Il affecte la synapse du système nerveux central de l'insecte exposé par contact et par ingestion et agit par contact de même qu'au niveau stomacal et systémique. Le thiamethoxame cause des tremblements, une perte de coordination, l'arrêt de l'alimentation et ultérieurement la mort de l'insecte (ARLA, 2011).

**I.1.4. Toxicocinetique de thiamethoxame****I.1.4.1. Absorption**

Chez les souris, la concentration maximale de thiamethoxame atteint ½ heures dans le sérum après son administration. Le thiamethoxame est le principal composé détecté dans les extraits sanguins (78%), tandis que le (CGA 265307) est le principal métabolite dans le plasma (43,3-54,5% de radioactivité) (Briswalter, 2003b).

**I.1.4.2. Distribution**

Chez le rat et la souris, le thiamethoxame est largement distribué dans les tissus dont les concentrations maximales étant détectées dans les muscles squelettiques, le foie et les reins (Briswalter, 2002 a).

**I.1.4.3. Métabolisme**

Le thiamethoxame est complètement métabolisé à faible dose (0,5 mg/kg), faiblement métabolisé (20 à30%) à forte dose (100 mg/kg) chez le rat. Son métabolisme est plus complexe chez la souris que chez le rat. Le taux métabolique augmente avec la durée du dosage suggérant l'activation de voies métaboliques (Green, 2002 a).

**I.1.4.3. Elimination**

Chez le rat, environ 84 à 95% de la dose est excrétée par l'urine et 2,5 à 6 % par les matières fécales en 24 heures. Le composé d'origine représente la majeure partie de la radioactivité excrétée alors que deux autres métabolites seulement jusqu'à 2% ou plus de la dose administrée. Chez la souris, environ 72% de la dose est excrétée dans l'urine et 19 % dans la matière fécales (Briswalter, 2002 a).

**I.1.5. Toxicité du thiamethoxame****I.1.5.1. Toxicité aiguë**

Dans des études de toxicité aiguë, le thiamethoxame est considéré comme un insecticide légèrement toxique pour le rat, modérément toxique pour la souris exposées par voie orale et faiblement toxique pour le rat exposé par voie cutanée et par inhalation (ARLA, 2007). La dose létale 50 (DL50) par voie orale chez le rat est de 1563 mg/kg (Oda, 1996a) et de 871 mg/kg chez la souris (Oda, 1996b). Des études de toxicité à court terme chez le rat ont montré que les organes ciblés sont les reins et le foie et que les rats males sont plus sensibles par rapport aux femelles aux effets s'exerçant sur les reins (ARLA, 2007). La toxicité hépatocytaire est observée avec des doses supérieures de thiamethoxame et se caractérise par une hypertrophie, une augmentation du poids hépatique et une modification des taux des paramètres biochimiques (Green, 2003 b). A court terme, l'hépatotoxicité chez les deux sexes de rats traités est représentée par une augmentation de l'Aspartate Amino-Transférase. (ASAT), Gamma-Glutamyl-Transférase (GGT), Cholestérol Total (CT) et les Triglycérides (TG), une augmentation du poids hépatique, une hypertrophie et une infiltration des cellules inflammatoires (Rowland et Doyle, 2001).

**I.1.5.2. Toxicité chronique**

Le phénomène de la toxicité chronique résulte de deux causes, la cumulation et la sommation des effets (EL-Bakouri, 2006). Chez le rat, le rein et le foie sont particulièrement sensibles au thiaméthoxame. Des lésions de ces organes sont provoquées par des doses à partir de 63mg/kg de poids corporel par jour chez les mâles après une exposition de 2 ans (A.R.L.A.S.C., 2007 ; Rowland et Doyle, 2001).

**a. Effets sur la reproduction**

Une étude sur la reproduction des rats, alimentés jusqu'à 61 mg/kg p.c./j n'a entraîné aucun effet néfaste attribuable au traitement sur les indices de reproduction (accouplement, gestation, fertilité, viabilité). Quant aux signes de sensibilité des petits, les effets sur les testicules n'ont été observés qu'après exposition *in utero* et post-natale (A.R.L.A.S.C., 2007).

Des études de toxicité ont montré que sur deux générations des rats, la masse des testicules a diminué et l'incidence et la gravité de l'atrophie des tubules séminifères a augmenté chez la génération F1. Chez les souris, les doses supérieures entraînent une diminution de la masse et l'atrophie des ovaires au cours de 90 jours d'exposition et une augmentation légère et passagère de la masse des surrénales chez les femelles. Chez les chiens, une diminution de la masse des testicules et des ovaires a été observée après 90 jours du traitement. Ces changements dans la masse d'organes sont accompagnés de signes histopathologiques, retard de la maturation des ovaires et réduction de la spermatogenèse avec une incidence minime à modérée de cellules spermatiques géantes dans les testicules (ARLA, 2007).

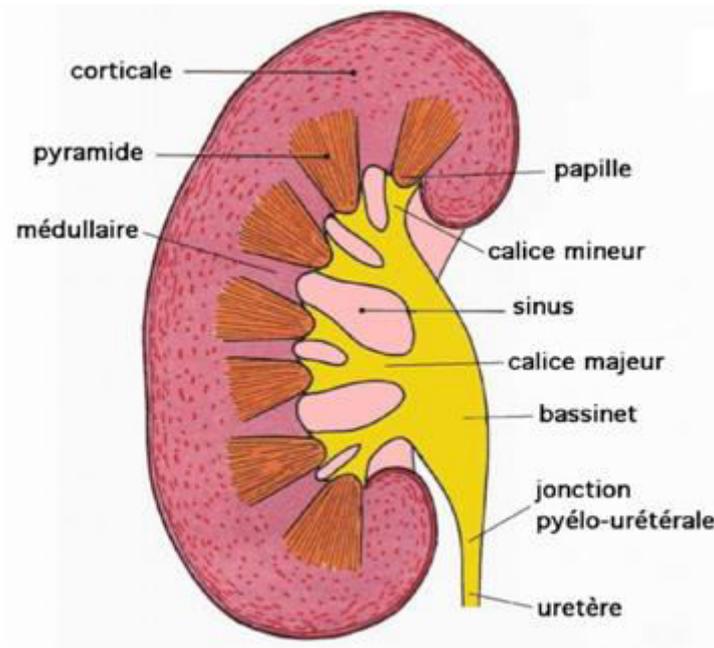
**b. Effet sur le système endocrinien**

Des signes indicateurs des effets néfastes du thiaméthoxame sur le système endocrinien ont été observés chez plusieurs espèces selon le temps d'exposition. Parmi les manifestations spécifiques chez les rats, l'augmentation de la masse des surrénales, la stéatose de la corticosurrénale et l'hypertrophie de l'épithélium folliculaire thyroïdien (ARLA, 2001).

**I.2. Généralités sur le rein**

**I.2.1. Structure rénale**

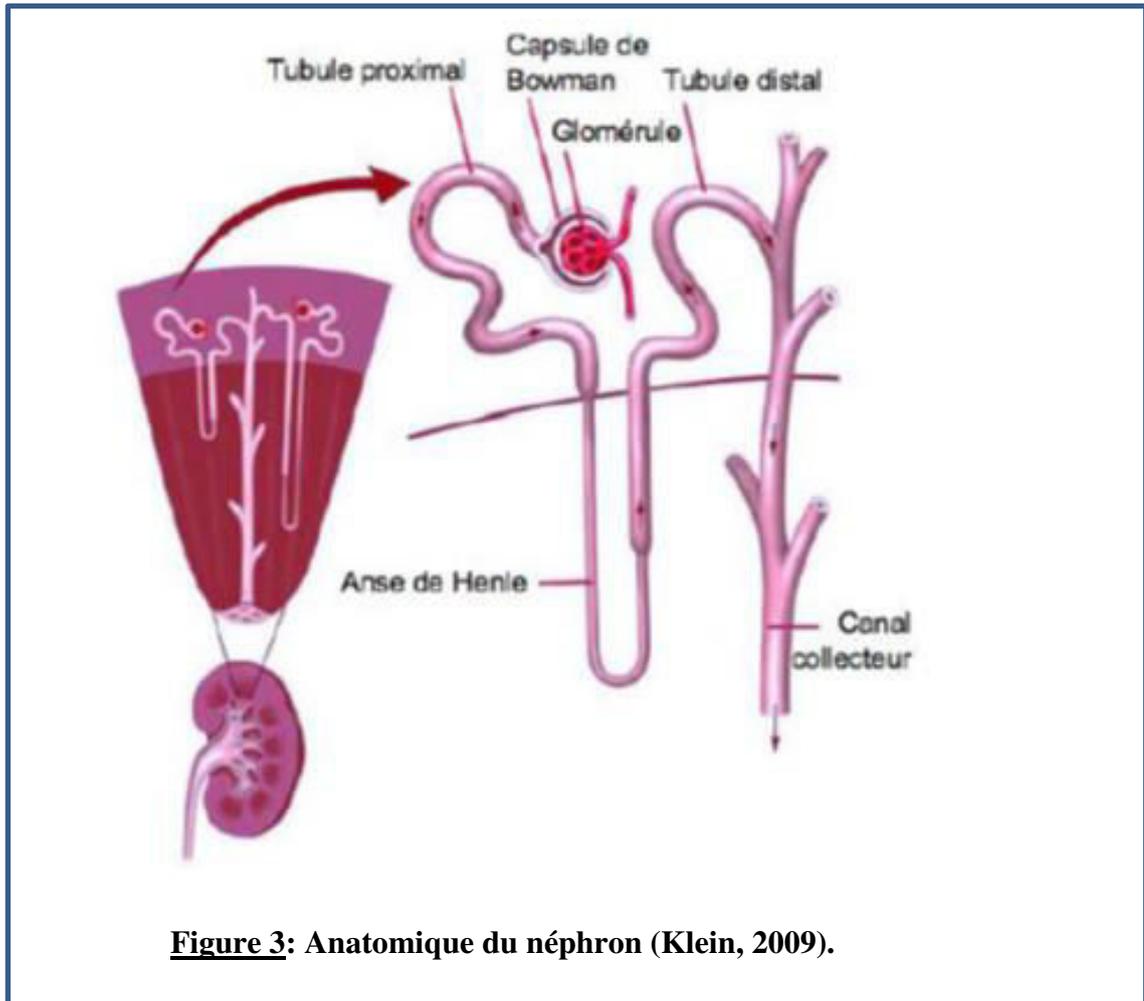
Macroscopiquement, le rein est composé de deux zones : une zone périphérique, foncée, granuleuse, c'est la zone corticale ou cortex qui se prolonge en direction du hile par des travées convergentes, les colonnes de Bertin, et une zone centrale, claire et striée longitudinalement occupe les espaces compris entre les colonnes de Bertin : c'est la zone médullaire. Cette zone possède 8 à 12 pyramides striées appelées pyramides de Malpighi, dont le nombre varie entre espèces. La base de ces pyramides est recouverte par le cortex, alors que le sommet de chaque pyramide se projette vers le centre du rein donnant le calice mineur. Chaque calice mineur collecte l'urine d'une pyramide et converge pour former les calices majeurs qui forment à leur tour le bassinnet qui se jettent dans l'uretère (Lüllmann *et al.*, 1998) (figure 2).



**Figure 2 : Anatomie du rein (Combaz, 2011).**

Microscopiquement, le parenchyme rénal est constitué essentiellement par un très grand nombre de néphrons qui comporte deux parties physiologiquement est anatomiquement distinctes : un glomérule et un tubule (Pellet, 1977). Le glomérule est formé d'un réseau capillaire entouré d'une structure appelée capsule glomérulaire (de Bowman) qui sert de filtre. Les glomérules sont principalement localisées dans la corticale (Magali *et al.*, 2008). Le tubule est subdivisé en plusieurs segments fonctionnels :

- Tubule contourné proximal situé après la capsule de Bowman et avant l'anse de Henlé. Il participe à la réabsorption de certaines substances.
- L'anse de Henlé : c'est la section du néphron située entre le tubule proximal et le tubule distal. Elle est composée de l'anse grêle descendante, de l'anse grêle ascendante et de la branche large ascendante.
- Tubule contourné distal dont sa partie contournée est en contact avec l'artériole afférente de son néphron, formant l'appareil juxtaglomérulaire.
- Tubule collecteur : c'est la portion terminale qui reçoit l'urine provenant de nombreux néphrons (Blanchard *et al.*, 2008) (figure 3).



**Figure 3:** Anatomique du néphron (Klein, 2009).

### I.2.2. Fonction rénale

Le rein assure plusieurs fonctions essentielles pour l'organisme :

- D'une part, il épure l'organisme de ses déchets endogènes (produits du catabolisme : urée, ammoniacque...) ou exogènes (toxiques, médicaments, pesticides ...).
- D'autre part, il joue un rôle crucial dans l'homéostasie du milieu intérieur car il assure le maintien de l'équilibre de l'eau et de nombreux ions et solutés (sodium, potassium, calcium, phosphore, protons...), ce qui permet, entre autre, le contrôle du pH et de la pression sanguine.
- De plus, le rein exerce un certain nombre de fonctions endocrines. En réponse à l'hypoxie, les cellules rénales produisent de l'érythropoïétine qui stimule la prolifération et la différenciation des érythrocytes au niveau de la moelle osseuse hématopoïétique ainsi que la synthèse d'hémoglobine.

- Le rein est également un site majeur de production de la rénine, une enzyme impliquée dans la voie de synthèse de l'angiotensine II, un puissant vasoconstricteur qui joue ainsi un rôle important dans la régulation de la pression systémique sanguine.

- Le rein participe à la régulation hormonale du métabolisme phosphocalcique, en permettant la formation de 1,25 dihydroxy-vitamine D3 par la 1 $\alpha$ -hydroxylase (Klein, 2009).

### **I.2.3. Marqueurs biochimiques de la fonction rénale**

Le bilan rénal standard sert à dépister un éventuel dysfonctionnement du rein. Il comprend en première approche quelques examens simples qui seront complétés par d'autres en cas de besoin (Lüllmann *et al.*, 1998). Le bilan urinaire pratiqué en routine sert à s'assurer qu'il n'y a pas de protéines (protéinurie), de sucre (glycosurie), de sang (hématurie), de pus (leucocyturie) ou de germes (recherche de nitrites) dans les urines (Frank, 1992). Les analyses sanguines permettent le dosage dans le sang de différentes substances filtrées par le rein : des éléments minéraux, les protides et les bicarbonates mais aussi et surtout l'urée et la créatinine, dont les taux sanguins augmentent en cas de dysfonctionnement rénal (Blanchard *et al.*, 2008).

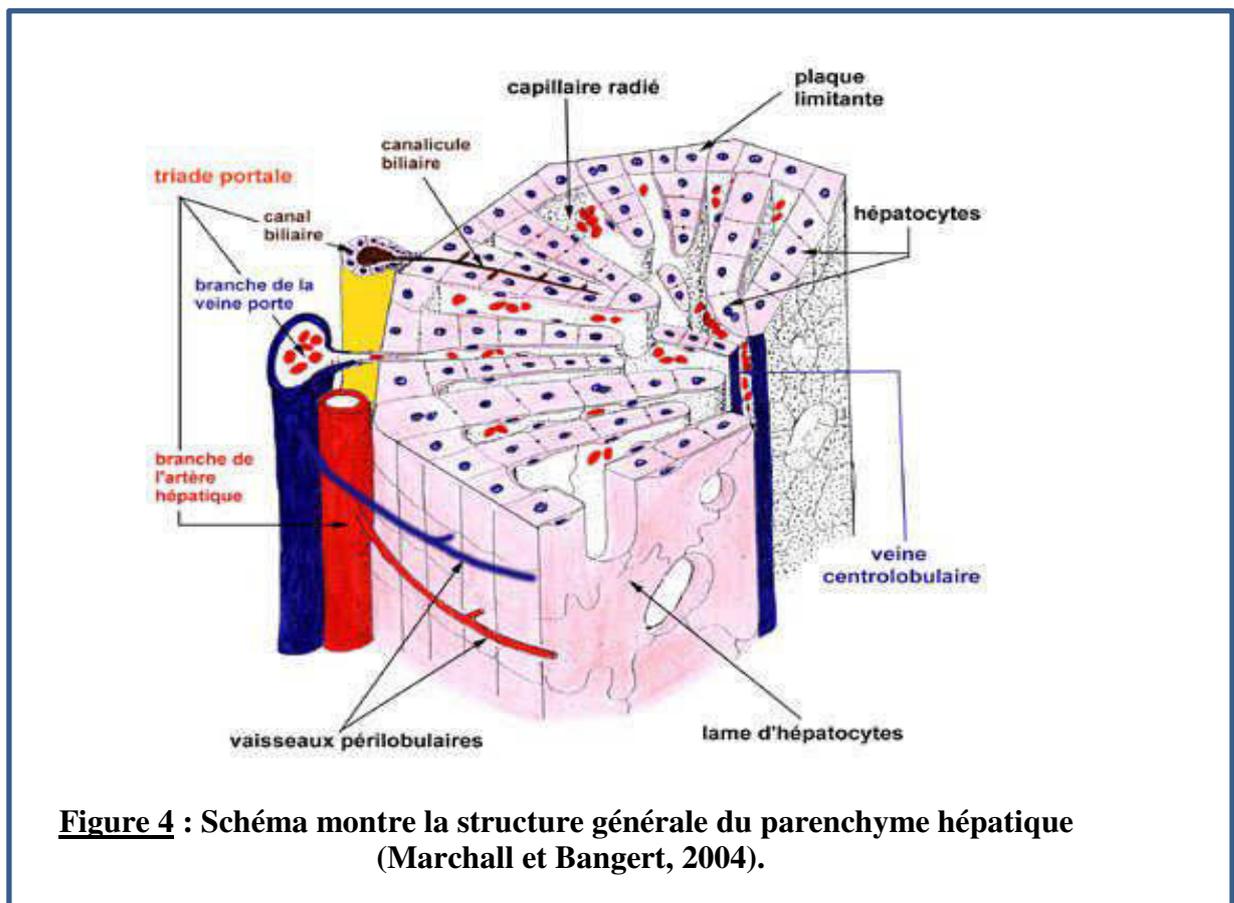
La créatinine est une molécule azotée, produite par l'organisme par l'intermédiaire du catabolisme de la créatine qui est un composé protéique contenu dans le tissu musculaire. La créatinine est une molécule physiologiquement inerte. Cela signifie qu'elle n'est ni métabolisée ni utilisée d'une quelconque manière par l'organisme. Elle est strictement éliminée par les reins. Son dosage est employé dans l'évaluation de la fonction rénale et plus particulièrement dans l'estimation du débit de filtration glomérulaire (Marchall et Bangert, 2004).

