



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي  
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



Université des Frères Mentouri Constantine  
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة  
كلية علوم الطبيعة و الحياة

Département : **Biologie Animale..**      قسم : **بيولوجيا الحيوان**

**Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master**

**Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie**

**Filière : Sciences Biologiques**

**Spécialité : *Toxicologie et Sante***

Intitulé :

---

## **Etude de la toxicité d'insecticides Organophosphorés**

---

Présenté et soutenu par : **Merrouche Nesrine**

Le : **05 /06/2016**

**Maazi Houria**

**Benkara Asma**

**Jury d'évaluation :**

**Président(e) : LALAOUI K. ( Pr)**

**Encadreur : BOUBEKRI N. (MC)**

**Examineur 1 : HABBACHI W. (MC)**

**Examineur 2 : IHOUAL S. (MA)**

*Année universitaire  
2015 - 2016*

*Remerciement*

# Remerciement

*Avant toute chose, nous tenons à remercier «Allah» le tous puissant, pour nous avoir donné la force et la patience.*

*Nos remerciements à notre en cadreur Madame Boubekri nassima por l'orientation de notre travail*

*Nous souhaiterions également remercier nos professeurs de la faculté des sciences de la nature et de la vie pendant les cinq années du notre parcours*

*Nous exprimons nos profonds remerciement aux membres de jury qui vont juger notre recherche :*

*Monsier lalaoui k professeur à l'université de constantine qui nous a fait l'honneur de présider ce jury*

*Madame habbachi w ainsi que Madame ihoual s maître de conférences à l'université de constantine qui ont bien voulu examiner ce travail*

*Un remerciement spécial et sincère a zaoui heyem et sakrani ibissem qui nous ont aide à organiser la structure et la forme de notre travail.*

*En fin nos remerciement à tous ceux qui ont aidé à l'élaboration de ce mémoire de pré ou de loin*

# *Dédicaces*

## ***Dedicaces***

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

*Je dédie ce mémoire à*

*Ma mère, qui a œuvré pour ma réussite, par amour, son soutien, tous les sacrifices  
consentis et ses précieux conseils, pour toute son assistance et sa présence dans ma  
vie, reçois à travers ce travail aussi modeste soit-il, l'expression de mes sentiments et  
de mon éternelle gratitude.*

*Mon père, qui peut être fier et trouver ici le résultat de longues années de sacrifices et  
de privations pour m'aider à avancer dans la vie. Puisse Dieu faire ont sorte que ce  
travail porte son fruit ; Merci pour les valeurs nobles , l'éducation et le soutient  
permanent venu de toi.*

*Mes chères frères Mohamed Lamine , Abdesslam, Anis, qui étaient toujours présents.  
Mes chères adorables sœurs :kauther et ma petite princes Amira en témoignage de  
l'attachement de l'amour et de l'affection que je porte pour vous.*

*Ma chère sœur Afaf et son marie Mohamed et sa petite princes Tessnime pour ses  
encouragement*

*Ma chère frère Smail et sa femme Amina, pour ses encouragement*

*J'exprime mes profonds remerciements a ma grand-mère qui m'a accompagné par  
ses prières sa douceur. Puisse Dieu lui prêter longue vie et beaucoup de santé qui  
dieu la garde pour nous*

*Je tiens évidemment à remercier mes chères tantes et mes chères oncles et mes chères  
cousins et cousines*

*J'exprime ma reconnaissance toute particulière qui ne seront jamais concrètement  
exprimées à l'égard de mon amie Heyem pour son aide précieuse et chaleureuse.  
C'est donc avec un réel plaisir que je formule pour toi et je suis très fière de t'avoir  
pour amie t sœur.*

*Enfin , que tous ceux qui ont contribués de près ou de loin, directement ou  
indirectement à la réalisation de ce travail trouve ici l'expression de ma profonde  
gratitude et merci à tous ceux qui j'ai oublié qu'il m'en excusent*

*Merci à tous*

NESSRINE

## *Dedicaces*

*Une pensée émue à mon père, c'est pour toi, et grâce à toi que j'ai fait ce parcours et je regrette de ne pas t'avoir parmi nous en ce moment tant attendu. J'espère que tu sois fier de moi là où tu es, dans mon cœur et mon esprit en toute circonstance*

*À la mémoire de ma famille si adorable et si exceptionnelle, t'es jamais partie pour moi*

*À ma très chère mère, Sans elle rien n'aurait pu être fait*

*À mon mari Monsofe*

*À ma fille : Rimes,*

*Sans oublier Sana, Ibtissame et Heyem*

*À ma belle famille Benkara*

*Asma*

## DEDICACE

### *A Mes Très Chers Parents*

*Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que je vous porte, ni la profonde gratitude que je vous témoigne pour tous les efforts et les sacrifices que vous n'avez jamais cessé de consentir pour mon instruction et mon bien-être. C'est à travers vos encouragements que j'ai opté pour cette noble profession, et c'est à travers vos critiques que je me suis réalisée. J'espère avoir répondu aux espoirs que vous avez fondés en moi. Je vous rends hommage par ce modeste travail en guise de ma reconnaissance éternelle et de mon infini amour.*

*houria*

# *Sommaire*



## Sommaire

titre	page
<b>Introduction</b>	<b>1</b>
<b>PARTIE I :LES PESTICIDES</b>	
<b>I.1. définition des pesticides</b>	<b>3</b>
<b>I.2. L'intérêt d'utilisation des pesticides</b>	<b>3</b>
<b>I.2.1. En agriculture</b>	<b>3</b>
<b>I.2.2. Domestiques</b>	<b>3</b>
<b>I.2.3. Dans l'industrie</b>	<b>3</b>
<b>I.2.4. En médecine</b>	<b>4</b>
<b>I.3. Classification des pesticides</b>	<b>4</b>
<b>I.3.1. Premier système de classification</b>	<b>4</b>
<b>I.3.1.1. Les herbicide</b>	<b>4</b>
<b>I.3.1.2. Les fongicides</b>	<b>4</b>
<b>I.3.1.3. Les insecticides</b>	<b>5</b>
<b>I.3.1.3.1 Mode d'action des insecticides</b>	<b>5</b>
<b>I.3.2. Deuxième système de classification</b>	<b>5</b>
<b>I.4. Devenir des pesticides dans l'environnement</b>	<b>6</b>
<b>I.5. Possibles modes d'expositions de l'homme aux pesticides</b>	<b>7</b>
<b>I.5.1. Exposition professionnelle</b>	<b>7</b>
<b>I.5.2. Exposition non professionnelle</b>	<b>8</b>
<b>I.5.3 Exposition de l'enfant</b>	<b>8</b>
<b>I.6. Impact des pesticides sur le sol</b>	<b>8</b>
<b>I.6.1. Devenir dans le sol</b>	<b>8</b>
<b>I.7. Impact des pesticides sur l'eau, la pluie et le brouillard</b>	<b>9</b>
<b>I.7.1. Contamination des eaux</b>	<b>9</b>
<b>I.7.2. transfert des pesticides vers les eaux souterraines</b>	<b>9</b>
<b>I.8. L'impact des pesticides sur notre santé :Conséquence des pesticides sur la santé</b>	<b>10</b>
<b>I.9. Problèmes toxicologiques et écotoxicologiques des pesticides</b>	<b>11</b>
<b>I.10. L'accumulation des pesticides</b>	<b>12</b>
<b>I. 11. Quels sont les facteurs qui influencent les effets toxiques ?</b>	<b>12</b>
<b>I.11.1. La toxicité intrinsèque des pesticides</b>	<b>12</b>