L'urée représente la forme principale d'élimination de l'azote, synthétisée lors du catabolisme des protéines par le foie. C'est l'un des premiers marqueurs qui a été utilisé pour mesurer le débit de filtration glomérulaire. Une teneur élevée indique généralement une atteinte glomérulaire, mais la concentration peut être aussi modifiée par une alimentation inadéquate ou par une hépato toxicité fréquente (Bangert et Steven, 2004). Des examens histologiques peuvent s'imposer afin de révéler des lésions rénales, leur site et leur étendue (Frank, 1992).

### I.3. Généralités sur le foie

#### I.3.1. Structure du parenchyme hépatique

Du point de vue histologique, le foie est constitué de cellules hépatiques (hépatocytes) organisées en travées autour des sinusoides. L'unité fonctionnelle du foie est le lobule hépatique, de forme hexagonale et centré par une veine centro-lobulaire. Le lobule est entouré d'espaces portes, où sont groupées les branches de l'artère hépatique, de la veine porte et des canaux biliaires. Le sang circule à travers les hépatocytes des espaces portes vers les veines centro-lobulaires. A l'inverse, les canalicules biliaires sont constitués de sillons ménagés entre les faces accolées d'hépatocytes adjacents. Ses échanges avec le reste du corps se font pour la plupart à travers sa double irrigation sanguine (veine porte et artère hépatique), qui se termine par une multitude de capillaires jusqu'à l'intérieur du foie (figure 4). 80% des cellules du foie sont des hépatocytes mais il existe d'autres types cellulaires, on note la présence des lymphocytes hépatocytaires, cellules biliaires et endothéliales, cellules de Küppfer, cellules Ito (Lüllmann *et al.*, 1998).



### I.3.2. Fonction hépatique

Le foie assure plusieurs fonctions biologiques, métaboliques et excrétrices qui sont récapitulées dans le Tableau II.

**Tableau II: Fonctions principales du foie**

<b>Fonctions du foie</b>
<b>Métabolisme glucidique</b> Néoglucogenèse Synthèse et catabolisme du glucose
<b>Métabolisme lipidique</b> Synthèse des acides gras et des lipoprotéines Synthèse et excrétion du cholestérol Synthèse des acides biliaires Cétogenèse 25- Hydroxylation de la vitamine D
<b>Métabolisme protidique</b>  Synthèse des protéines plasmatiques (Albumine et facteurs de coagulation) Synthèse de l'urée
<b>Métabolisme hormonal</b> Métabolisme et excrétion des hormones stéroïdiennes Métabolisme des hormones polypeptiques
<b>Stockage</b> Glycogène Vitamine A, B12, Fer
<b>Métabolisme et excrétion de la bilirubine</b> <b>Fonctions défensives</b> Détoxification des déchets métaboliques et toxiques Défense anti tumorale et antivirale.

(Marchall et Bangert, 2004).

### I.3.3. Evaluation d'une hépato toxicité

Pour évaluer l'état du foie, un examen approfondi doit être mis en place qui comporte des tests biochimiques (enzymatiques et protéines plasmatiques) et histologique (Rajender et Faust, 2006). Les enzymes utilisées dans l'évaluation de la fonction hépatique sont l'Aspartate Amino- Transférase (ASAT), l'Alanine Amino-Transférase (ALAT), la phosphatase Alcaline (PAL) et  $\gamma$ -Glutamyl Transférase ( $\gamma$ -GT).

En général, ces enzymes ne constituent pas des marqueurs spécifiques du dysfonctionnement hépatique. L'iso enzyme hépatique PAL est une exception, et l'activité de l'enzyme ALAT est plus spécifique du foie que l'enzyme ASAT (c'est l'enzyme de l'exploration musculaire et se trouve également dans les muscles striés). En pratique, l'augmentation de l'activité des amino-transférases et PAL est fréquente dans les pathologies hépatiques en général (Lüllmann *et al.*, 1998).

Notre étude a pour but de rechercher de la toxicité par voie orale de la thiamethoxame à raison de 0,2 mg/kg pc et 0,4 mg/kg. Pc à courte terme chez les souris mâles adultes. Ce travail est réalisé au niveau du laboratoire de biologie animale de la faculté des Sciences de la Nature et de la Vie de l'université de Blida 1 et du service d'anatomopathologie CHU-Hussein Dey-Alger durant la période étalée d'Avril à juillet 2015.

## **II.1. MATERIEL**

### **II.1.1. Animaux**

Notre étude est portée sur 28 souris blanches males, acquièrent auprès de l'institut pasteur de kouba, dont leur poids moyen est situé entre 28g et 35g.

Avant toute expérimentation, les animaux sont gardés 20 jours dans l'animalerie où la température ( $25\pm 1^{\circ}\text{C}$ ) et la période de lumière de 12 heures commençant à 8h du matin sont contrôlés. Tous les animaux reçoivent un régime alimentaire standard équilibré sous forme de bouchons (tableau III de l'annexe 1) provenant de la société industrielle de concentré à Bouzerea, Alger. L'alimentation et l'eau sont fournies *ad-libitum*.

### **II.1.2. Insecticide**

Le thiamethoxame (TMX), insecticide commercialisé présenté dans un flacon contenant un litre de poudre (thiamethoxame 25%) est utilisée sous forme diluée selon la dose choisie (0,2 et 0,4 mg/kg/j) et le poids de l'animal.

$$\begin{array}{l} 0,2 \text{ mg} \quad \longrightarrow \quad 1000 \text{ g} \\ X \text{ mg} \quad \longrightarrow \quad \text{poids de l'animale} \end{array}$$

$$X = (\text{poids de l'animale} \times 0,2) / 1000 \text{ g}$$

- la masse est recalculée en cas de changement du poids corporel.
- dilution de la masse retrouvée en 2 ml d'eau distillée.
- l'administration du volume obtenu aux souris en fonction de leur poids corporel.

### **II.1.3. Appareillage et réactifs**

L'appareillage et les réactifs utilisés au cours de notre expérimentation sont détaillés dans l'annexe 1.

## **II.2.METHODES**

### **II.2.1.Experimentation**

Après l'adaptation aux conditions du laboratoire, les 28 souris blanches males sont réparties en 3 lots :

- un premier lot comporte les 8 souris non traitées (n=8). Ce lot est considéré comme lot témoin.
- un deuxième lot comprend des souris traitées chaque jour par 0,2 mg /kg /j de TMX (n=10).
- un deuxième lot comprend des souris traitées chaque jour par 0,4 mg /kg /j de TMX (n=10).

Toutes les souris reçoivent de l'eau et de la nourriture à volonté. La prise du poids corporel est réalisée deux fois ,une semaine avant le traitement et une semaine après le traitement afin de suivre l'évolution de la masse corporelle ainsi de réduire l'effet du stress durant le gavage. La durée de l'expérimentation est d'une seule semaine.

### **II.2.2.Prélèvement des échantillons**

Après une légère anesthésie avec le chloroforme, les sacrifices sont réalisés par décapitation rapide à la fin de la période de traitement de chaque groupe et cela la matinée entre 9h et 11h afin d'éviter les variations hormonales pendant la journée.

Le sang, recueilli dans des tubes héparinés est centrifugé à 5000 tours /min pendant 20 minutes. Le plasma obtenu est destiné à la réalisation des différents dosages biochimiques.

En parallèles, les reins sont rapidement prélevés, puis plongés dans le formol 10% pour les fixer. Ces organes sont destinés à l'étude histopathologique.

### **II.2.3. Etude histopathologique**

Afin de réaliser l'étude histopathologique sur les reins, nous avons adopté les étapes décrites par Martoja et Martoja (1967).

#### **a. Fixation et rinçage**

La fixation sert d'assurer le maintien de la structure morphologique et de l'intégrité chimique des tissus tels qu'elles se présentant au moment de leur prélèvements. Après leur prélèvement, les reins sont coupés longitudinalement et fixés dans le formol à 10% pendant 48 heures puis rincés à l'eau courante pendant 24 heures.

#### **b. Déshydratation et éclaircissement**

Les fragments sont imprégnés dans sept bains d'alcool éthylique à concentration croissante :

- Alcool 70° (trois bains de 30 minutes).
- Alcool 95° (deux bains de 30 minutes).
- Alcool 100° (deux bains de 30 minutes).

L'éclaircissement est effectué dans deux bains de xylène pendant 30 minutes chacun.

#### **c. Imprégnation**

Dans une étuve réglée à 58°C, les fragments sont imprégnés dans deux bains successifs :le premier bain constitué de 50% de xylène et 50% de paraffine et la deuxième bain comprenant de la paraffine pure. La durée est d'une heure pour chacun.

#### **d. Inclusion et mise en bloc**

L'inclusion est réalisée selon les étapes suivantes :

- écoulement de la paraffine dans des moules métalliques.
- Inclusion et orientation des pièces dans la paraffine.

- Placement des cassettes sur les quelles est inscrit l'état de l'animal et son sexe.
- Refroidissement des blocs de paraffine sur une plaque métallique réfrigérée environ 7 minutes.

e. Confection des coupes et collage des rubans

Les blocs sont coupés à l'aide d'un microtome de type Leica avec une épaisseur de 5µm. Les rubans sont étalés dans un bain d'eau thermo statée (37°C) puis récupérés et collés sur des lames gélatinées et ensuite séchés dans une étuve réglée à 25°C pendant 24 heures.

f. Déparaffinage et hydratation

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

g. Coloration

La coloration des coupes est réalisée par l'hématoxyline-éosine en suivant plusieurs étapes :

- un bain d'hématoxyline pendant 3 minutes.
- Rinçage à l'eau courante.
- un bain d'éosine pendant 30 secondes.
- Rinçage à l'eau courante.
- Différenciation successivement dans l'éthanol jusqu'à l'alcool absolu.
- le passage dans deux bains de xylène.

h. Montage et observation

Une lamelle est fixée sur la lame à l'aide d'un l'Eukitt posé sur chaque coupe. Les lames sont séchées et nettoyées par le xylène. L'observation microscopique est réalisée à l'aide d'un

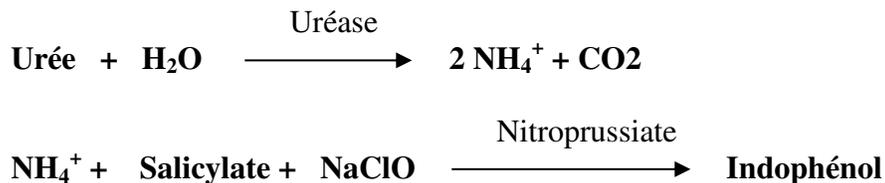
microscope photonique aux différents grossissements : x40, x100, x400. La prise des photos est effectuée par une photo microscope Leica.

## **II.2.4. Dosage de différents paramètres biochimiques**

### **II.2.4.1. Dosage de l'urémie**

#### a- Principe

Le dosage de l'urée est réalisé par une méthode colorimétrique enzymatique. L'urée présente dans l'échantillon réagit avec le réactif de travail en formant un composé de couleur verte (Dicarboxyindophénol) dont l'intensité est proportionnelle à la concentration en urée (Chaney et Marbach, 1962). La détermination enzymatique de l'urée suit les réactions suivantes (Tabacco et *al.*, 1979) :



#### b- Etapas du dosage

Nous préparons le réactif de travail avec le mélange des réactifs A1 et A2 (annexe 1). Le mélange reste stable pendant 2 mois entre 2 et 8°C. Après quelques minutes, nous pipetons dans des tubes à essai :

- le blanc qui contient 1 ml du réactif A.
- le standard est un mélange de 10 µl de l'étalon d'urée et 1 ml du réactif A.
- l'échantillon est un mélange de 10 µl du plasma et 1 ml du réactif A.

Après agitation et incubation, les tubes sont placés pendant 10 min à température ambiante.

Nous pipetons ensuite dans chacun des tubes précédents 1 ml du réactif B (annexe1). Les tubes sont agités et incubés pendant 10 minutes.

#### c- Lecture

La lecture est réalisée après avoir réglé l'appareil sur une longueur d'onde de 600 nm, sachant que l'épaisseur de la cuve est de 1 cm. L'absorbance de la solution standard et de l'échantillon est pris face au blanc.

Valeurs normales: Hommes: 0,1-0,5 (g/l) ; Femmes: 0,1-0,5 (g/l).

### **II.2.4.2.Dosage de la créatinine**

#### a-Principe

Le dosage de la créatinine est réalisé par une méthode colorimétrique cinétique. La créatinine forme un complexe rouge-orange en présence de l'acide picrique au milieu alcalin. La vitesse de la formation de ce complexe est proportionnelle à la créatinine présente dans l'échantillon (Bartels et Bohmer, 1971).

#### b- Etapes du dosage

Après la préparation du réactif de travail (mélange à proportions égales des réactifs 1 et 2 (annexe 1), le mélange reste stable pendant 10 jours à 15-25°C.

Nous pipetons dans des tubes à essai :

- le blanc qui contient 1 ml du réactif de travail.
- le standard qui est un mélange de 100 µl et 1 ml du réactif de travail.
- l'échantillon qui contient 100 µl du plasma et 1 ml du réactif de travail.

#### c-Lecture

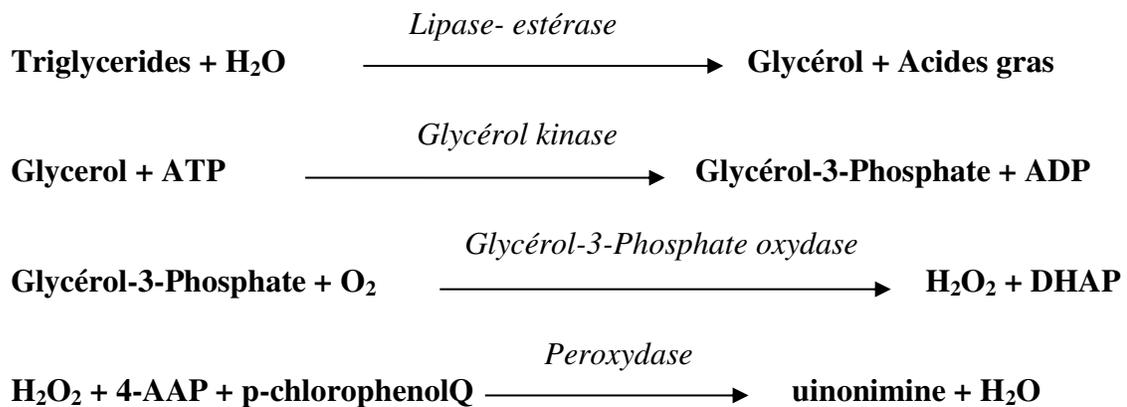
La lecture est réalisée par un spectrophotomètre avec une cuve de 1 cm d'épaisseur, une longueur d'onde de 505 nm et une température de 37°C. Une première lecture est faite après 30 secondes et une deuxième lecture est réalisée après 90 secondes après l'addition du réactif de travail.

Valeurs normales: Hommes: 7-14 (mg/l) ; Femmes: 7-12 (mg/l).

### II.2.4.3. Dosage de triglycérides

#### a- Principe

Les triglycérides sont hydrolysés enzymatiquement en glycérol et acides gras. Ce glycérol entre en réaction avec les différentes enzymes présentes dans le réactif de travail entraînant la formation d'un dérivé coloré rouge. L'intensité de la couleur formée est proportionnelle à la concentration des triglycérides (Bucolo et *al.*, 1973).



4 AAP: Amino-4-Antipyrine

#### b. Etapas du dosage

- Préparation du réactif de travail : Nous mélangeons les réactifs 1 (tampon) et réactif 2 (enzymes) (annexe 1). Cette préparation reste stable pendant 6 semaines entre 2° et 8°.
- \* Nous pipetons dans des tubes à essai : Le blanc qui contient 1 ml de solution de travail. Le standard qui est un mélange de 10 µl de l'étalon de triglycéride et 1 ml du réactif de travail. L'échantillon contient 10 µl du sérum et 1 ml de la solution de travail.

- Après agitation, les 3 tubes sont incubés à 37°C pendant 5 minutes.

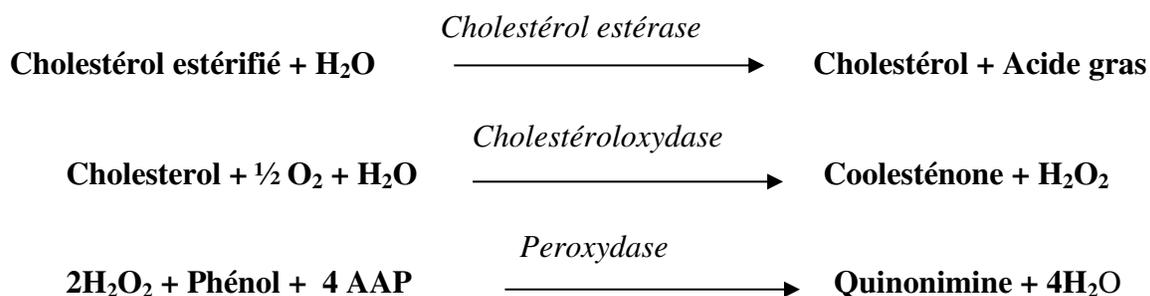
#### c- Lecture

La lecture est réalisée par un spectrophotomètre avec une cuve de 1 cm d'épaisseur et une longueur d'onde de 505 nm.

**II.2.4.4. Dosage du cholestérol**

## a- Principe

Le cholestérol libre ainsi que le cholestérol estérifié présents dans l'échantillon donnent, selon les réactions couplées décrites ci-dessous un complexe coloré quantifiable par spectrophotométrie (Meiattini et *al.*, 1978).

b. Etapas du dosage

Le réactif est tempéré pendant quelques minutes à température ambiante.

Nous pipetons dans des tubes à essai :

- Le blanc qui contient 1 ml du réactif de travail.
- Le standard qui est un mélange de 10 µl de l'étalon du cholestérol et 1 ml du réactif de travail.
- L'échantillon est un mélange de 10 µl du plasma et 1 ml du réactif de travail.

Après agitation, les tubes sont placés à une température ambiante pendant 10 minutes.

## c- Lecture

La lecture est réalisée par un spectrophotomètre avec une cuve de 1 cm d'épaisseur. Une longueur d'onde de 500 nm et une température de 37°C. La coloration obtenue est stable au moins 2 heures.

**II.2.5. Calcul statistique**

Les résultats sont présentés sous forme de moyennes  $\pm$  Ecart-type (annexe 1). Les comparaisons intergroupes des témoins et des traités sont réalisées selon le test t de student et les différences sont considérées comme statistiquement :

- Non significatives lorsque  $p > 0,05$ .
- Significatives lorsque (\*)  $0,02 < p < 0,05$ .
- Très significative (\*\*) lorsque  $0,01 < p < 0,02$ .
- Hautement significative (\*\*\*) lorsque  $p < 0,01$ .

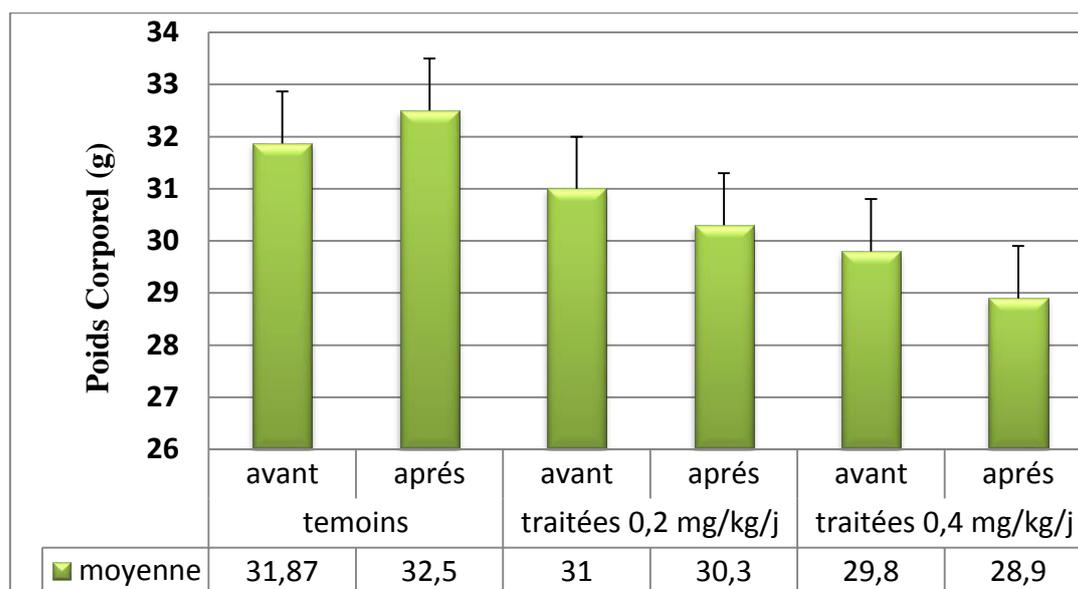
### III.1. RESULTATS

La recherche des aspects de la toxicité de thiamethoxame à raison de 0,2 et de 0,4 mg/kg/j pendant 15 jours est basée sur l'étude de l'évolution pondérale, du profil de quelques paramètres biochimiques et la structure des parenchymes rénal et hépatique.

#### III.1.1. Evolution pondérale

##### III.1.1.1. Poids corporel

Les résultats de la variation pondérale chez les souris mâles adultes témoins et traitées par 0,2 et 0,4 mg/kg/j de thiamethoxame et leurs significations statistiques sont rassemblés dans la figure 4 et les tableaux VII, XIII et XIV de l'annexe 3.



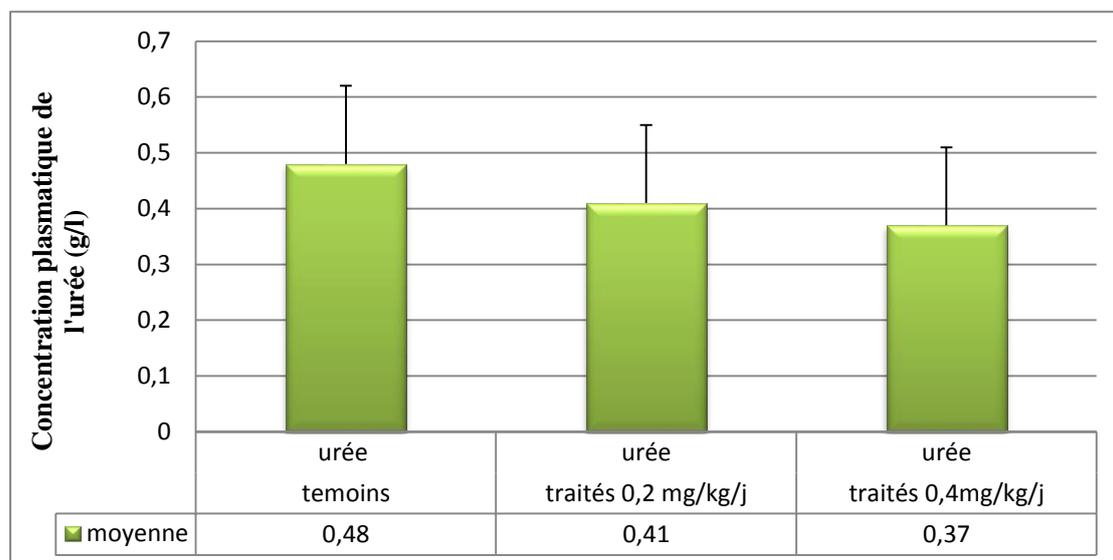
**Figure 5: Evolution des poids corporels moyens (g) chez les souris mâles témoins et traitées par 0,2 et 0,4 mg/kg/j de thiamethoxame.**

D'après nos résultats, toutes les souris témoins ont montré une légère croissance pondérale au cours de l'expérimentation qui est de l'ordre de  $31,87g \pm 1,8$  vs  $32,5g \pm 2,44$ . Cependant, chez les souris traitées, nous avons enregistré une légère diminution du poids corporel de l'ordre de  $31g \pm 1,82$  vs  $30,3g \pm 1,76$  chez les souris traitées par une dose de 0,2 mg/kg/j et  $29,8g \pm 2,09$  vs  $28,9g \pm 2,82$  chez les souris traitées par une dose de 0,4 mg/kg/j. L'analyse statistique des différences en poids par rapport au début de l'expérimentation

montre un changement statistiquement non significatif ( $p < 0,05$ ) chez les différents lots de souris.

### III.1.2. Détermination des taux des paramètres biochimiques

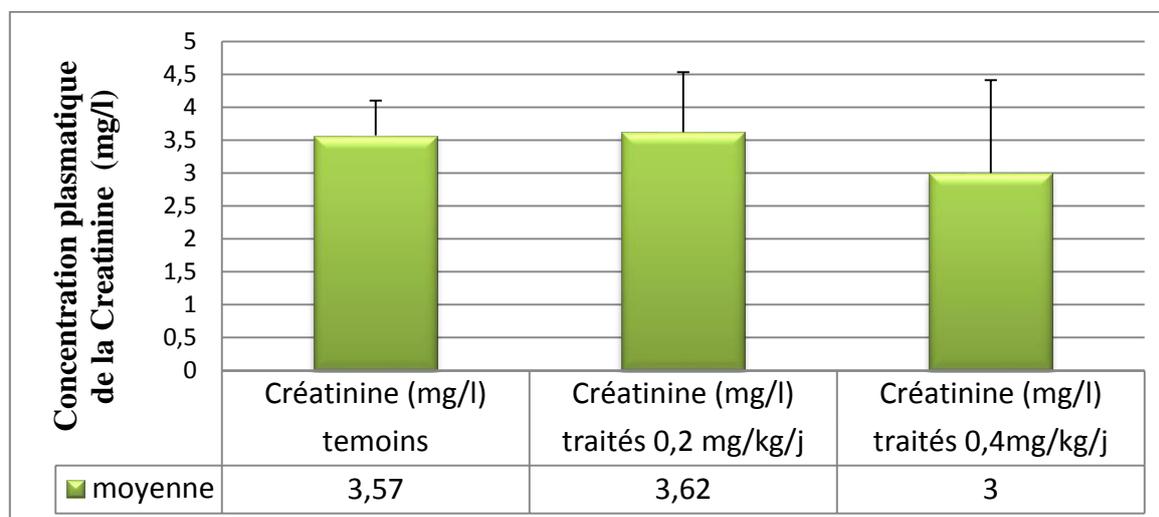
#### III.1.2.1. Urémie



**Figure 6:** Effet de thiamethoxame sur le taux de l'urée (g/l) chez les souris mâles adultes.

En comparaison avec le taux de l'urémie chez les souris témoins ( $0,48 \text{ g/l} \pm 0,05$ ), les résultats révèlent une faible diminution qui est de  $0,41 \text{ g/l} \pm 0,12$  chez les souris traitées par  $0,2 \text{ mg/kg/j}$  et  $0,37 \text{ g/l} \pm 0,14$  chez les traitées par  $0,4 \text{ mg/kg/j}$  de thiamethoxame. Malgré que la diminution apparait dépendante à la dose appliquée, les différences notées restent statistiquement non significative ( $p < 0,05$ ) (figure 6 et tableaux VI, VII et VIII de l'annexe 3).

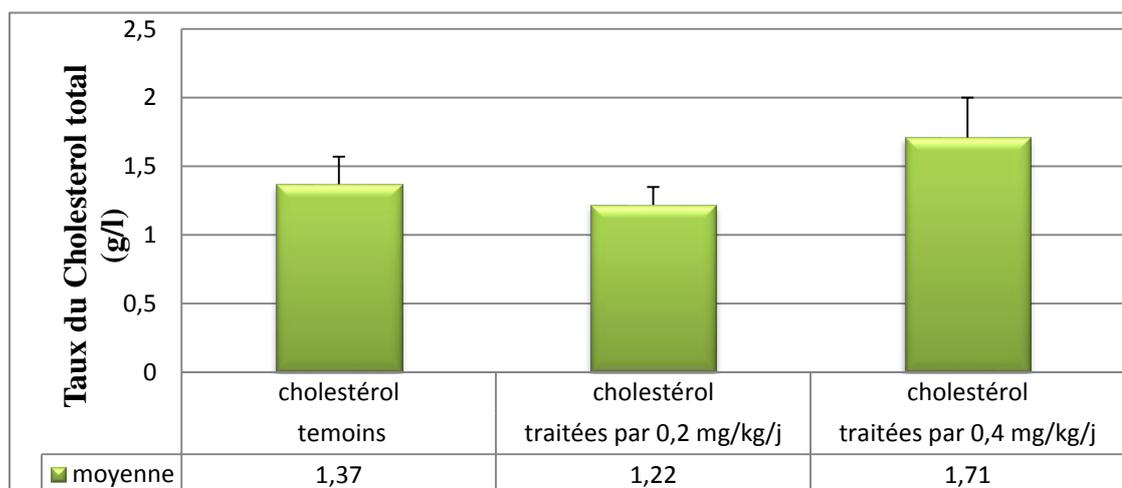
### III.1.2.2. Créatinémie



**Figure 7:** Effet de thiamethoxame sur le taux de la créatinémie (mg/l) chez les souris mâles adultes.

Le traitement à 0,2 et 0,4 mg/kg /j de la thiamethoxame induit aussi une régression du taux de la créatinine plasmatique chez les souris traitées qui reste statistiquement non significative ( $p < 0,05$ ) (figure 7 et tableaux VI, VII et VIII de l'annexe 3). Nous notons respectivement  $3,62 \text{ mg/l} \pm 0,91$  et  $3 \text{ mg/l} \pm 1,41$  chez les souris traitées par rapport au  $3,57 \text{ mg/l} \pm 0,53$  chez les souris témoins.

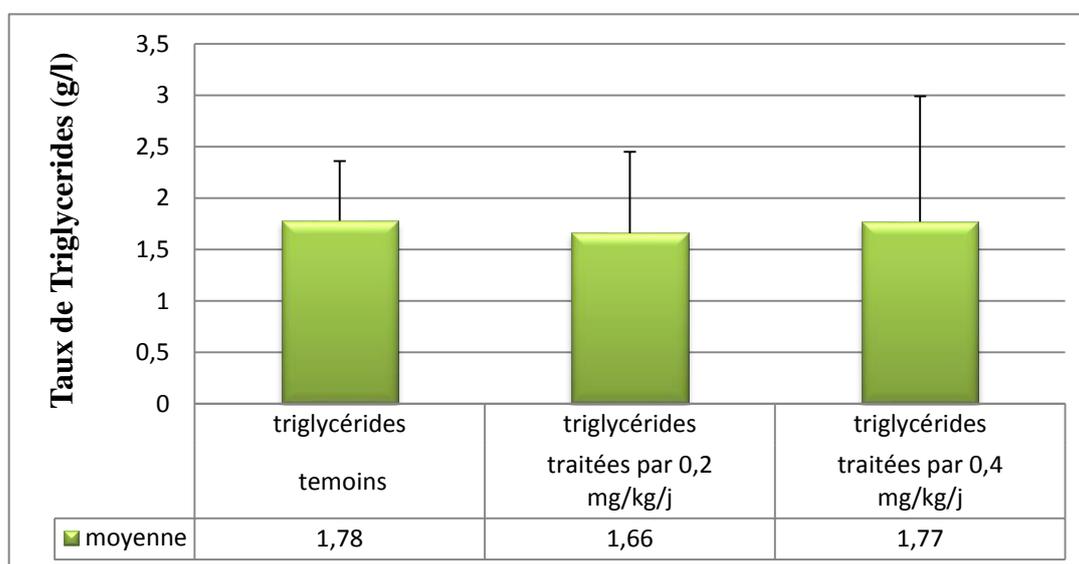
### III.1.2.3. Taux du cholestérol total



**Figure 8:** Effet de la 0,2 et 0,4 mg/kg/j de la thiamethoxame sur le taux du cholestérol total (g/l) chez les souris mâles adultes.