<b>I.11.2. Les facteurs individuels</b>	<b>12</b>
<b>I.11.3. Les facteurs environnementaux</b>	<b>13</b>
<b>I.12. Les biomarqueurs</b>	<b>13</b>
<b>I.12.1. Biomarqueurs d'expositions</b>	<b>13</b>
<b>I.12.2. Biomarqueurs d'effets</b>	<b>13</b>
<b>I.13. Les insecticides</b>	<b>13</b>
<b>I.13.1. Les Carbamates</b>	<b>14</b>
<b>I.13.2. Les Pyréthriinoïdes de synthèse</b>	<b>14</b>
<b>I.13.3. Les Dérivés de l'urée</b>	<b>15</b>
<b>I.13.4. Les organochlorés</b>	<b>15</b>
<b>I.13.5. Les organophosphorés</b>	<b>16</b>
<b>I.14. Importance des insecticides</b>	<b>16</b>
<b>PARTIE II : LES ORGANOPHOSPHORES</b>	
<b>II. Les organophosphorés</b>	<b>18</b>
<b>II.1. Nature chimique des insecticides organophosphorés</b>	<b>18</b>
<b>II.2. Propriétés physico-chimiques des organophosphorés</b>	<b>19</b>
<b>II.2.1. Le chlorpyrifos</b>	<b>19</b>
<b>II.2.2. La phosalone</b>	<b>21</b>
<b>II.2.3. Le malathion</b>	<b>22</b>
<b>II.2.4. Diazinon</b>	<b>24</b>
<b>II.2.5. Parathion</b>	<b>26</b>
<b>II.3. Le mécanisme d'action des organophosphorés</b>	<b>27</b>
<b>II.3.1. L'inhibition de l'acétylcholinestérase par les organophosphorés</b>	<b>28</b>
<b>II.3.2. Effets sur d'autres systèmes enzymatiques</b>	<b>29</b>
<b>II.4. Métabolisme des insecticides organophosphorés et du chlorpyrifos</b>	<b>29</b>
<b>PARTIE III : ORGANOPHOSPHORES ET STRESS OXYDANT</b>	
<b>III.1. Organophosphorés et stress oxydant</b>	<b>31</b>
<b>III.1.1. Le stress oxydant</b>	<b>31</b>
<b>III.1.1.1. Sources des radicaux libres</b>	<b>32</b>
<b>III.1.1.2. Pathologies induites par les radicaux libres</b>	<b>32</b>
<b>III.1.1.3. Les systèmes antioxydants</b>	<b>34</b>
<b>III.1.2. Parathion et stress oxydative</b>	<b>35</b>
<b>III.2. Manifestations cliniques de l'intoxication aiguë</b>	<b>37</b>
<b>III.2.1. Le syndrome muscarinique</b>	<b>37</b>

<b>III.2.2. Le syndrome nicotinique</b>	<b>37</b>
<b>III.2.3. Le syndrome central</b>	<b>37</b>
<b>III.3. Effet des pesticides sur la santé humaine</b>	<b>38</b>
<b>III.3.1 Effet sur la femme enceinte et le fœtus</b>	<b>39</b>
<b>III.3.2 Effet sur le comportement</b>	<b>39</b>
<b>III.3.3 Cancers chez l'adulte</b>	<b>39</b>
<b>III.3.4. Effet sur le système immunitaire</b>	<b>40</b>
<b>III.3.5. Les effets des pesticides sur le système nerveux</b>	<b>40</b>
<b>III.3.5.1 La maladie d'Alzheimer</b>	<b>40</b>
<b>III.3.5.2. La maladie de Parkinson</b>	<b>40</b>
<b>❖ Maladie de Parkinson : mécanismes cellulaires et moléculaires associés</b>	<b>41</b>
➤ <b>Spécificité des cellules dopaminergiques et rôle du stress oxydant</b>	<b>41</b>
➤ <b>Mécanismes associés à la neurodégénérescence</b>	<b>42</b>
• <b>Formation d'agrégats cytoplasmiques</b>	<b>42</b>
• <b>Excito-toxicité glutamatergique</b>	<b>42</b>
• <b>Mort cellulaire</b>	<b>43</b>
<b>Conclusion</b>	<b>44</b>
<b>Références</b>	<b>45</b>

*Liste des  
abréviations*

***Liste des abréviations***

- ❖ **AA** :Acide Aminé
- ❖ **ACCCase** : l'acétyl-CoA carboxylase
- ❖ **Ach** : Acétylcholine
- ❖ **AchE** : AcétylCholinEstérases
- ❖ **ADN** :Acide DésoxyriboNucléique
- ❖ **ARN** :Acide Ribonucléique
- ❖ **ATP** : Adénosine Tri-Phosphate
- ❖ **CAT** :Catalase
- ❖ **CU** :Cuivre
- ❖ **CYP** :Cytochrome P450
- ❖ **DDT** : Dichlorodiphényltrichloroéthane
- ❖ **DES** : Dose sans effet
- ❖ **DJA** : Dose journalière admise
- ❖ **LD50** :dose létale pour 50% des individus
- ❖ **EOA** : espèces oxygénées activées
- ❖ **FAO** : Organisation des Nations unies pour l'Alimentation et l'Agriculture (Food and Agriculture Organization)
- ❖ **Fe<sup>+2</sup>** : Fer
- ❖ **GC** : Guanine/Cytosine
- ❖ **GPx** : Glutathion Peroxydase
- ❖ **GSH** : Glutathion réduit
- ❖ **H<sup>+</sup>** : L'ion hydrogène
- ❖ **H<sub>2</sub>O** : Molécule D'eau
- ❖ **H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>** : Peroxyde d'hydrogène
- ❖ **HCH** : l'hexachlorure de cyclohexane
- ❖ **HCLO** :Acide hypochloreux
- ❖ **HPPD** : 4-hydroxyphénylpyruvate dioxygénase
- ❖ **LC** : chromatographie liquide
- ❖ **LDL** :Lipoproteines de Densité Légere
- ❖ **LMR** : Limite maximale de résidus
- ❖ **MDA** : Malondialdéhyde
- ❖ **MS** : spectrométrie de masse
- ❖ **NADPH** : Nicotinamine Adenine Dinucleotide Phosphate

- ❖ **NO** : Nitric Oxide
- ❖ **NO<sub>2</sub>** : Nitrique dioxyde
- ❖ **NOP** :Neurotoxique Organophosphorés
- ❖ **NTE** : Neuropathy Target Eztérase
- ❖ **O<sub>2</sub>** : Oxygène
- ❖ **O<sub>2</sub><sup>-</sup>** : Superoxide Anion
- ❖ **OC** :organochlorés
- ❖ **OCP** : organochlorés pesticides
- ❖ **OH** : Hydroxyl radical
- ❖ **OMS** : Organisation Mondiale de la Santé
- ❖ **ONOO** : Peroxynitrite
- ❖ **OP** : Organophosphoré
- ❖ **PDS** :phytoène désaturase
- ❖ **POPs** : Polluants Organiques Persistants
- ❖ **PO<sub>s</sub>** : Pesticides Organophosphorés
- ❖ **PHO** :phosalon
- ❖ **RL** : Radical Libre
- ❖ **ROS** :Réactives Oxygénés
- ❖ **SH** : Sulfhydryle
- ❖ **SOD** : SuperOxydeDismutase
- ❖ **CPF** :chlorpyrifos
- ❖ **TDAH** : Trouble du Déficit de l'Attention avec Hyperactivité
- ❖ **TRX** : Thiorédoxine
- ❖ **UV** : Ultraviolet
- ❖ **Vitamine** :(E ,C,A)
- ❖ **Zn** :Zinc

*Liste des  
figures*

## Liste des figures

<b>Titre de la figure</b>	<b>page</b>
<b>Figure 1</b> schéma simplifié de dispersion des pesticides dans les milieux	<b>7</b>
<b>Figure 2</b> Mécanismes de transferts et de transformations des pesticides dans les milieux de l'environnement	<b>10</b>
<b>Figure 3</b> Modes d'exposition de l'homme et des milieux par les pesticides	<b>11</b>
<b>Figure 4</b> L'accumulation des pesticides	<b>12</b>
<b>Figure 5</b> Structure générale de carbamate	<b>14</b>
<b>Figure 6</b> Les insecticides de la classe des pyréthrinoïdes	<b>15</b>
<b>Figure 7</b> structure de l'urée	<b>15</b>
<b>Figure 8</b> Structure chimique de l'organochlorés	<b>16</b>
<b>Figure 9</b> Structure commune des Organophosphorés	<b>18</b>
<b>Figure 10</b> Structure chimique du chlorpyrifos	<b>20</b>
<b>Figure 11</b> Structure chimique du phosalone	<b>21</b>
<b>Figure 12</b> Structure chimique du malathion	<b>23</b>
<b>Figure 13</b> Structure chimique du Diazinon	<b>25</b>
<b>Figure 14</b> Structure chimique du Parathion	<b>26</b>
<b>Figure 15</b> Inhibition des cholinestérases par les organophosphorés	<b>28</b>
<b>Figure 16</b> Schéma de la métabolisation du CPF	<b>30</b>
<b>Figure 17</b> Oxydation d'un phospholipide membranaire conduisant soit à une réaction en chaîne de peroxydation lipidique soit à un réarrangement moléculaire	<b>33</b>
<b>Figure18</b> Lésions de l'ADN induites par les radicaux libres	<b>34</b>
<b>Figure19</b> Mécanismes d'action des antioxydants	<b>35</b>
<b>Figure20</b> Voies de biotransformation du parathion	<b>36</b>
<b>Figure 21</b> Coupe de cerveau montrant la localisation de la substance noire et du striatum	<b>41</b>
<b>Figure 22</b> Composants cellulaires clés de la cellule dopaminergique susceptibles de jouer un rôle dans la maladie de Parkinson	<b>43</b>



*Liste des  
tableaux*

*Liste des tableaux*

<b>Titre du tableau</b>	<b>page</b>
<b>Tableau 1</b> Modes d'action des insecticides	5
<b>Tableau 2</b> Classification des pesticides en fonction de leur utilisation et de leur composition chimiques	6
<b>Tableau 3</b> Principales espèces réactives de l'oxygène et de l'azote	31
<b>Tableau 4</b> Relation entre la sévérité clinique d'une intoxication aux organophosphorés et la réduction de l'activité acétylcholinestérasique	38
<b>Tableau 5</b> type de cancer	39

# *Introduction*

**Introduction**

L'utilisation des pesticides est un problème majeur de santé publique, tuant au moins 250-370,000 personnes chaque année. (Behrend et al., 2003 ; Ehrmann, 2012).

Les produits phytosanitaires ou pesticides sont utilisés contre différents types d'agresseurs qui peuvent être des virus, des bactéries, des champignons, des plantes (mauvaises herbes), des invertébrés (exemple : insectes, acariens, nématodes) et des vertébrés (exemple : rongeurs, oiseaux). Les pesticides sont regroupés en trois grandes familles, les herbicides, les insecticides et enfin les fongicides (Ehrmann, 2012).

Les études épidémiologiques montrent aussi les personnes exposées aux pesticides ont plus de risque de développer de nombreuses maladies telles que le cancer, les malformations congénitales, les problèmes d'infertilité, les problèmes neurologiques ou encore un système immunitaire affaibli (Baldi and Lebailly, 2007).

Les intoxications aiguës par les pesticides de classe organophosphorés (OP) sont responsables d'une lourde mortalité mondiale, en particulier dans les pays en voie de développement à fort potentiel agricole. Ces intoxications sont à une fréquence avoisinant trois millions d'intoxications par an dans le monde entier et une mortalité de l'ordre de 200 000 personnes par an (Talbet et al., 2009).

Les organophosphorés (OP) sont des toxiques létaux, à action systémique prédominante, dont le mécanisme d'action principal est de bloquer la dégradation de l'acétylcholine au niveau des synapses cholinergiques par inhibition irréversible des cholinestérases (Buffat et al., 1989 ; Sidel and Borak, 1992), d'autres mécanismes encore mal connus aggravant cette toxicité (Blanchet et al., 1991).

Le stress oxydant est devenu un phénomène d'actualité, en effet, le monde des sciences biologiques et médicales est envahi par ce concept qui est, de nos jours, jugé, comme une situation physiologique impliquée dans la plupart des maladies humaines.

Le stress oxydant correspond à une perturbation du statut oxydatif intracellulaire. Il se définit comme étant le résultat d'un déséquilibre du rapport entre les radicaux libres et les systèmes de défense antioxydants dont dispose la cellule, avec comme conséquence l'apparition des dégâts souvent irréversible pour la cellule (Pincemail et al., 2002).

De nombreux xénobiotiques, tels que les pesticides, peuvent causer un stress oxydatif conduisant à la génération de ROS et l'altération des antioxydants ou les piègeurs des radicaux d'oxygène libres dans les systèmes enzymatiques des organismes. Les ROS, comme les radicaux des ions superoxyde ( $O_2^-$ ), le peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ), et le très réactif radical hydroxyle

(OH ) peuvent réagir avec les macromolécules biologiques sensibles (Livingstone, 2001 ; Nordberg and Arnér, 2001 ; Shi et al.,2005).