En comparaison avec le taux du cholestérol total chez les souris témoins ( $1,37 \text{ g/l} \pm 0,2$ ), les résultats révèlent une faible diminution qui est de  $1,22 \text{ g/l} \pm 0,13$  chez les souris traitées par  $0,2 \text{ mg/kg/j}$  avec une légère augmentation du taux de cholestérol total  $1,71 \text{ g/l} \pm 0,29$  chez les traitées par  $0,4 \text{ mg/kg/j}$  de thiamethoxame. Les différences notées restent statistiquement non significatives ( $p < 0,05$ ) (figure 8 et tableaux IX,X,XI de l'annexe 3).

#### III.1.2.4. Taux des triglycérides



**Figure 9:** Effet de deux doses de thiamethoxame sur le taux de triglycérides (g/l) chez les souris mâles adultes.

Le traitement de la thiamethoxame induit aussi une régression du taux des triglycérides chez les souris traitées avec une dose  $0,2 \text{ mg/kg/j}$  ( $1,66 \text{ g/l} \pm 0,79$ ) qui est statistiquement non significative ( $p < 0,05$ ) (figure 9 et tableaux IX, X et XI de l'annexe 3). Cependant le traitement avec une dose de  $0,4 \text{ mg/kg/j}$  n'a engendré aucune variation du taux de triglycérides ( $1,77 \pm 1,22$ ) par rapport aux souris témoins ( $1,78 \pm 0,58$ ).

### **III.1.3 Etude Histopathologique du parenchyme rénal**

#### **III.1.3.1. Chez les souris témoins**

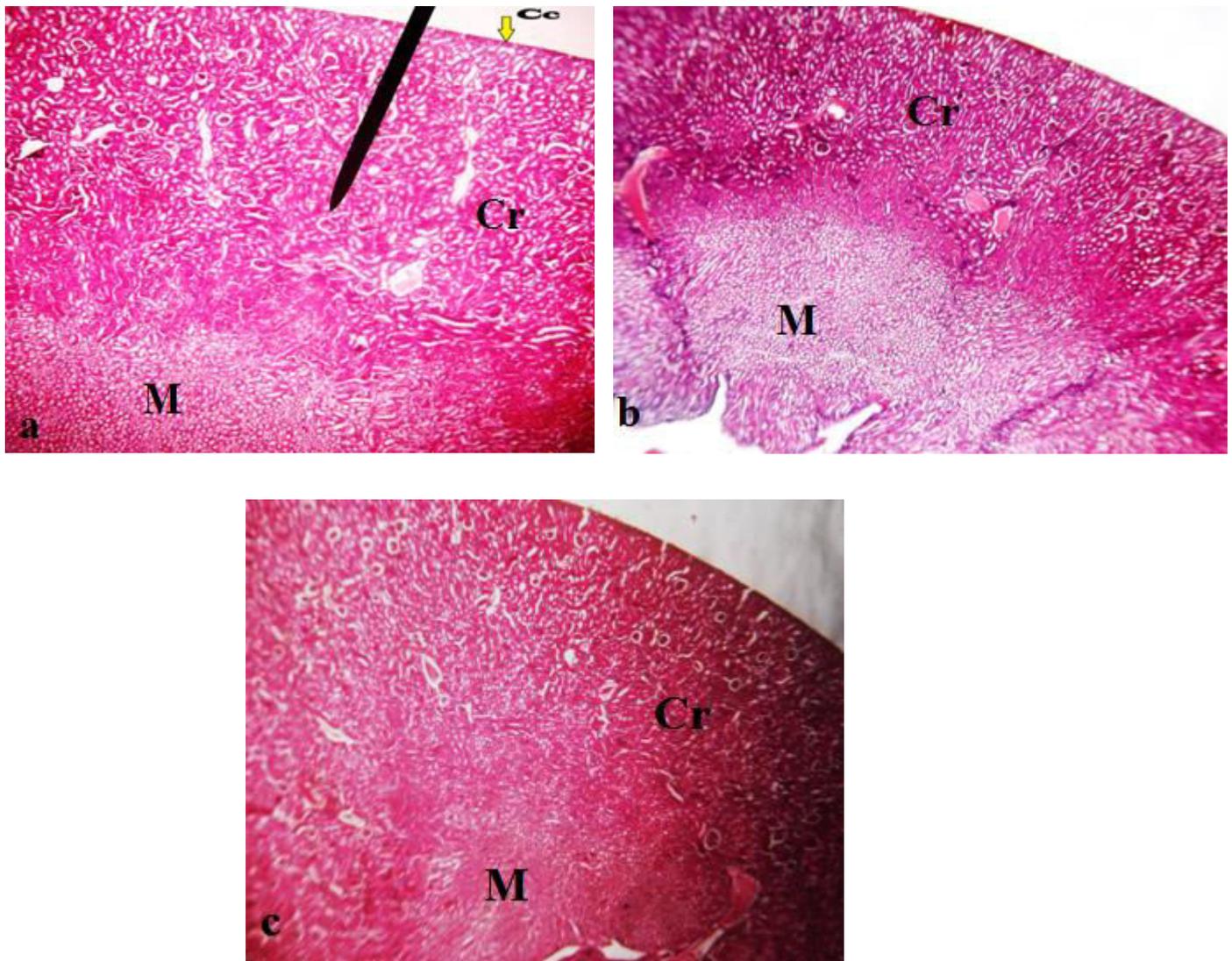
Le rein de la souris témoin montre une structure classique avec un aspect général normal. L'observation au microscope optique montre de la périphérie vers le centre une capsule conjonctive mince, sous laquelle se trouve un cortex épais, condensé et peuplé par de nombreuses formes glomérulaires. Le centre ou médulla rénale a un aspect homogène et est caractérisée par la présence d'une structure tubulaire (Figure 10).

Le cortex comporte des glomérules et des tubes proximaux et distaux bien conservés qui recouvre régulièrement le parenchyme (figure 11 a). Les glomérules sont denses, de forme plus ou moins arrondie avec un contour irrégulier. Ils sont entourés par un espace de Bowman dont les cellules de l'épithélium pariétal sont bien conservées (figure 11 a, b, c et d).

Autour des glomérules, des tubes contournés proximaux et distaux sont nettement observés et entre lesquels s'insinue le tissu interstitiel conjonctive-vasculaire. Les tubes distaux possèdent une lumière plus large et sont plus nombreux que les tubes proximaux. Les cellules épithéliales des tubes proximaux sont plus hautes et présentent des noyaux bien arrondis et volumineux (figure 11 b et c).

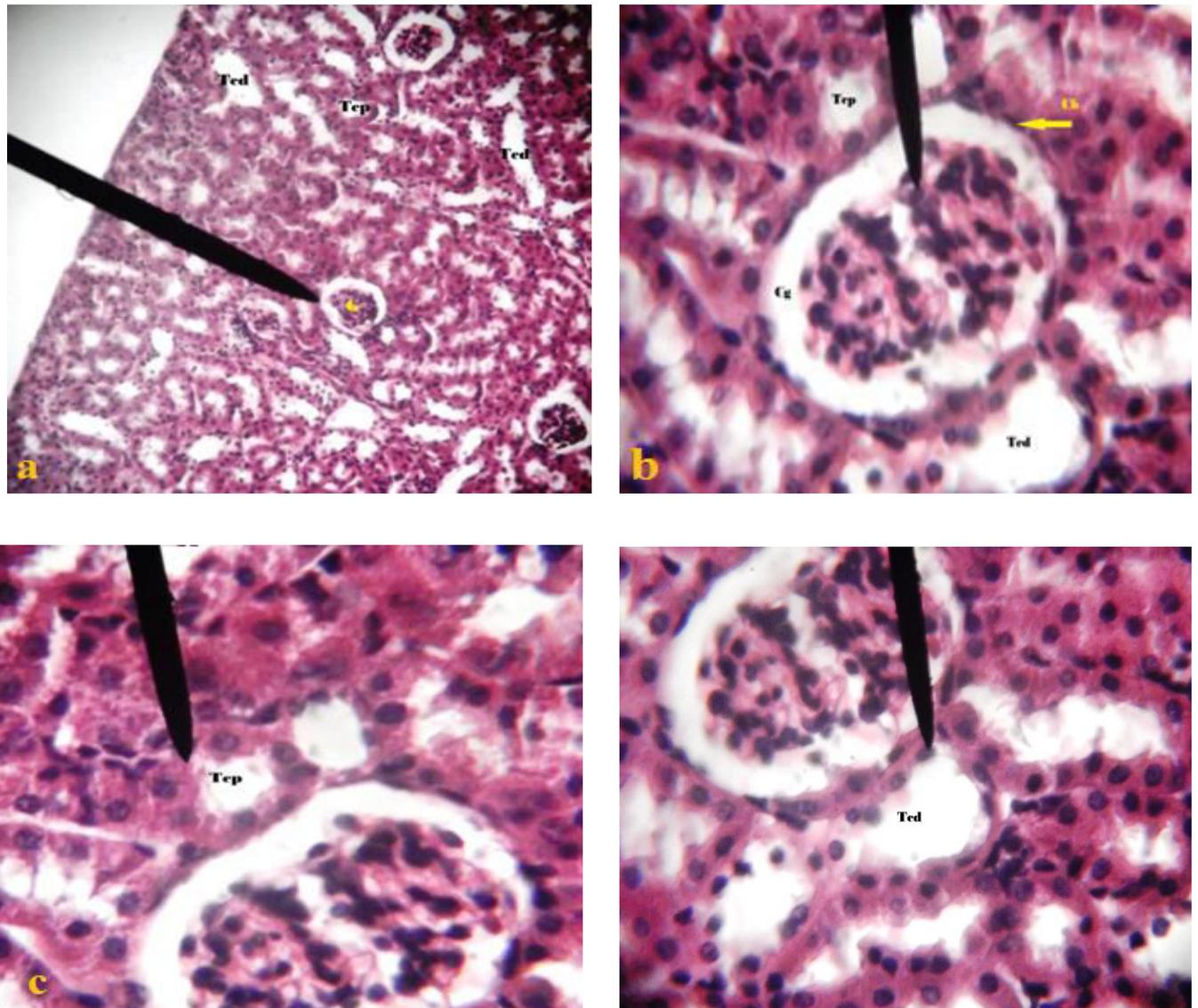
La médullaire est formée d'une structure tubulaire avec une disposition radiaire. Entre les tubes collecteurs qui vont drainer l'urine, il existe les anses de Henlé et les vaisseaux droits qui les accompagnent (figure 12 a).

Les coupes transversales sur la région médullaire permettent de distinguer selon leurs tailles (calibres et hauteur de l'épithélium) les branches de hanse de Henlé, les vaisseaux droits, les tubes collecteurs. Ces derniers présentent une lumière d'autant plus large et leur épithélium devient plus haut avec un cytoplasme moins coloré. Les branches de hanse de Henle sont formées d'un épithélium aplati, endotheliforme (figure 12 b).



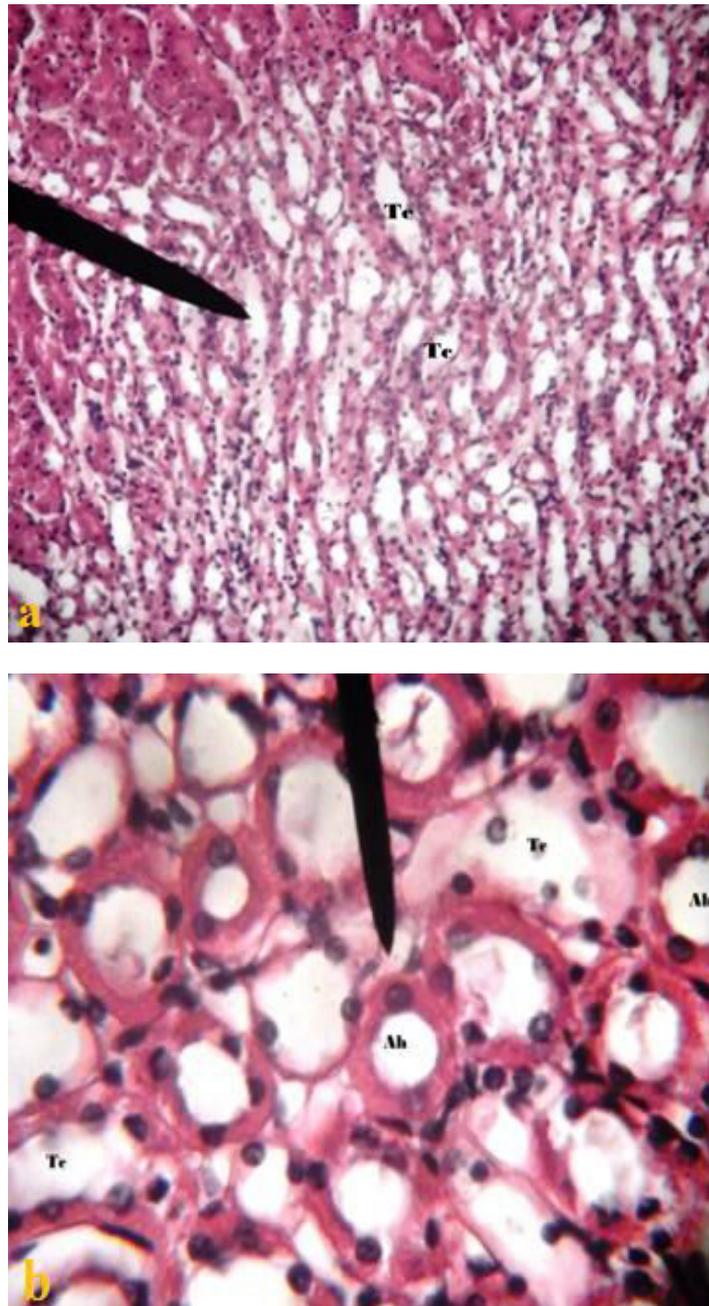
Cc : Capsule conjonctive ; Cr: Cortex ; M : Médulla ; Flèche: Glomérule rénal.

**Figure 10** : Structure générale du parenchyme rénal chez les souris témoins (a), traitées par 0,2 mg/kg/j (b) et 0,4mg/kg/j (c).  
Coloration : HE ; Grossissement : x40.



Cg : Chambre glomérulaire ;Tcd : Tube contourné distal ; Tcp : Tube contourné proximal ; : Capsule de Bowman ; Fleche (b) : Noyau de podocyte ; Cg : Chambre Glomérulaire ; Cb : Capsule de Bowman

**Figure 11 :** Structure d'une partie du cortex rénal chez les souris témoins.  
Coloration: HE; Grossissements: x100(a); x400 avec zoom (b, c et d).



Tc : Tube collecteur ; Ah : Anse de hanle ; fleche (b): capillaire.

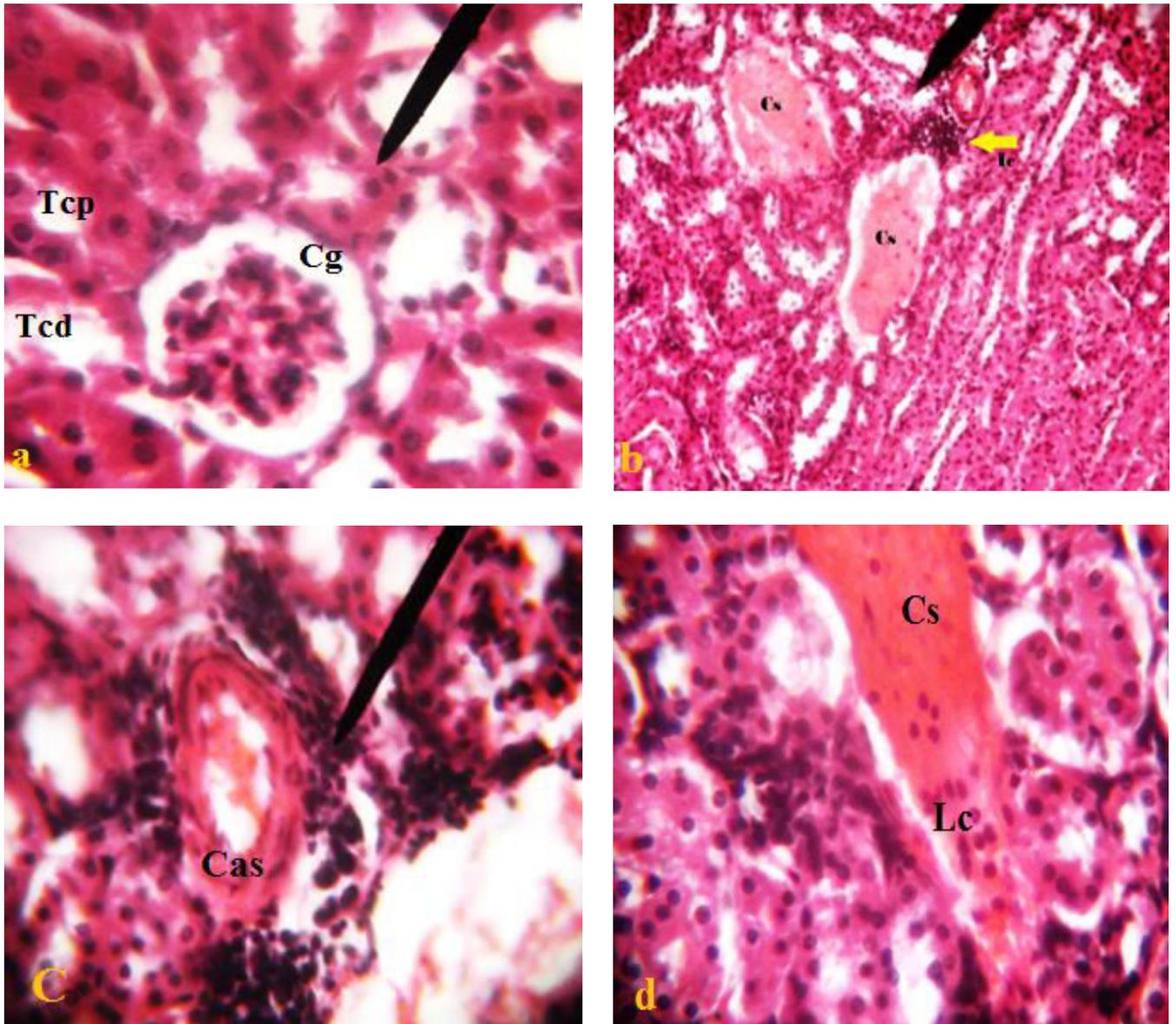
**Figure 12 :** Structure d'une partie de la médulla rénale chez les souris témoins.