Les organophosphorés possèdent la capacité de l'augmentation du stress oxydatif grâce à l'augmentation d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) (Wu and Cederbaum, 2003).

L'augmentation du stress oxydatif, cause pour les différentes pathologies, est le résultat de déséquilibre entre les oxydants (malondialdéhyde (MDA), les hydroperoxydes (ROOH), les protéines carbonylées), et les antioxydants (qui neutralisent ROS tels que la superoxyde dismutase, la glutathion peroxydase, le glutathion réduit, et la catalase (Wu and Cederbaum, 2003).

Le travail que nous avons abordé se situe dans le cadre générale de l'étude de la toxicité d'insecticide organophosphoré.

Pour cela nous nous sommes proposés de faire une étude sur les insecticides organophosphorés les plus couramment utilisés dans l'agriculture, et par conséquent les effets de la toxicité par les organophosphorés sur la santé humaine.

Le premier objectif de notre mémoire contient des généralités sur les pesticides et leur classification avec le mode d'action de la sous classe insecticide, à la fin de cette partie on parlerons sur les effets des pesticides sur l'environnement.

La second objectif de cette mémoire, nous présentons la famille d'insecticide organophosphoré et quelque exemples de cette famille, et le mécanisme et le mode d'action des OP.

Finalement, la troisième partie contient la relation entre les OP et le stress oxydant, et la toxicité et les effets des pesticides sur la santé.

# *Partie I*

### **I.1. définition des pesticides**

Le terme de pesticide provient du mot anglais « pest » qui désigne toute espèce végétale ou animale nuisible aux activités humaines. Les pesticides regroupent un nombre important de molécules (*Bonan and Prime, 2001*). "Pesticides" est une appellation générique couvrant toutes les substances (molécules) ou produits (formulations) qui éliminent les organismes nuisibles, qu'ils soient utilisés dans le secteur agricole ou dans d'autres applications (*Ramade, 2002*). Les pesticides, appelés aussi produits phytosanitaires, produits agropharmaceutiques ou bien même produits antiparasitaires (*Periquet, 2004*).

### **I.2. L'intérêt d'utilisation des pesticides**

Le monde agricole a connu une révolution qui l'a progressivement fait passer à une activité industrielle. L'augmentation des rendements s'est faite en parallèle à une utilisation intensive de produits phytosanitaires (*Karami et al., 2011*). Aujourd'hui, on assiste à une explosion de l'utilisation de ces produits souvent désignés avec une nuance péjorative par le public sous le terme de « pesticide » dans plusieurs domaines, agricole domestique, l'industrie et en médecine, comme indiquées en dessous (*Rajapakse et al., 2012*).

#### **I.2.1. En agriculture**

Les pesticides sont utilisés pour lutter contre les insectes, les champignons et les herbes estimés nuisibles à la production et à la conservation de culture et produit agricoles ainsi que pour le traitement des locaux, elle a fortement contribué à l'amélioration des rendement agricoles et permit un énorme progrès dans la maîtrise des ressources alimentaires (*Buckley et al., 2011*).

#### **I.2.2. Domestiques**

Souvent utilisée dans des applications comme la protection du bois contre les champignons ou les termites, les insecticide ménagers (les mouches, les moustiques) les produits antiparasitaires (anti-acariens, antipuces ... etc.) (*Truchon et al., 2012*).

#### **I.2.3. Dans l'industrie**

En vue de la conservation de produits en cours de fabrication (textiles, papiers) vis-à-vis des moisissures dans les circuits de refroidissement vis-à-vis des algues et pour la désinfection de locaux.

#### **I.2.4. En médecine**

Le but principal d'utilisation des pesticides dans le domaine de la médecine est l'amélioration de la santé publique, en particulier en luttant contre les insectes, vecteurs de pathologies contre certaines maladies comme paludisme, typhus et autres épidémies (Benziane, 2012).

### **I.3. Classification des pesticides**

Les pesticides, aujourd'hui sur le marché, sont caractérisés par une telle variété de structures chimiques, de groupes fonctionnels et d'activités, ce qui rend leur classification assez complexe (Cietap, 2003). D'une manière générale, les substances actives peuvent être classées soit en fonction de la nature de l'espèce à combattre (1<sup>ère</sup> système de classification), soit en fonction de la nature chimique de la principale substance active qui les compose (2<sup>ème</sup> système de classification).

#### **I.3.1. Premier système de classification**

Le premier système de classification repose sur le type de parasites à contrôler. Il existe principalement trois grandes familles d'activités que sont les herbicides, les fongicides et les insecticides.

##### **I.3.1.1. Les herbicide**

Représente les pesticides les plus utilisés dans le monde, toutes cultures confondues. Ils sont destinés à éliminer les végétaux rentrant en concurrence avec les plantes à protéger en ralentissant leur croissance. C'est pourquoi, ils sont aussi bien utilisés pour l'entretien des voiries que pour le jardinage des particuliers. Les herbicides possèdent différents mode d'actions sur les plantes, ils peuvent être des perturbateurs de la régulation d'une hormone « l'auxine » (principale hormone agissant sur l'augmentation de la taille des cellules), de la photosynthèse ou encore des inhibiteurs de la division cellulaire, de la synthèse des lipides, de cellulose ou des acides aminés (Tomlin, 2003).

##### **I.3.1.2. Les fongicides**

Permettent quant à eux de combattre la prolifération des maladies des plantes provoquées par des champignons ou encore des bactéries. Ils peuvent agir différemment sur les plantes soit en inhibant le système respiratoire ou la division cellulaire. Soit en perturbant la biosynthèse des acide aminés, des protéine ou le métabolisme des glucides (Akcha et al., 2008). Les fongicides s'attaquent aux spores des champignons en empêchant leur germination ou bloquent les divisions cellulaires des champignons.



### I.3.1.3. Les insecticides

Sont utilisés pour la protection des plants contre les insectes. Ils interviennent en les éliminant ou en empêchant leur reproduction, différents type existent : les neurotoxique, les régulateur de croissance et ceux agissant sur la respiration cellulaire (Tomlin, 2003).

#### I.3.1.3.1 Mode d'action des insecticides

La plupart des insecticides sont des substances neurotoxiques (Scotti, 1978), elles provoquent une hyperactivité générale, perturbant les mouvements, l'alimentation et entraînent des tremblements et ou des convulsions, aboutissant à la paralysie et à la mort de la cible (Regnault-Roger, 2002). D'autres par contre agissent sur les mécanismes respiratoires (Park et al., 2002) et pénètrent dans la cible soit par contact, soit par ingestion ou encore par inhalation (Regnault-Roger, 2002).

Les insecticides tuent les insectes ou empêchent le déroulement normal d'une des fonctions essentielles de leur cycle de vie (éclosion des œufs par exemple) (tableau 1) (Periquet et al., 2004).

Tableau 1: Modes d'action des insecticides (Periquet et al., 2004)

<p><b>Action sur le système nerveux</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Action sur les synapses et les neuromédiateurs</li> <li>• Action sur la transmission axonale</li> </ul>	<p><b>Action sur la cuticule</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibition de la chitine</li> </ul>
<p><b>Action sur la respiration</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibition du transport des électrons dans les mitochondries</li> <li>• Inhibition de la phosphorylation oxydative</li> </ul>	<p><b>Perturbateurs de mue</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Action sur l'ecdysone</li> <li>• Action sur l'hormone juvénile</li> </ul>

### I.3.2. Deuxième système de classification

Le deuxième système de classification tient compte de la nature chimique de la substance active qui compose majoritairement les produits phytosanitaires. Compte tenu de la variété des propriétés physico-chimique des pesticides disponibles sur le marché, il existe un très grand nombre de familles chimiques. Les plus anciennes et principaux groupes chimiques sont Les organochlorés, Les organophosphorés, Les carbamates, les triazines et les urées substituées (Tableau 2) (Cietap, 2003).

Tableau 2 : Classification des pesticides en fonction de leur utilisation et de leur composition chimiques (Cietap, 2003).

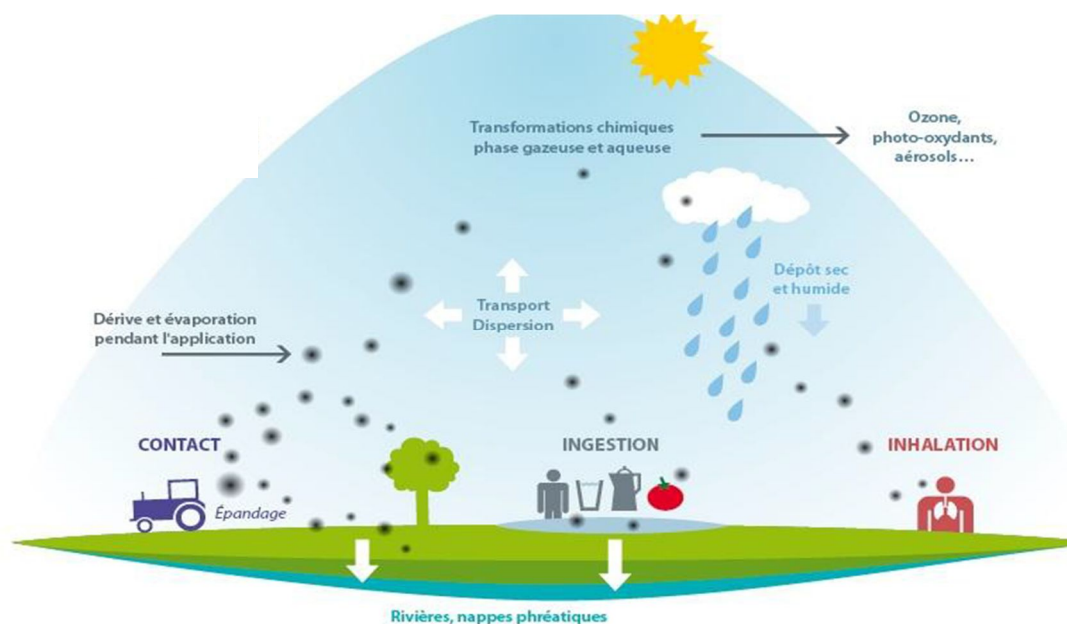
Insecticides	Herbicides	Fongicides	Rodenticides
Organophosphates	Composés	Benzène substitués	Inorganiques
Carbamates	chlorophénoxy	Thiocarbamates	Coumarins/
Organochlorés	Pentachlorophénol	Ethylène bis	Indandiones
Perythrine et	Crésol nitrophénol	Dithiocarbamates	Convulsants
pyréthroïde	Paraquat, diquat	Thiophthalimides	Cholicarciphérol
Dérivés de	Dérivés de	Composés	
l'arsenic et	l'arsenic et	organométhalliques	
d'autres composés	d'autres composés		
arsenics	arsenics		

#### I.4. Devenir des pesticides dans l'environnement

Les recherches consacrées à la dispersion des pesticides dans l'environnement (Fig. 1) ont prouvé la présence de ces produits dans plusieurs point de la biosphère qui n'ont subit aucun traitement (Van Der Werf, 1996).

Malgré un souci croissant de protection de l'environnement, lors de l'utilisation des produits phytosanitaires, une certaine quantité de ces substances se retrouve dans l'environnement, principalement dans l'air par dérive sous forme de gouttelettes ou sur le sol (Pimentel, 1995). Ils peuvent alors être soumis à différents processus :(Ineris, 2005)

- la photo-dégradation (Marcheterreet al., 1988).
- la dégradation par le phénomène d'hydrolyse aqueuse (Wolfe et al., 1990) ou de biodégradation grâce aux micro-organismes présents dans le sol (Colin, 2000).
- la rétention dans le sol jusqu'à la formation de résidus liés (adsorption) (par exemple l'accumulation des fongicides à base de cuivre dans les sols).
- le transport vers d'autres compartiments environnementaux par des processus physicochimiques (Van Der Werf, 1996).



**Figure 1 : schéma simplifié de dispersion des pesticides dans les milieux**  
(Van Der Werf, 1996)

### I.5. Possibles modes d'expositions de l'homme aux pesticides

Les pesticides sont utilisés, non seulement dans l'agriculture, mais aussi par divers autres acteurs (industries, collectivités territoriales) ainsi qu'en usage domestique et vétérinaire. Des problèmes de résidus dans les légumes, les fruits, etc., sont aussi mis en évidence. L'exposition aux pesticides se caractérise donc par une multiplicité des voies d'exposition, ces substances pouvant pénétrer dans l'organisme par contact cutané, par ingestion et par inhalation. La grande variété de produits rend difficile l'évaluation des expositions des populations, qu'il s'agisse de la population exposée professionnellement (agriculteurs ou manipulateurs), ou de la population générale (Fagot et Larrat, 2002).

#### I.5.1. Exposition professionnelle

L'exposition professionnelle concerne essentiellement les personnes manipulant les produits, au moment de la préparation, de l'application et du nettoyage des appareils de traitement. Les agriculteurs constituent une population particulièrement exposée qui forme un groupe sentinelle pour l'observation d'éventuels effets des pesticides. L'exposition professionnelle aux pesticides des agriculteurs est très variable et complexe selon les exploitations agricoles (CPP, 2002).