Coloration: HE; Grossissements: x100(a); x400(b).

**III.1.3.2. Chez les souris traitées par le thiamethoxame à 0,2 mg/kg/J**

En comparaison avec ceux des témoins, la structure des reins des souris traitées à 0,2 mg/kg/j préserve son aspect général normal. Le cortex montre des glomérules sans changements de formes ou de structure (figure 13a). Cependant, des altérations structurales assez fréquentes sont observées au niveau du tissu interstitiel qui entoure les tubules. Nous avons décelé la présence des foyers hémorragiques fréquents, images d'une congestion sanguine, et des infiltrations cellulaires importante témoignant une diapédèse leucocytaire (figure 13b, c et d). Ainsi que l'épaississement de la paroi capillaire (figure 13c).

Au niveau de la médullaire, l'aspect général des tubules est normal par rapport à celui des témoins (figure 14b).



Tcp : Tube contourné proximal (Flèche) ; Tcd : Tube contourné distal ; Cg : Chambre glomérulaire ;  
 Cs : Cogestion sanguine ; Cas : Capillaire sanguin (épaississement de la paroi) ;  
 Flèche (c): Infiltration cellulaire ; Lc : Leucocytes au cours de diapédèse.

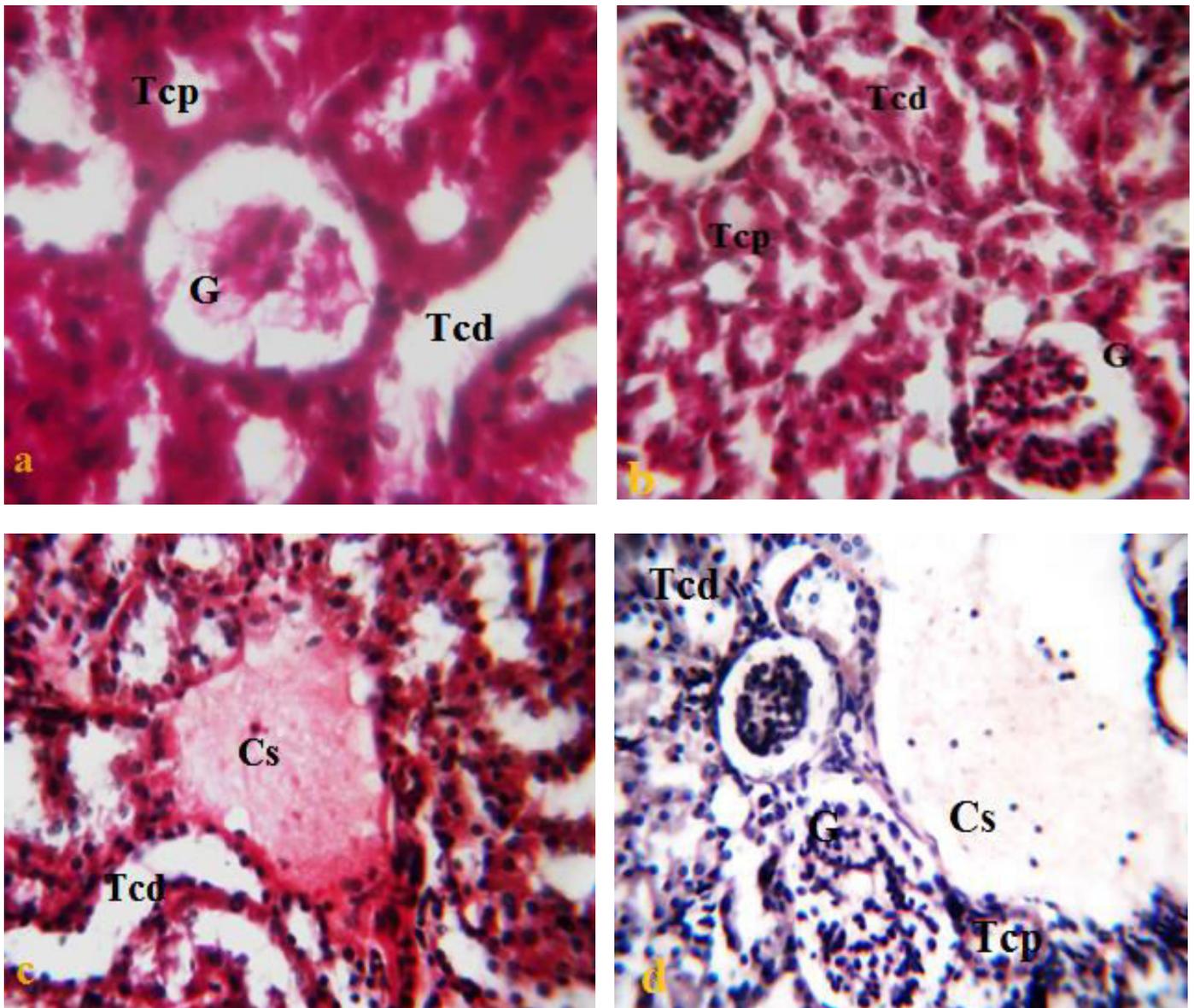
**Figure 13:** Structure du parenchyme rénal chez la souris traitées à 0,2 mg/kg/j.

Coloration: HE; Grossissements: x100(b); x400(a, c et d).

### **III.1.3.3 Chez les souris traitées par le thiaméthoxame à 0,4 mg/kg/j**

L'examen histologique des reins, provenant de souris traités par 0,4 mg/Kg/j de thiaméthoxame, a révélé des modifications structurales par rapport au témoin et traitées par la dose de 0,4 mg/kg/j. Au niveau de la corticale : nous avons observé une destruction du glomérule rénal (figure 14a) dans certaines régions. Alors que la plupart des glomérules ont un aspect normal (figure 14b). Les tubes contournés distaux ont subi une dilatation, ce qui a entraîné une altération structural plus ou moins apparente au niveau de l'architecture cortical. Ces aspects de lésions sont sporadiques (irréguliers). Nous avons remarqué plusieurs zones hémorragiques, congestion sanguine, associées à la présence des leucocytes en voie de diapédèse (figure 14c et d).

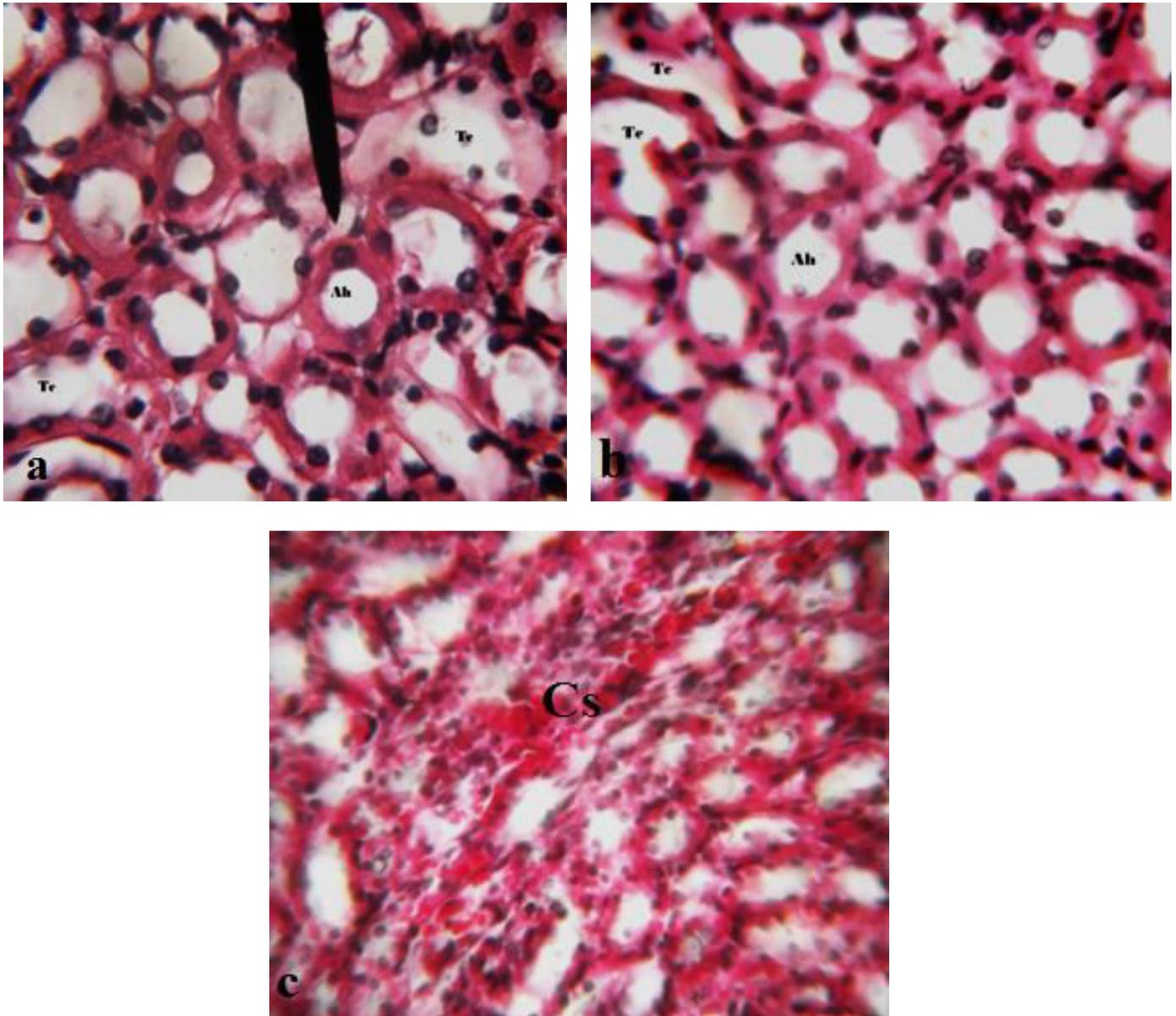
Au niveau de la médullaire, les tubules présente une congestion sanguine (figure 14 c).



Tcp : Tube contourné proximal dilaté ; Tcd : Tube contourné distal ; G : Glomérule ; Cs : Cogestion sanguine ;

**Figure 14:** Structure du parenchyme rénal chez la souris traitées à 0,4 mg/kg/j.

Coloration: HE; Grossissement: x400(a, b (zoom), c et d).



Tc : Tube collecteur ; Ah : Anse de Henlé ; flèche (b): capillaire ; Cs : Congestion sanguine.

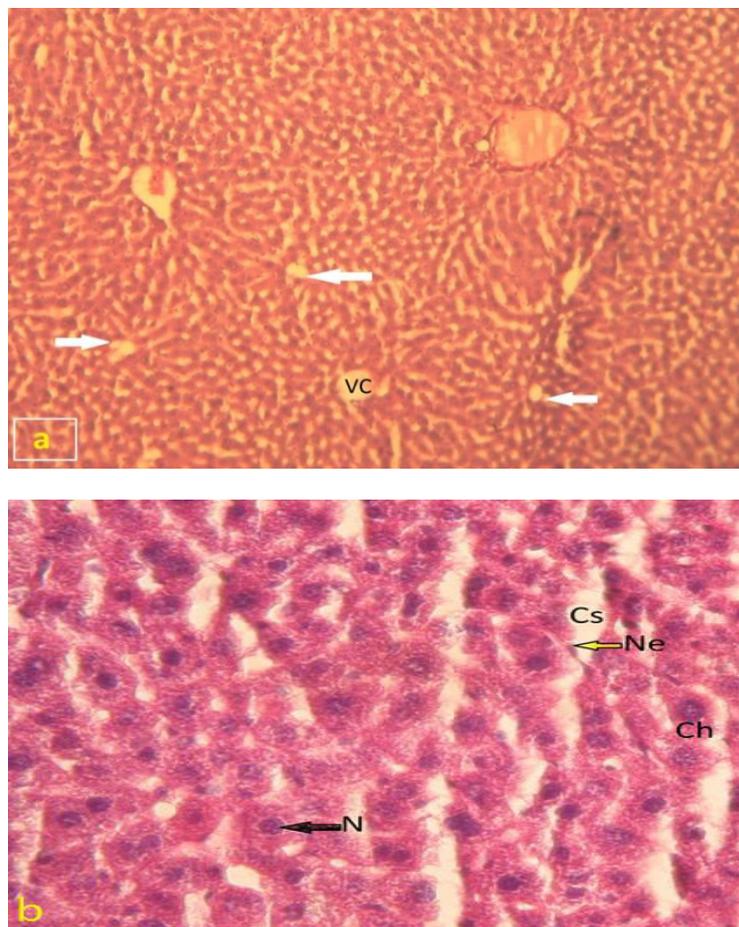
**Figure 15 :** Structure d'une partie de la médulla rénale chez les souris témoins (a) et traitées par 0,2mg/kg/j (b) et 0,4mg/kg/j (c) de thiamethoxame. Coloration: HE; Grossissements: x400(a, b (avec zoom) et c).

### III.1.4 Etude Histopathologique du parenchyme hépatique

#### III.1.4.1. Chez les souris témoins

Les coupes histologiques du foie des rats témoins montrent l'organisation histologique d'un foie normal, avec une architecture lobulaire marquée par la présence de travées hépatocytaires, disposées radialement autour d'une veine centrolobulaire (figure 15a). Ces travées sont séparées par des capillaires sinusoides.

Les hépatocytes présentent un cytoplasme dense et granuleux avec un ou deux noyaux arrondis et sombre avec une taille variable (figure 15 b).



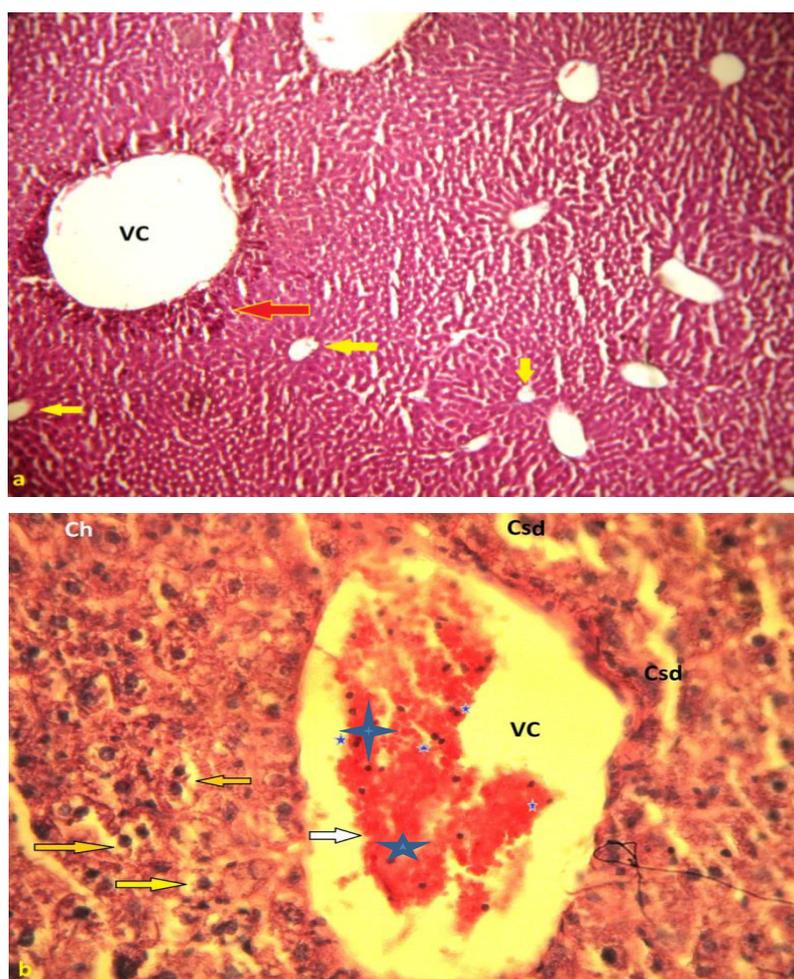
VC : Veine centrale ; Flèches (a) : Espaces portes ; Cs : Capillaire sinusoides ; Ne : Noyau endothélial ;  
Ch : Hépatocyte ; N : Noyau

**Figure 15:** Structure du parenchyme hépatique chez la souris témoin.

**Coloration: HE; Grossissements: x100(a); x400(b).**

### III.1.4.2. Chez les souris traitées par la dose 0,2 mg/kg/j de thiamethoxame

Avec la dose 0,2 mg/Kg/j de thiamethoxame, l'examen microscopique du parenchyme hépatique ne révèle pas des modifications structurales au niveau de l'architecture à savoir l'aspect général des lobules hépatiques (figure 16 a). Néanmoins, une congestion sanguine est installée au niveau de la veine centrolobulaire présentant des leucocytes (figure 16 b).