### **I.5.2. Exposition non professionnelle**

L'ensemble de la population peut être exposé aux pesticides lors des usages domestiques ou d'entretien des jardins mais surtout à des résidus de ces pesticides au travers de son environnement (eau, air, particules en suspension, poussières) et de son alimentation. Les chiffres de l'OMS indiquent que la contamination des aliments par les pesticides est la voie d'exposition de loin la plus importante. Les évaluations de risque attribuent 90% de l'exposition à l'alimentation contre 10% à l'eau (CPP, 2002 ; Commission of the European Communities, 2007).

### **I.5.3 Exposition de l'enfant**

L'exposition de l'enfant aux pesticides peut avoir lieu très tôt, *in vitro* via le placenta suite à l'exposition de la mère (Saunders et al., 2004), mais également après la naissance, soit directement par exposition aux contaminations domestiques (pesticides utilisés dans la maison ou le jardin ou habiter dans une zone agricole) ou via le lait maternel (WHO, 2004; Jurewicz et al., 2006) et l'alimentation (CEC, 2002), soit indirectement pour les enfants de parents professionnellement exposés. Il est à noter que l'alimentation a été montrée comme une source d'exposition majeure des enfants aux pesticides organophosphorés (Lu et al., 2006).

## **I.6. Impact des pesticides sur le sol**

- Empoisonnement des sols par accumulation. Le temps de dégradation des pesticides peut s'étendre sur plusieurs centaines d'années, variant en fonction du climat, du sol, et du type de pesticides.
- Appauvrissement des sols par la suppression des multiples acteurs de la richesse de sa biodiversité (organismes vivants) (Lu et al., 2008).

### **I.6.1. Devenir dans le sol**

Les processus suivants déterminent le comportement des pesticides dans les sols :

- dégradation par les micro-organismes ;
- dégradation chimique (p. ex. par hydrolyse) ;
- rétention par des composants organiques et minéraux ;
- absorption par les racines des plantes ;
- effet de dilution par les mouvements de l'eau.

Les pertes de pesticides dans le sol du fait de micro-organismes ou de réactions chimiques sont confondues sous le vocable de dégradation. Le taux de dégradation augmente généralement avec la température et avec la teneur en eau du sol (Walker, 1976).

## I.7. Impact des pesticides sur l'eau, la pluie et le brouillard

- on trouve des résidus de pesticides dans 96% des eaux superficielles et dans 61% des eaux souterraines.
- une étude sur l'eau de pluie a démontré que presque tous les échantillons contenaient des pesticides et 60% d'entre eux dépassaient les 0,1 µg/l.
- Le brouillard est lui aussi contaminé à des teneurs supérieures à celles des eaux de pluie : jusqu'à 140 µg/l, soit 140 fois la CMA de l'eau potable (*Jurewicz et al., 2006*).

### I.7.1. Contamination des eaux

Une des conséquences environnementales majeures de l'agriculture intensive actuelle est la dégradation de la qualité des eaux. Cette dégradation se traduit, pour les eaux de surface comme pour les eaux souterraines, par une pollution liée à la dissémination des produits phytosanitaires, des engrais minéraux azotés et phosphatés ou encore des effluents d'élevage. Les pesticides peuvent facilement pénétrer dans le sol et les sources d'eau. (*Ippolito et al., 2012*).

### I.7.2. transfert des pesticides vers les eaux souterraines

concerne les molécules en solution et celles mobilisées par la désorption et la dissolution . Ce transfert correspond au passage des produits phytosanitaires de la zone non saturée comprenant les couches superficielles du sol vers la zone saturée ou aquifère (*Colin, 2000*). Il se fait par divers processus : par convection dans la phase liquide essentiellement, dans la phase gazeuse également si le produit est volatil et par diffusion dans le sol. La percolation de l'eau dans le sol entraîne ainsi la lixiviation des molécules phytosanitaires en fonction des caractéristiques de ces produits, des propriétés du sol, de la vitesse d'infiltration et de l'épaisseur de la zone non saturée (*Van der Werf, 1996*). Certains processus comme la rétention (paramètre Koc) ou la dégradation d'une molécule dans le sol (DT50) limitent cependant ce transfert (Fig. 2).

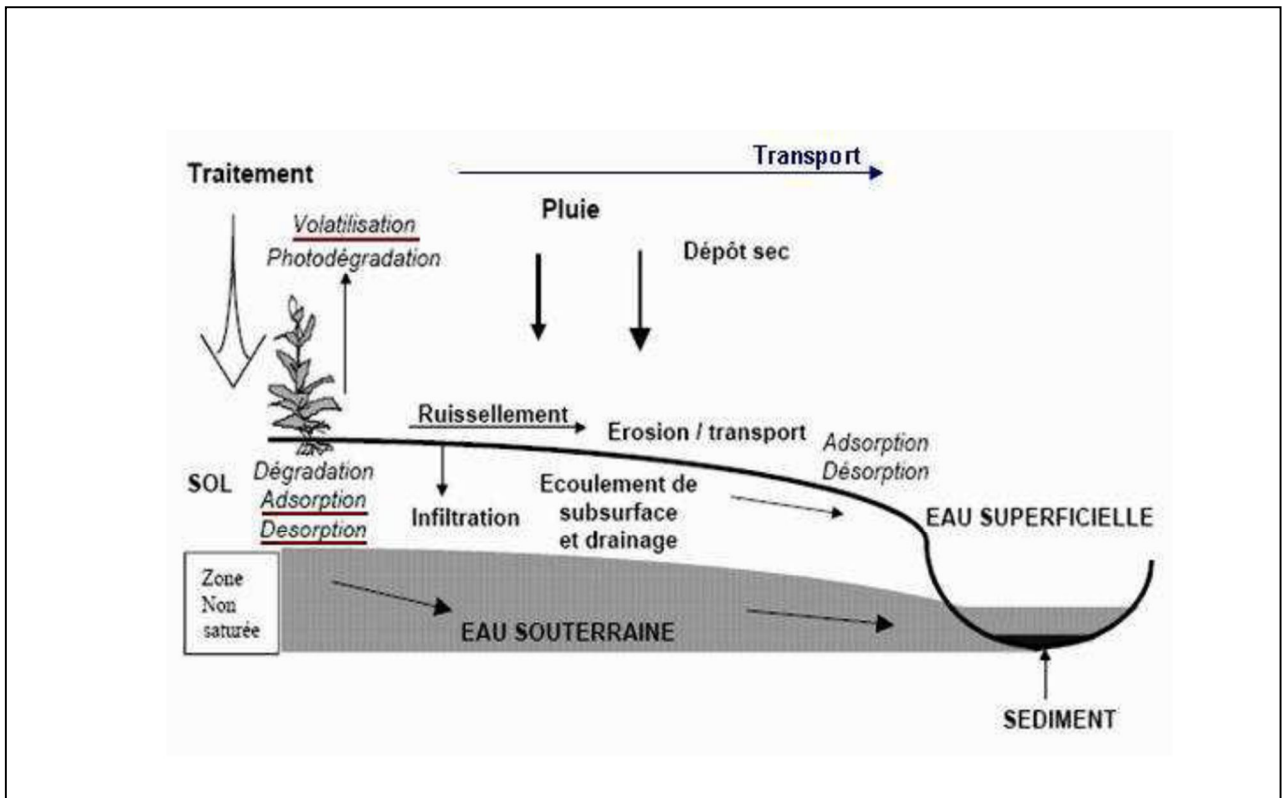


Figure 2: Mécanismes de transferts et de transformations des pesticides dans les milieux de l'environnement (Ineris, 2005).

### I.8. L'impact des pesticides sur notre santé : Conséquence des pesticides sur la santé

- Les pesticides agissent sur l'ensemble des espèces vivantes : bactéries, champignons, plantes, insectes, mammifères ... Mais également sur l'homme !
- L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a estimé qu'il y a chaque année dans le monde 1 million de graves empoisonnements par les pesticides, avec quelques 220 000 décès (CPP, 2002).
- L'exposition aux pesticides se caractérise donc par une multiplicité des voies d'exposition, ces substances pouvant pénétrer dans l'organisme par contact cutané, par ingestion et par inhalation. La grande variété de produits rend difficile l'évaluation des expositions des populations, qu'il s'agisse de la population exposée professionnellement (agriculteurs ou manipulateurs), ou de la population générale résume les possibles modes d'exposition de l'environnement et de l'homme aux pesticides (Fig. 3).

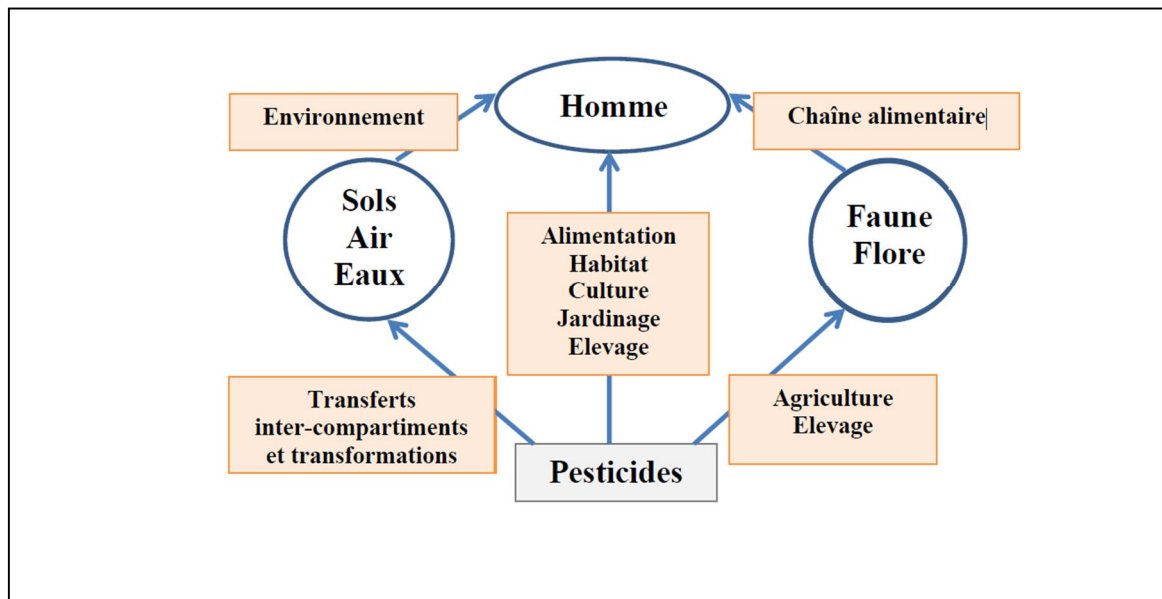


Figure 3 : Modes d'exposition de l'homme et des milieux par les pesticides (CPP, 2002).

### I.9. Problèmes toxicologiques et écotoxicologiques des pesticides

Les pesticides sont plus ou moins toxiques à l'égard de l'homme qui peut les absorber par contact (voie cutanée et voie oculaire), inhalation (voie respiratoire), ou ingestion (voie digestive). L'existence de cette toxicité impose de limiter voire d'éviter leur présence dans les aliments ainsi que le respect de règles strictes de manipulation (Conso et al., 2002). Des limites maximales de résidus (LMR) ont été définies à ce propos et ont fait l'objet de textes réglementaires pour leur définition et l'évaluation des risques pour la santé (FAO et WHO, 2004). Elles ne concernent que les produits frais et non les produits transformés (Conso et al., 2002). Par ailleurs, les personnes qui manipulent des pesticides doivent observer un minimum de règles de protection lors de la préparation des produits et des matériels, pendant et après les traitements (Cietap, 2003).

L'homme n'est pas le seul organisme vivant à subir les effets des pesticides: les autres organismes animaux et végétaux sont exposés. Les études toxicologiques ont surtout été menées sur les milieux aquatiques et des critères d'écotoxicité ont été définis pour les algues, les poissons et les micro-crustacées (Sdqpv, 2002; Echaubard, 2002). Il faut signaler d'autres problèmes liés à l'utilisation des pesticides. Il s'agit des modalités de stockage et de transport ainsi que de l'élimination des produits non utilisés, des emballages et des eaux usées provenant du nettoyage des appareils de traitement (Fagot et Larrat, 2002).

## I.10. L'accumulation des pesticides

- Certaines espèces peuvent absorber et concentrer des pesticides sans en subir de conséquences apparentes, du moins jusqu'à un certain point. Les prédateurs qui s'en nourrissent risquent alors l'intoxication.
- Les pesticides se concentrent tout au long de la chaîne alimentaire (Fig. 4) (*Jurewicz et al., 2006*).



Figure 4 : L'accumulation des pesticides (*Jurewicz et al., 2006*)

## I. 11. Quels sont les facteurs qui influencent les effets toxiques ?

### I.11.1. La toxicité intrinsèque des pesticides

- Les pesticides n'ont pas tous le même degré de toxicité.
- une forte exposition à un pesticide de très faible toxicité n'aura généralement que peu de conséquences nocives pour l'organisme.
- une faible exposition à une substance très toxique pourra provoquer des effets nocifs importants pour la santé.
- Certaines caractéristiques physicochimiques, comme la grosseur des particules, la volatilité et la solubilité dans l'eau, peuvent influencer la réponse toxique (*Agrawal and Sharma, 2010*).

### I.11.2. Les facteurs individuels

Tous les individus ne répondront pas de la même façon à une dose toxique de pesticides. Certaines personnes peuvent effectivement être plus sensibles que d'autres lors de l'exposition à un produit toxique. Par ailleurs, une même personne peut réagir différemment d'une exposition à l'autre.

- ✓ Des facteurs génétiques peuvent influencer la capacité des individus à transformer les produits toxiques.
- ✓ Les fœtus, les enfants et les personnes âgées sont habituellement plus sensibles.
- ✓ Les hommes et les femmes peuvent absorber et métaboliser les produits différemment.
- ✓ La toxicité peut être influencée par l'état nutritionnel de la personne.