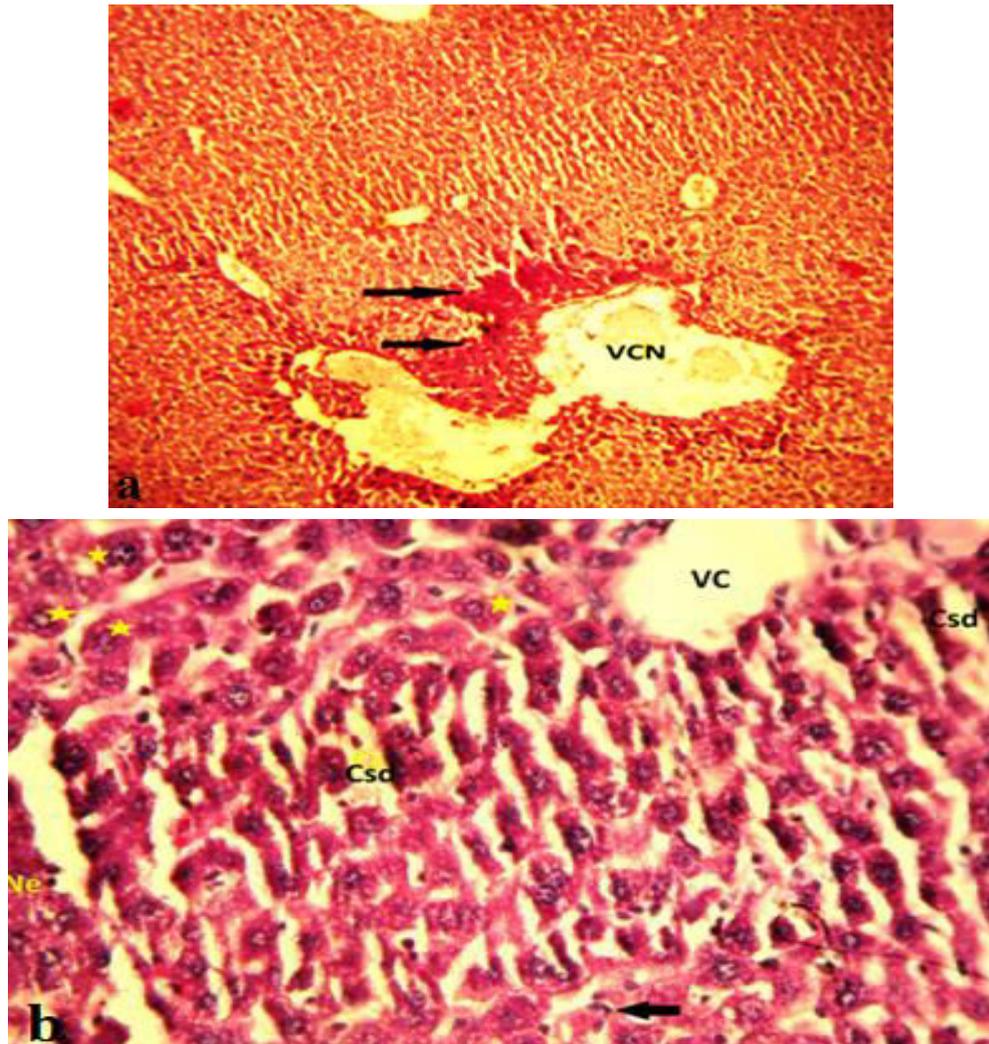


VC : Veine centrale ; Flèches : Espaces portes ; Cs : Capillaire sinusoïde ; Csd : Capillaire sinusoïde dilaté ; Ch : Hépatocyte ; flèches jaunes : hépatocytes hypertrophies ; flèches blanches : congestion sanguine ; Etoiles bleues : Leucocytes.

**Figure 16** : Structure du parenchyme hépatique chez les souris traitées avec une dose de 0,2mg/kg/j de thiamethoxame. Coloration: HE ; Grossissements: x100 (a); x400 (b).

### III.1.4.3. Chez les souris traitées par la dose 0,4 mg/kg/j de thiamethoxame

Lors de l'examen microscopique des coupes histologiques du foie des souris traitées avec la dose 0,4 mg/Kg/j de thiamethoxame, nous avons noté certaines altérations structurales au niveau du parenchyme hépatique qui touche la veine centrolobulaire et les capillaires sinusoides. La veine présente des zones de congestion sanguine alors que les capillaires sont dilatés (figure 17 a et b).



Flèches noires (a) : congestion sanguine ; VC : veine central ; Ne : Noyau endothélial ; Csd : Capillaire sinusoidale dilaté ; flèche noire (b) : cellules de kippffer ; Etoiles : Hépatocytes.

**Figure 17:** Structure du parenchyme hépatique chez les souris traitées avec 0,4mg/kg/j de thiamethoxame. Coloration: HE ; Grossissements: x100 (a); x400 (b).

## III.2.DISCUSSION

L'augmentation du risque de plusieurs pathologies a été mis en évidence en lien avec l'exposition aux pesticides et/ou selon les catégories d'usages (insecticides, herbicides, fongicides) ou encore avec l'exposition à certaines familles chimiques et/ou à des substances actives spécifiques (Gérin *et al.*, 2003). Les insecticides sont préoccupants car leurs mécanismes d'action, dirigés contre les insectes, peuvent également perturber le métabolisme humain. Ils peuvent entraîner des effets neurologiques graves suivis de séquelles voire la mort (Gérin *et al.*, 2003). Plusieurs études montrent l'impact des insecticides néonicotinoïdes sur la santé. L'une d'elle conduite sur des rats suggère que les néonicotinoïdes pourraient affecter défavorablement la santé humaine, spécialement le développement du cerveau ainsi que la fonction hépatique et rénale (Kimura-Kuroda *et al.*, 2012).

La présente expérimentation est axée sur un insecticide néonicotinoïde de nouvelle génération, à savoir le thiaméthoxame. A travers cette étude chez les rats mâles adultes, nous cherchons les effets de la toxicité par voie orale de deux doses de thiaméthoxame (0,2 et 0,4 mg/kg/j) sur la fonction rénale et hépatique (paramètres biochimiques et histopathologie).

Dans nos conditions expérimentales, aucun changement de comportement n'a été signalé chez tous les souris pendant l'expérimentation. Ce résultat est en accord avec la synthèse d'études toxicologiques rapportées par la FAO/OMS dans le rapport de 2010.

En effet, aucun signe clinique de toxicité n'a été observé chez des souris mâles traitées par voie orale au thiaméthoxame à raison de 0,2 et 0,4 mg/kg/j durant toute la période de traitement. Par ce qu'aucune souris n'est morte dans tous les lots, à l'exception d'une seule souris qui a été morte à cause d'une mauvaise manipulation du gavage. D'après les résultats des études résumées dans le rapport FAO/OMS (2010), aucune mortalité n'a survécu chez les rats mâles traités pendant 90 jours avec 8 ; 81,7 et 198,6 mg/kg/j de thiaméthoxame. Tandis que chez les rats femelles traités avec 84,9 mg/kg/j de thiaméthoxame pendant 90 jours, la mort d'une seule rate a été signalée au 57<sup>ème</sup> jour de traitement.

Le suivi de la variation du poids corporel des animaux au cours du traitement a montré pour les souris traitées au thiaméthoxame (les deux doses) une régression du poids qui reste non significative au bout de deux semaines comparativement aux témoins, indiquant que le traitement au thiaméthoxame favorise la perte de poids. Des résultats similaires sont rapportés chez les rats mâles traités avec 84,9 ; 168 et 329 mg/kg/j de thiaméthoxame pendant 90 jours,

qui montrent une réduction significative du poids corporels des rats (FAO/OMS, 2010). Les chercheurs ont considéré cette régression de poids, qui est due à la faible consommation de l'alimentation, comme signe de toxicité.

L'exploration de la fonction rénale et hépatique a été menée par le dosage dans le sang du taux de l'urée, créatinine, cholestérol et les triglycérides suivi de l'analyse des coupes histologiques du parenchyme rénal et hépatique. Les résultats des analyses sanguines de l'urée et de la créatinine, chez les souris traités à une dose (0,2 et 0,4 mg/kg /j) montrent une légère diminution par rapport aux témoins. Cette régression reste statistiquement non significative, alors qu'une légère augmentation du taux du cholestérol est observée. Alors qu'une très légère variation du taux des triglycérides qu'on peut qualifier de stable est notée avec les deux doses. Ces deux dernières variations sont statistiquement non significatives. Ces résultats sont en accord avec ceux de la créatinémie et de l'urée trouvés chez les rats males (Derriche, 2012).

L'analyse des coupes histopatologiques du parenchyme rénal montre une structure plus ou moins altérée en fonction de la dose. En effet, la dose 0,2 mg/kg/j de thiamethoxame a induit quelques lésions au niveau de la corticale se manifestant par la présence de quelques foyers hémorragiques et des infiltrats cellulaires autour des vaisseaux sanguins et la diapédèse leucocytaire. Ces lésions deviennent nettes avec la dose 0,4mg/kg/j ou nous observons certains glomérules en dégénérescence. Au niveau de la médullaire, l'atteinte est limitée à des régions autours de l'anse de Henlé, présentant un aspect hémorragique avec la dose 0,4mg/kg/j. Cet aspect est du probablement à la destruction des petits capillaires qui entourent l'anse. Les altérations observées suite au traitement par le thiamethoxame constituent des signes de néphrotoxicité. Des résultats similaires ont été trouvés chez les rats males traités par thiamethoxame à raison de 26,05 mg/kg/j (Derriche, 2012).

Au niveau du parenchyme hépatique, l'analyse des coupes histopathologiques révèle la présence de nombreux foyers hémorragiques qui envahissent la veine centrolobulaire et la dilatation des capillaires sinusoides. Les atteintes hépatiques suscitées deviennent de plus en plus accentuées en augmentant la dose. Des résultats similaires ont été enregistré chez les souris mâles traités avec la dose 0,8 mg/kg/j de thiamethoxame pendant 15 et 30 jours (Sahar *et al.*, 2012).

## CONCLUSION ET PERSPECTIVES

L'étude des effets de l'ingestion de l'insecticide de thiamethoxame durant 15 jours du traitement menée sur les souris males adultes montre clairement qu'il entraîne des modifications morpho fonctionnelles des reins et de foie et ceci même à faible dose ( 0,2 et 0,4 mg/kg/j ) de thiamethoxame . En effet, nous avons observé :

### **-Au niveau des reins :**

- destruction des glomérules a la dose et des structures tubulaires de 0,4 mg/kg/j.
- une léger abaissement du taux de l'urémie et de la créatinémie (indicateurs de la fonction rénale.
- présence des foyers hémorragiques fréquents.
- présence des infiltrations cellulaires importante témoignant une diapédèse leucocytaire.

### **-Au niveau du foie :**

- une légère diminution du taux de cholestérol et des triglycérides.
- présence des foyers hémorragique au niveau du parenchyme hépatique.
- perte de l'organisation structurel des capillaire sinusoïdales a la dose de 0,4 mg/kg/j.
- présence des infiltrations des cellules inflammatoires cellules de kupffer .

Dans le but d'approfondir nos recherches, il serait constructif d'étudier les aspects cellulaire et moléculaire de l'inflammation induite par cet insecticide et d'explorer sa toxicité à long terme (>30jour) avec un effectif plus important.

Il serait judicieux d'aviser les autorités et les agriculteurs sur les effets toxiques de cet insecticide sur l'environnement et sur la santé humaine et animale. Cela afin de mettre en œuvre une stratégie de restriction et de contrôle de son utilisation et d'encourager l'utilisation de bio-insectides.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

**AL-SAYDA H. 2007-** Transfert d'un insecticide systémique, l'imidaclopride chez la tomate: implication du transport phloémien. *Thèse de Doctorat. Instit National Polytechnique. Toulouse* Pp.174

**Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire, 2007.** Rapport d'évaluation du thiaméthoxame - ERC2007-01. Santé Canada, CANADA. 105 p.

**A.R. Dirwal M.J. Alwan A.B. Falih. 2014.** Toxopathological and immunological effects of thiamethoxame in white mice.vol -13 no.-1 pp 15-24.

**Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA). 2011.** Rapport d'évaluation Veridian 0.33 G et Veridian 25 WG contenant du thiamethoxame - ERC2011-05. Santé Canada, CANADA.

**Arbabafti .R , A. Sheikharjan, A. Hosseini Gharalari, R. Damghani, M. R. Tajbakhsh, and K. M. Arab Jafari.2014.** Drenching Efficacy of Imidacloprid and Thiamethoxam against Dubas Bug ,*Ommatissuslybicus*(Hem:Tropiduchidae). *Egypt. Acad. J. Biolog.Sci.,6(1):43–52.*

**Briswalter C. 2002 a.** Absorption ,distribution and excretion of [oxadiazin-4-C<sup>14</sup>] CGA 293343 in mouse and rat after oral administration. *Animal Metabolism, Syngenta Crop Protection AG, Basel, Switzerland .Basel N° 027 AM 15.October 1,2002.Unpublished.*

**Briswalter C.2003 b.** Blood kinetics of CGA 293343 and its metabolites in male rats and mice after oral administration of [oxadiazin-4-C<sup>14</sup>] CGA 293343.*Health Assessment/Animal Metabolism,Syngenta crop protection AG,Basel,Switzerland.Basel N°.027AM14.August 27,2003.Unpublished.*

**Brown L.A., Ihara M., Buckingham S.D., Matsuda K., Sattelle D.B.2006.** Neonicotinoid insecticides display partial and super agonist actions on native insect nicotinic acetylcholine receptors. *Journal of Neurochemistry.* 99: 608-15.

**Bingham G., Gunning R.V., Delogu G., Borzatta V., Field L.M., Moores G.D. 2008.** Temporal synergism can enhance carbamate and neonicotinoid insecticidal activity against resistant crop pests. *Pest Management Science.* 64: 81-85.

**Blanchard A., Poussou R. et Houillier P. 2008.** Exploration des fonctions tubulaires rénales. *Néphrologie & Thérapeutique.* 5 : 68-83.

**Barbee GC, Stout MJ.2009.**Comparative acute toxicity of neonicotinoid and pyrethroid insecticides to non-target crayfish (*Procambarusclarkii*) associated with rice-crayfish crop rotations. *Pest ManagSci* 65:1250–1256.

**Bourbia-Ait Haml et Smina.2012.** Évaluation de la toxicité de mélanges de pesticides sur un bioindicateur de la pollution des sols *Helix aspersa*.Thèse de doctorat LMD en biologie, Algérie P 52.

**Combaz F. 2011.** De l'insuffisance rénale chronique à la dialyse. Rôle du pharmacien d'officine dans l'accompagnement du patient dialysé. Thèse de doctorat en pharmacie, Université Joseph Fourier. 158p.

**European Commission, 2006.** Review report for the active substance thiamethoxam, finalised in the Standing Committee on the Food Chain and Animal Health at its meeting on 14 July 2006 in view of the inclusion of thiamethoxam in Annex I of Directive 91/414/EEC. SANCO/10390/2002 – rev. final, 14 July 2006.

**Elbert A., Haas M., Springer B., Thielert W. et Nauen R .2008.** Appleid aspects of neonicotinoid uses in crop protection .*Pest Management Science*.64:1099-1105.

**Frejaville J.P. et Bourdon R. (1979).** Toxicologie clinique et analytique. *Flammarion Médecine Sciences, 2ème édition*. 437p.

**Frank C.L.U. 1992.** Toxicologie, données générales, procédures d'évaluation, organes cibles et évaluation du risque. Paris. 73-202.

**FAO/OMS. (2010).** Pesticide residues in food, part II: Toxicological evaluations. Rome, Italy, 21–30 September 2010.

**Fillatre Y. 2011.** Produits phytosanitaires : Développement d'une méthode d'analyse multi- résidus dans les huiles essentielles par couplage de la chromatographie liquide avec la spectrométrie de masse en mode tandem. Thèse de doctorat, Université Angers, France.

**Green T.2002 a.** Thiamethoxam comparative metabolism in mice and rats in vivo and in mouse, rat and human liver fractions in vitro. Central Toxicology Laboratory, Alderley Park ,Macclesfield ,Cheshire, Uk.CTL N° 024607.November 21,2002.Unpublished.

**Gérin M., Gosselin P., Cordier S. et al.2003.** Environnement et santé publique, fondements et pratiques. *Éditions Tec & Doc, Edisem*. 1023p.

**Guyton A.C. (1995).** Textbook of Physiology. *W.B. Saunders Company. 13rd edition*, London. 230p

**Jeschke P, Nauen R, SchindlerM, Elbert A .2011.** Overview of the status and global strategy for neonicotinoids. *J Agric Food Chem* 59:2897–2908.

**Jeschke P., Nauen R., Schindler M. et Elbert A. 2011.** Overview of the Status and Global strategy for Neonicotinoids. *Journal and Agricultural and food chemistry*, 59(7), 2897-2908.

**Kayser H., Lee C., Decock A., Baur M., Haettenschwiler J. et Maienfisch P. 2004.** Comparative analysis of neonicotinoid binding to insect membranes: I. A structure-activity study of the mode of (3H) imidacloprid displacement in *Myzus persicae* and *Aphis craccivora*. *Pest Management science*. 60: 945-958.

**Kimura-Kuroda J., Komuta Y., Kuroda Y., Hayashi M. et Kawano H. 2012.** Nicotine-Like Effects of the Neonicotinoid Insecticides Acetamiprid and Imidacloprid on Cerebellar Neurons from Neonatal Rats. *P. Los*. 7(2): 32432

**Klein J. 2009.** Le récepteur B1 des kinines dans la fibrose rénale : des mécanismes au potentiel thérapeutique. Thèse de doctorat, Université de Toulouse. 146p.

**Lüllmann H., Mohr K. et Ziegler A. 1998.** Atlas de poche de pharmacologie. *Médecine-Sciences: Flammarion, 2ème édition*. Paris. 32-42.

**Maienfisch P; L. Gsell and Rindlisbacher A. 1999.** Synthesis and insecticidal activity of CGA 293343 a novel, broad spectrum insecticide. *Pestic Sci.*, 55: 351 – 355.

**Menandro N.A. 2008.** Insecticidal activity of thiamethoxam against the bamboo powder post beetle *Dinoderus minutus* Fabr. (Coleoptera: Bostrichidae). *Journal of Pestides Sciences*. 81: 109-113.

**Mohamed Alburaki et Nicolas Derome, 2014.** Outil de biosurveillance de la prévalence des infections virales dans les colonies d'abeilles domestiques (*Apis mellifera*) dans un contexte agroenvironnemental, Rapport final, Programme canadien d'adaptation agricole. canada, 44p.

**Magali C., Deleuze S. et Callard P. 2008.** Lésions élémentaires des glomérules chez l'adulte. *Néphrologie & Thérapeutique*. 4 : 617-627.

**Marchall W.J. et Bangert S.K. 2004.** Biochimie médicale: physiopathologie et diagnostic. *5ème édition Française Elsevier*. France. 59-87.

**Pellet M.V. 1977.** Le milieu intérieur : le rein. Physiologie humaine. 2ème partie. *Edition Villeurbanne*. 45-60.

**Polycopié national Elsevier Masson de Pathologie Générale. 2007.** 1° édition

**Regnault-Roger C. 2005.** Enjeux phytosanitaires pour l'agriculture et l'environnement Londres-paris-New York : TEC et DOC. 1013 p.

**Rajender K. et Faust T. 2006.** Liver Disease. *SLACK Incorporated*. USA. 321-332

**Roberts T. and Hutson D. 1999.**Metabolic pathways of agrochemicals. Part two: Insecticides and fungicides». The Royal Society of Chemistry, Cambridge; pp. 111-120.

**Sánchez-Bayo F., Goka K.2006.** Influence of light in acute toxicity bioassays of imidacloprid and zinc pyrethrin to zooplankton crustaceans. *Aquatic Toxicology*. 78: 262-71.

**Shehata EM Shalaby, Abdel Razik H Farrag and Gamila SM El-Saed,2010.** Toxicological Potential Of Thiamethoxam Insecticide On Albino Rats And Its Residues In Some Organs. *JASMR*, 5(2): 165-172

**Sahar A.H. Al-Sharqi, Mohamad J. Alwan Adnan W. Al-Bideri .2012.** Histological changes induced by the action of actara 25 wg insecticides in mice. *I.J.A.B.R.*, VOL. 2(4) : 760-765.

**Tomisawa M.et Casida J.E.2003.**selective toxicity of neonicotinoids attributable to specificity of insect and mammalian nicotinic receptors. *Annual Review of Entomology*.48:339-364.

**Tomizawa M., Zhang N., Durkin K.A., Olmstead M.M., Casida J.E. 2003.** The neonicotinoid electronegativepharmacophore plays the crucial role in the high affinity and selectivity for the *Drosophila* nicotinic receptor: an anomaly for the nicotinoid cation- $\pi$  interaction model. *Biochemistry*. 42: 78196-7827.

**Tomizawa M.,Casida J.E., 2005.** Neonicotinoid insecticide toxicology: mechanisms of selective action. *Annual Review of Pharmacological Toxicology*. 45: 247-268.

**Trevor Green, Alison Toghill, and Robert Lee .2005.** Thiamethoxam Induced Mouse Liver Tumors Their Relevance to Humans. *J. Of Toxicol Sciences* vol -86 no.-1 pp 48-55.

**Vander A., Sherman I.L. et Luciano D.1989.** Physiologie humaine. *Mc. Graw Hill*, 2<sup>ème</sup> édition, Québec – Canada. 801p

## ANNEXE 1

**TableauII : Composition des bouchons alimentaires**

Composition des bouchons alimentaires	
Protéines (%)	20
Matières grasses brutes (%)	4
Cendre brutes	6,5
Cellulose brute (%)	5,5
Calcium (%)	1,1
Phosphore (%)	0,8
Vitamine A (UI/kg)	22000
Vitamine D3 (UI/kg)	2200
Vitamine E (mg/kg)	100
Sulfate de cuivre penta hydraté/cuivre (mg/kg)	8

### **1. Matériel et réactifs**

Les cages à souris

Seringues et aiguilles de gavage

L'insecticide : Thiamethoxame

La trousse à dissection

Tube EDTA

Liquide de fixation <<Bouin aqueux>>

Les cassettes en plastique

Les moules en métal 'port-cassette'

Les lames porte-objet et lamelles

Les porte-lames

Graveur

Boite de coloration

Alcool (100°, 96°, 70° et 50°)

Xylène

La Gélatine à 4%

Liquide de montage (Eukitt)

Coloration topographiques

Autres produits : acide acétique, acide sulfurique, acide phosphomolybdique, acide phosphotungstique.

## 2. Appareillage

Balance électronique

Balance de précision

Centrifugeuse

Micro pipette de 1000 µl, 100 µl et 10 µl

Etuve à 37°

Spectrophotomètre

Distributeur de paraffine de type <<Leica>>

Platine refroidissante de type <<Leica>>

Microtome de type <<Leica>>

Bain marie de type <<Firlabo>>

Microscope photonique de type <<Leica>>

Batterie de coloration



**Balance électronique**



**Cage d'expérimentation**



**Souris**



**Dissection et prélèvement des organes**



**Trousse de dissection**



**Aiguille de gavage**



**Tubes EDTA**



**Tubes héparinés**



**Cassettes en plastique**



**Moules métalliques**



**Bains (xylène – Alcool – colorants)**



**Portes lames**



**Balance de précision**



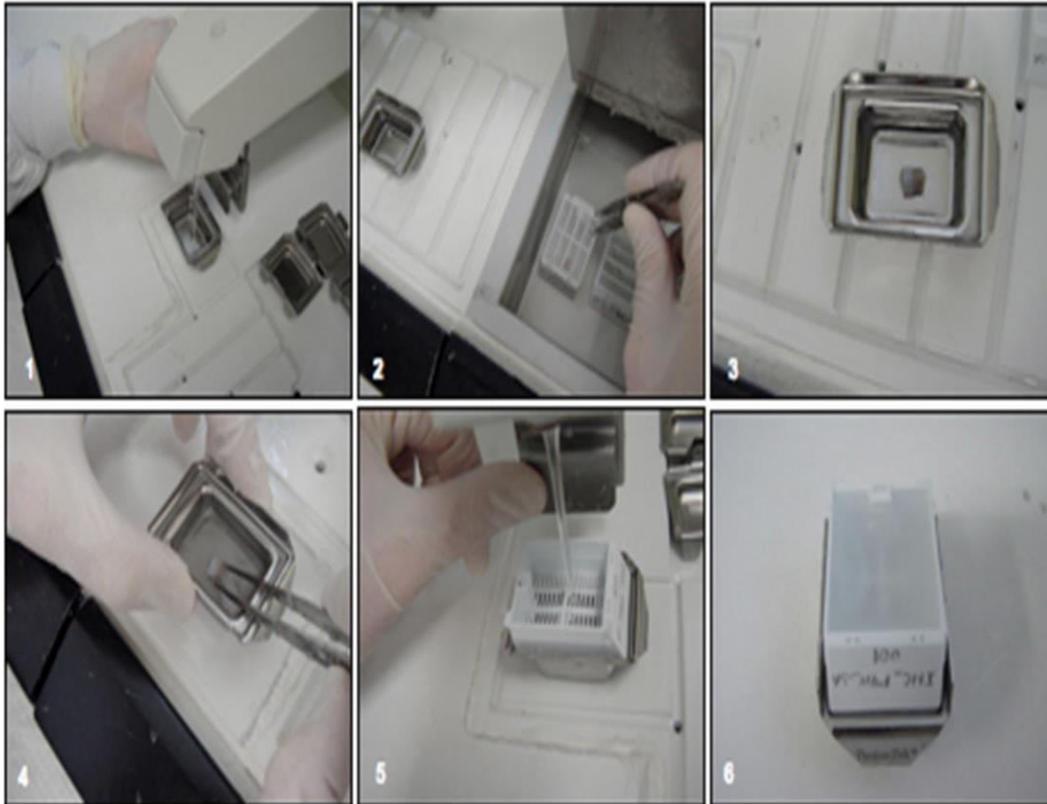
**Balance électronique**



**Centrifugeuse**



**Distributeur de paraffine «Leica»**



**Confection des blocs de paraffine**



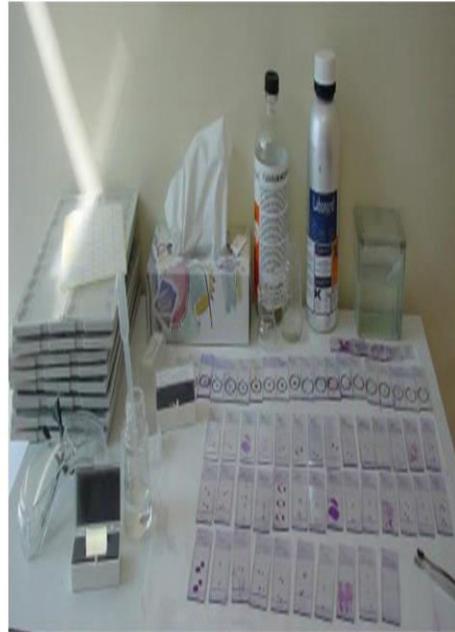
**Platine refroidissante «Leica»**



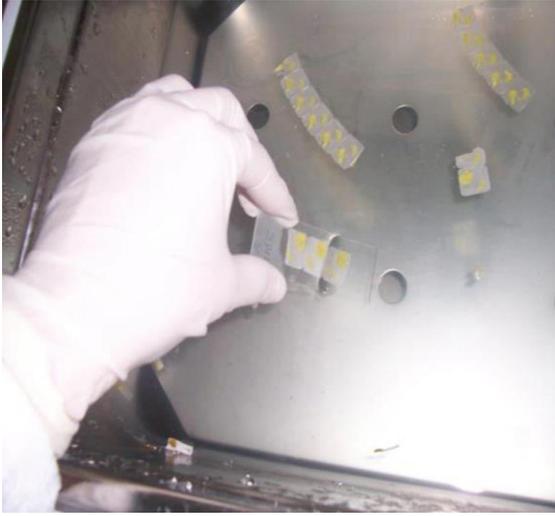
**Microtome «Leica» Confection des rubans**



**Batterie de coloration  
l'Eukitt**



**Montage des coupes colorées**



Rubans collés sur des lames gélatinées  
37°C



Séchage dans l'étuve à



Microscope photonique « Leica »

## ANNEXE 2

### 3. Fiches techniques

#### 3.1. Fiche technique N°1 : Fixation

Formol 10% ..... 1000 ml

#### 3.2. Fiche technique N°2 : Collage des rubans

Gélatine (MARTOJA , 1968)

Gélatine en poudre.....4g Eau  
distillée.....100 ml

#### 3.3. Fiche technique N°3 : Coloration

v **Coloration à l'hématoxyline-eosine** : cette méthode est réalisée selon les étapes suivantes :

- Un bain d'hématoxyline pendant trois minutes.
- Rinçage à l'eau courante.
- Un bain d'éosine pendant 30 secondes.
- Rinçage à l'eau courante.
- Différencier successivement dans les alcools jusqu'à l'alcool absolu.
- Passer dans deux bains de xylènes.

### 3. Calcul statistique:

Si nous disposons d'un échantillon de n sujets sur la quelles des mesures d'une même variable X ont été réalisées, nous pouvons calculer :

#### 3.1. La moyenne arithmétique m :

$$m = \frac{\sum xi}{n}$$

**m**: la moyenne arithmétique

**n** : L'effectif

**x**: Caractère quantitatif

#### 3.2.Ecart type

$$\delta = v^{1/2}$$

### 3.3. Variance

$$v = \frac{\sum (x_i - m)^2}{n}$$

**v** : La Variance

**n**: l'effectif

**m**: la moyenne arithmétique

### 3.4. Teste de d'homogénéité de deux échantillons

- **n < 30 : Loi de student**

Hypothèse nulle ( $H_0$ ) : les deux échantillons sont semblables; le traitement n'a pas d'effet.

On va calculer "la variance commune estimée:

$$S = \sqrt{\left(\frac{n_1\delta_1 + n_2\delta_2}{n_1 + n_2 - 2}\right)}$$

En suite écart réduit:

$$t = \frac{|m_1 - m_2|}{S \sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}}}$$

**t** : l'écart réduit.

**m<sub>1</sub>** : la moyenne arithmétique de l'échantillon 1.

**m<sub>2</sub>** : la moyenne arithmétique de l'échantillon 2.

**S**: la variance commune estimée.

**δ**: variance.

**n<sub>1</sub>** : nombre de l'échantillon 1.

**n<sub>2</sub>** : nombre de l'échantillon 2.

On compare ce t calculé avec la valeur de t % ( ddl = n1+n2-2) théorique tirée de la table de student.

- Si  $T_c < T_t$  : L'hypothèse nulle est retenue; la différence n'est pas significative, le traitement n'a pas d'effet
- Si  $T_c > T_t$  : L'hypothèse nulle est rejetée; la différence est significative donc le traitement a un effet.

### **ANNEXE 3**

**Tableau III : valeurs moyennes de poids corporels et des souris témoins et traitées par 0,2 et 0,4 (mg/kg/J).**

<b>Souris</b>	<b>Poids corporels au début de l'exp (g)</b>	<b>Poids corporels à la fin de l'exp (g)</b>
<b>Témoins</b>	<b>31,87 ± 1,8</b>	<b>32,5 ± 2,44</b>
<b>Traitées (0,2mg/kg/J)</b>	<b>31 ± 1,82</b>	<b>30,3 ± 1,76</b>
<b>Traitées (0,4mg/kg/J)</b>	<b>29,8 ± 2,09</b>	<b>28,9 ± 2,82</b>

**PC:** Poids corporel,

**exp:** experimentation

**Tableau IV: valeurs moyennes du taux de l'urée et de la créatinine chez les souris témoins et traitées par 0,2 et 0,4 (mg/kg/J).**

<b>Souris</b>	<b>Urée (g/l)</b>	<b>Créatinine (mg/l)</b>
<b>Témoins</b>	<b>0,48 ± 0,05</b>	<b>3,57 ± 0,53</b>
<b>Traitées (0,2mg/kg/J)</b>	<b>0,41 ± 0,12</b>	<b>3,62 ± 0,91</b>
<b>Traitées (0,4mg/kg/J)</b>	<b>0,37 ± 0,14</b>	<b>3 ± 1,41</b>

**Tableau V:** valeurs moyennes du taux de l'urée et de la créatinine chez les souris témoins et traitées par 0,2 et 0,4 (mg/kg/J).

Souris	Cholestérol (g/l)	Triglycérides (g/l)
Témoins	1,37 ± 0,20	1,78 ± 0,58
Traitées (0,2mg/kg/J)	1,22 ± 0,13	1,66 ± 0,79
Traitées (0,4mg/kg/J)	1,71 ± 0,29	1,77 ± 1,22

**Tableau VI:** Les valeurs de l'urée et de la créatinine chez souris males adultes témoins.

Souris témoins	Urée (g/l)	Créatinine (mg/l)
1	0,46	3
2	0,39	3
3	0,53	3
4	0,53	4
5	0,44	4
6	0,53	4
7	0,48	4
moyenne	0,48	3,5714286
Ecart type	0,0541603	0,5345225

**Tableau VII** : Les valeurs de l'urée et de la créatinine chez souris males traitées par la dose de 0,2 (mg/kg/J).

Souris (0,2 mg/kg/J)	Urée (g/l)	Créatinine (mg/l)
1	0,33	5
2	0,31	4
3	0,71	4
4	0,43	4
5	0,4	3
6	0,32	3
7	0,4	2
8	0,42	4
moyenne	0,415	3,625
Ecart type	0,128174	0,916125381

**Tableau VIII** : Les valeurs de l'urée et de la créatinine chez souris traitées par la dose de 0,4 (mg/kg/J)

souris 0,4(mg/kg/J)	urée (g/l)	créatinine (mg/l)
1	0,46	6
2	0,4	4
3	0,2	2
4	0,2	3
5	0,34	2
6	0,45	3
7	0,3	2
8	0,62	2
moyenne	0,37125	3
Ecart type	0,1421707	1,4142136

**TableauIX:** valeurs moyennes du taux du cholestérol et des triglycérides chez les souris témoins.

Souris Témoins	cholestérol	triglycérides
1	1,15	1,52
2	1,5	2,12
3	1,27	0,85
4	1,26	1,24
5	1,23	2,22
6	1,45	2,45
7	1,75	2,08
moyenne	1,37285714	1,78285714
Ecart type	0,20726105	0,58767095

**TableauX:** valeurs moyennes du taux du cholestérol et des triglycérides chez les souris traitées par la dose de 0,2 mg/kg/j.

Souris traitées par 0,2 mg/kg/j	cholestérol	triglycéride
1	1,17	1,24
3	1,34	1,2
4	1,03	1,02
5	1,25	2,86
6	1,14	1,16
7	1,39	2,5
moyenne	1,22	1,66333333
Ecart type	0,13356646	0,79914121

**TableauXI:** valeurs moyennes du taux du cholestérol et des triglycérides chez les souris traitées par la dose de 0,4 mg/kg/j.

Souris traitées par 0,4mg/kg/j	cholestérol	triglycéride
1	1,81	1,31
2	2,02	3,55
3	1,32	0,77
4	1,7	1,47
moyenne	1,7125	1,775
Ecart type	0,29341381	1,22064191

**Tableau XII : poids corporels des souris males témoins.**

<b>Souris</b>	<b>Poids corporels au début de l'exp (g)</b>	<b>Poids corporels à la fin de l'exp (g)</b>
<b>1</b>	<b>30</b>	<b>29</b>
<b>2</b>	<b>29</b>	<b>31</b>
<b>3</b>	<b>31</b>	<b>30</b>
<b>4</b>	<b>34</b>	<b>33</b>
<b>5</b>	<b>32</b>	<b>35</b>
<b>6</b>	<b>32</b>	<b>32</b>
<b>7</b>	<b>34</b>	<b>36</b>
<b>8</b>	<b>33</b>	<b>34</b>
<b>Moyenne</b>	<b>31,875</b>	<b>32,5</b>
<b>Ecart type</b>	<b>1,8077215</b>	<b>2,44948974</b>

**Tableau XIII: poids corporels des souris males adultes traitées par 0,2 mg/kg/J/pc de thiamethoxame.**

<b>Souris</b>	<b>Poids corporels au début de l'exp</b>	<b>Poids corporels à la fin de l'exp</b>
<b>1</b>	<b>28</b>	<b>27</b>
<b>2</b>	<b>33</b>	<b>31</b>
<b>3</b>	<b>29</b>	<b>28</b>
<b>4</b>	<b>31</b>	<b>30</b>
<b>5</b>	<b>33</b>	<b>30</b>
<b>6</b>	<b>33</b>	<b>33</b>
<b>7</b>	<b>32</b>	<b>31</b>
<b>8</b>	<b>31</b>	<b>32</b>
<b>9</b>	<b>31</b>	<b>31</b>
<b>10</b>	<b>29</b>	<b>30</b>
<b>Moyenne</b>	<b>31</b>	<b>30,3</b>
<b>Ecart type</b>	<b>1,82574186</b>	<b>1,7669811</b>

**Tableau XIV:** Poids corporels des souris males traitées par 0,4 mg/kg/j/pc de thiamethoxame.

Souris	Poids corporels au début de l'exp (g)	Poids corporels à la fin de l'exp (g)
1	33	32
2	29	29
3	29	28
4	28	27
5	29	29
6	30	29
7	28	29
8	28	25
9	34	33
10	30	28
Moyenne	29,8	28,9
Ecart type	2,0976177	2,28278582

**Tableau XV:** Comparaison entre les poids corporels de souris témoins et traitées leurs signification statistiques :

Paramètres	Calculs	Poids corporel au début de l'exp (g).	Poids corporel à la fin de l'exp (g).
Souris témoins	Moy ± écart-type	31,8 ± 1,8	32,5 ± 2,44
	Ecart réduit(t)	T : 0,55	
	% de risque(p)	ddl : 14      p : 2,14	
Signification	La différence	Non significative	
Souris traités (0,2mg/kg/J)	Moy ± écart-type	31 ± 1,82	30,3 ± 1,76
	Ecart réduit(t)	T : 0,83	
	% de risque(p)	ddl : 18      p : 2,10	
Signification	La différence	Non significative	
Souris traités (0,4mg/kg/J)	Moy ± écart-type	29,8 ± 2,09	28,9 ± 2,82
	Ecart réduit(t)	T : 0,77	
	% de risque(p)	ddl : 18      p : 2,10	
Signification	La différence	Non significative	

**Tableau XVI: Comparaison entre les paramètres biochimiques (Urée et créatinine) témoins et traitées par 0,2 et 0,4 mg/kg/J et leurs significations statistiques. :**

Paramètres	Calculs	Souris témoins	Souris traitées (0,2 mg/kg/J)
Urée (g/l)	Moy± écart-type	0,48 ± 0,05	0,41 ± 0,12
	Ecart réduit(t)	T : 0,43	
	% de risque(p)	ddl : 13	p : 2,16
Signification	La différence	Non significative	
Créatinine (mg/l)	Moy± écart-type	3,57 ± 0,53	3,62 ± 0,91
	Ecart réduit(t)	T : 0,11	
	% de risque(p)	ddl :13 p :2,16	
Signification	La différence	Non significative	
Paramètres	Calculs	Souris témoins	Souris traitées (0,4 mg/kg/J)
Urée (g/l)	Moy ± écart-type	0,48 ± 0,05	0,37 ± 0,14
	Ecart réduit(t)	T : 1,93	
	% de risque(p)	ddl : 13	p :2,16
Signification	La différence	Non significative	
Créatinine (mg/l)	Moy± écart-type	3,57 ± 0,53	3 ± 1,41
	Ecart réduit(t)	T : 0,94	
	% de risque(p)	ddl : 13 p :2,16	
Signification	La différence	Non significative	

**Tableau XVII: Comparaison entre les paramètres biochimiques (Cholestérol et Triglycérides) témoins et traités par 0,2 et 0,4 mg/kg/J et leurs significations statistiques. :**

Paramètres	Calculs	Souris témoins	Souris traitées (0,2 mg/kg/J)
Cholestérol (g/l)	Moy± écart-type	1,37 ± 0,2	1,22 ± 0,13
	Ecart réduit(t)	T : 0,16	
	% de risque(p)	ddl :12 p : 2 ,17	
Signification	La différence	Non significative	
Triglycérides (g/l)	Moy± écart-type	1,78 ± 0,58	1,66 ± 0,79
	Ecart réduit(t)	T : 0,3	
	% de risque(p)	ddl :12 p : 2 ,17	
Signification	La différence	Non significative	
Paramètres	Calculs	Souris témoins	Souris traitées (0,4 mg/kg/J)
Cholestérol (g/l)	Moy ± écart-type	1,37 ± 0,2	1,71 ± 0,29
	Ecart réduit(t)	T :2,08	
	% de risque(p)	ddl :9 p : 2,26	
Signification	La différence	Non significative	
Triglycérides (g/l)	Moy± écart-type	1,78 ± 0,58	1,77 ± 1,22
	Ecart réduit(t)	T : 0,01	
	% de risque(p)	ddl :9 p : 2,26	
Signification	La différence	Non significative	

**Table de Student :**

ddl	$\alpha\%$	20%	10%	5%	2%	1%
1		3,087	6,314	12,706	30,821	63,657
2		1,886	2,920	4,303	6,905	9,925
3		1,628	2,353	3,182	4,541	5,841
4		1,533	2,132	2,776	3,747	4,604
5		1,476	2,015	2,571	3,385	4,032
6		1,440	1,943	2,447	3,148	3,707
7		1,415	1,895	2,365	2,998	3,499
8		1,397	1,860	2,306	2,896	3,355
9		1,383	1,833	2,262	2,821	3,250
10		1,372	1,812	2,228	2,764	3,169
11		1,363	1,796	2,201	2,718	3,106
12		1,356	1,782	2,179	2,681	3,055
13		1,350	1,771	2,160	2,650	3,012
14		1,345	1,761	2,145	2,624	2,977
15		1,341	1,753	2,131	2,602	2,947
16		1,337	1,746	2,120	2,583	2,924
17		1,333	1,740	2,110	2,5672	2,898
18		1,330	1,734	2,101	2,552	2,978
19		1,328	1,729	2,093	2,539	2,964
20		1,325	1,725	2,085	2,528	2,845
21		1,323	1,721	2,080	2,518	2,831
22		1,321	1,717	2,074	2,508	2,819
23		1,319	1,714	2,069	2,500	2,807
24		1,318	1,711	2,064	2,492	2,797
25		1,316	1,708	2,060	2,485	2,787
26		1,315	1,706	2,056	2,479	2,779
27		1,314	1,703	2,052	2,478	2,771
28		1,313	1,701	2,048	2,467	2,765
29		1,311	1,699	2,045	2,462	2,756
30		1,310	1,697	2,042	2,4 57	2,750
40		1,303	1,684	2,021	2,423	2,704
60		1,296	1,671	2,000	2,390	2,660
120		1,289	1,658	1,980	2,358	2,617
$\infty$		1,282	1,645	1,960	2,326	2,576

**Tableau de dilution des alcools ([Table de Gay-Lussac](#)).**

Quantité d'eau en cm<sup>3</sup> à ajouter à 100 cm<sup>3</sup> d'alcool à diluer

		Concentration initiale													
		100	99	98	97	96	95	90	85	80	75	70	65	60	50
Concentration finale	95	6,5	5,15	3,83	2,53	1,25									
	90	13,25	11,83	10,43	9,07	7,73	6,41								
	85	20,54	19,05	17,58	16,15	14,73	13,33	6,56							
	80	28,59	27,01	25,47	23,95	22,45	20,95	13,79	6,83						
	75	37,58	35,9	34,28	32,67	31,08	29,52	21,89	14,48	7,2					
	70	47,75	45,98	44,25	42,54	40,85	39,18	31,05	23,14	15,35	7,64				
	65	59,37	57,49	55,63	53,81	52	50,22	41,53	33,03	24,66	16,37	8,15			
	60	72,82	70,80	68,8	65,85	64,92	63	53,65	44,48	35,44	26,47	17,58	8,76		
	55	88,6	86,42	84,28	82,16	80,06	77,99	67,87	57,9	48,07	38,32	28,63	19,02	9,47	
	50	107,44	105,08	102,75	100,44	98,15	95,89	84,71	73,90	63,04	52,43	41,73	31,25	20,47	
	45	130,26	127,67	125,11	122,57	120,06	117,57	105,34	93,30	81,38	69,54	57,78	46,09	34,46	11,41
	40	158,56	155,68	152,84	150,02	147,22	144,46	130,8	117,34	104,01	90,76	77,58	64,48	51,43	25,55
	35	194,63	191,39	188,19	185,01	181,85	178,71	163,28	148,01	132,88	117,82	102,84	87,93	73,08	43,59
	30	242,38	238,67	234,99	231,33	227,70	224,08	206,22	188,57	171,05	153,61	136,04	118,94	101,71	67,45
	25	308,9	304,52	300,18	295,86	291,56	287,28	266,12	245,15	224,3	203,61	182,83	162,21	141,65	100,73
	20	408,5	403,13	397,79	392,47	387,17	381,9	355,8	329,84	304,01	278,26	252,58	226,98	201,43	150,55
	15	574,75	567,43	560,53	553,55	546,59	539,66	505,27	471	436,85	402,81	368,83	334,91	301,07	233,64
10	907,09	896,73	886,4	876,1	865,15	855,15	804,5	753,65	702,89	652,21	601,6	551,06	500,50	399,85	



## CHAPITRE II: MATÉRIEL ET METHODS

# CHAPITRE I : DONNÉES BIBLIOGRAPHIQUES

# CHAPITRE III: RÉSULTATS ET DISCUSSIONS

# INTRODUCTION

# ANNEXES

# CONCLUSION

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE  
SCIENTIFIQUE

Université BLIDA I  
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie  
Département de Biologie et de Physiologie Cellulaire



Mémoire de fin d'études  
En vue de l'obtention du diplôme de Master

Option : Biosignalisation Cellulaire et Moléculaire, Immunologie.

Thème

RECHERCHE DES EFFETS INFLAMMATOIRES AU  
NIVEAU DE CERTAINS ORGANES CHEZ DES SOURIS  
MALES TRAITES PAR UN INSECTICIDE  
NEONICOTINOIDE

Présenté par

Mr Raki Ahmed Aziz

&

Mr Ait Amer Hamid

Soutenu le 19.09.2015

Devant le jury composé de :

M <sup>me</sup> BOKRETA S.	MAA	UB1	Présidente
M <sup>me</sup> BIREM Z.	MAA	UB1	Examinatrice
Dr. SAADI L.	MCA	UB1	Promotrice
M <sup>me</sup> MATALLAH R.	MAA	UB1	Co-Promotrice

Promotion 2014-2015

# REMERCIEMENTS

*Nous tenons à exprimer notre gratitude à notre promotrice **Mme SAADI L.**, Maitre de conférences au département de (Biologie, de nous avoir donné l'opportunité de travailler sur un tel sujet, pour sa confiance, ses précieux conseils et son soutien. Madame, veuillez accepter nos remerciements les plus sincères.*

*Notre grande considération et nos vives reconnaissances vont au Professeur **ABDELALI M.** pour son accueil au sein du Service de Cytologie, sa compassion et sa compréhension. Sans oublier Mr (Djamel pour sa confiance, son soutien ainsi que la sympathie qu'il nous a témoignés.*

*Nous remercions **Mme boukartes A.**, Maitre assistante au département de (Biologie, d'avoir accepté de présider le jury examinant ce manuscrit.*

*Nos vifs remerciements s'adressent à **Mme BOUKRITA.**, Maitre assistante au département de (Biologie, d'avoir accepté l'examination de ce travail. Vos remarques pertinentes contribueront surement à son perfectionnement.*

*Sans oublier **Mme Matallah R.**, Maitre assistante à l'ENS de Kouba, pour son aide tout au long de l'expérimentation.*

*Enfin, nos remerciements vont à tous ceux qui nous ont aidés de près ou de Nous pensons à nos enseignants, à nos proches et à nos amis.*

# DEDICACES

*Je dédie ce mémoire à mes A mes parents qui m'ont encouragé pendant toute la durée de mes études, je les souhaite une très longue vie et parfaite santé.*

*A ma promotrice **Dr Saadi. L***

*A mes très chères sœurs, et frères.*

*A mon chère cousin Hossam, et mes amis.*

*A mes aimables neveux: Mohamed, Med Amine, Anas et Imane, et mon cœur Adlene.*

*Raki Ahmed Aziz*

# DEDICACES

*Je dédie ce mémoire à mes A mes parents qui m'ont encouragé pendant toute la durée de mes études, je les souhaite une très longue vie et parfaite santé.*

*A ma promotrice Dr Saadi. L*

*A mes très chères sœurs, et frères.*

*A mes tous les amis :*

*A tous les membres de l'association de Ibn Sina*

*A tous les membres du parti Hms*

*A tous les membre de l'association 'espoir de la jeunesse '*

*A mes tous mes aimables neveux:*

*Ait Amer Hamid*