- ✓ Les femmes enceintes subissent une modification de leur activité métabolique.
- ✓ Les individus qui ont des problèmes de santé peuvent être moins résistants (*Lotti, 2002*).

### **I.11.3. Les facteurs environnementaux**

- ✓ Certains agents physiques, comme la lumière et la température, peuvent modifier les effets toxiques d'un produit chimique.
- ✓ L'exposition à plusieurs produits peut modifier les effets toxiques.
- ✓ Certains pesticides sont décomposés en produits encore plus toxiques dans l'environnement (*Agrawal and Sharma, 2010*).

### **I.12. Les biomarqueurs**

Le principe des biomarqueurs est de mesurer les molécules biochimiques produites (en général des molécules de détoxification) ou inhibées dans l'organisme en présence de toxiques

#### **I.12.1. Biomarqueurs d'expositions**

Ils indiquent que le polluant présent dans le milieu a pénétré dans l'organisme. Les biomarqueurs d'expositions sont les résultats de l'interaction du polluant avec des molécules biologiques dans les tissus et les liquides corporels.

Les produits de biotransformation des pesticides éliminés dans l'urine sont, de loin, les marqueurs les plus précoces de l'exposition. En effet, les pesticides absorbés sont généralement éliminés par cette voie et la sensibilité des techniques de mesure de ces métabolites est élevée. L'intérêt de ces biomarqueurs comme tests de dépistage de l'exposition tient au fait qu'ils sont détectables dans l'urine (*Richter et al., 1992*).

#### **I.12.2. Biomarqueurs d'effets**

Ces biomarqueurs permettent de montrer que le xénobiotique est entré dans l'organisme, et qu'après distribution dans les différents organes ou tissus, il a exercé un effet toxique ou non, sur une cible critique. La réponse de l'organisme regroupe des paramètres moléculaires, biochimiques, histologiques, cellulaires, immunologiques, et physiologiques.

### **I.13. Les insecticides**

Les insecticides sont des substances actives ayant la propriété de tuer les insectes, leurs larves et/ou leurs œufs. Les insecticides organiques de synthèse sont des molécules carbonées, synthétisées, et se distinguent des insecticides inorganiques ou minéraux. Parmi les insecticides organiques, trois grandes familles se distinguent : les organophosphorés, groupe existant depuis 1944, dont de nombreuses molécules ont été retirées du marché à cause de leur

toxicité ; les carbamates, groupe important comprenant également beaucoup de fongicides et d'herbicides ; enfin les pyréthrinoïdes de synthèse, qui présentent une toxicité moindre que les organophosphorés et les carbamates, et s'emploient à faible dose (Lotti, 2002).

### I.13.1. Les Carbamates

Les carbamates, dérivés de l'acide carbamique ( $\text{HOC(O)NH}_2$ ) sont des insecticides puissants. Ces produits ont un large spectre d'action ; certains sont systémiques. Ils agissent par contact et par ingestion, parfois également par inhalation, sur une grande variété d'insectes et de vers (Ecobichon, 2001 ; Agrawal and Sharma, 2010).

Ils agissent en inhibant l'activité enzymatique de l'acétylcholinestérase, inhibition qui peut être réversible dans certains cas. Le carbaryl est le carbamate le plus utilisé en raison de son spectre d'action très étendu pour les contrôles des insectes et en raison de sa faible toxicité chez les mammifères. Le carbofuran, l'aldicarbe, le carbosulfan ou encore le fénoxy-carbe sont également des carbamates largement utilisés (Fig.5) (Alain et al., 2004).

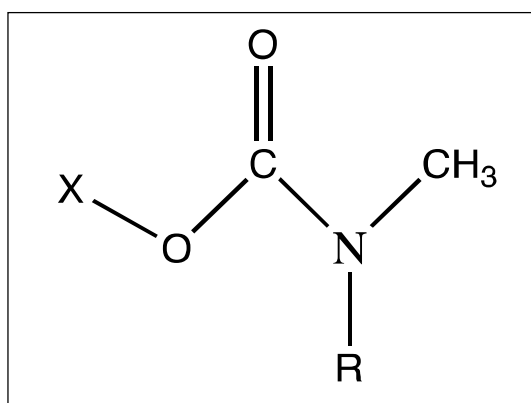


Figure 5 : Structure générale de carbamate (Ecobichon, 2001).

### I.13.2. Les Pyréthrinoïdes de synthèse

Sont dérivés de la molécule pyréthrine présente dans la fleur de pyrèthre dont l'activité insecticide était connue depuis l'époque des Perses. Les molécules de synthèse telles que le perméthrine, le cyperméthrine, le deltaméthrine sont des inhibiteurs d'estérase, ainsi que du canal sodium au niveau des membranes des neurones chez les insectes. Ces pesticides sont très puissants (Fig. 6) (Fréry et al., 2013).

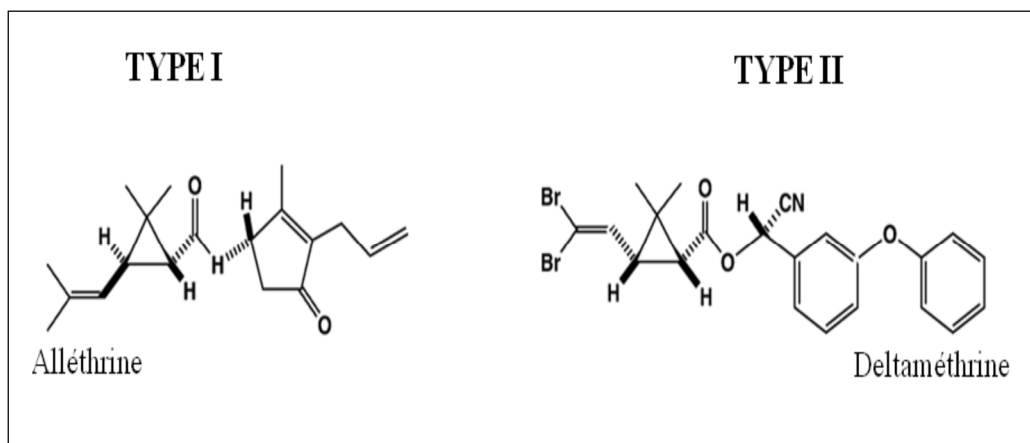


Figure 6 : Les insecticides de la classe des pyréthrinoïdes (Endris et al., 2000).

### I.13.3. Les Dérivés de l'urée

Sont des molécules en général à usage herbicide comme le diuron, le monuron et linuron. Les deux premières se sont révélées être mutagènes et tératogènes. Elles agissent par perturbation de la photosynthèse. La rémanence de ces molécules est moyenne, leur demi-vie étant de un à trois mois. Ils sont très solubles dans l'eau (Fig. 7) (Tron, 2001).

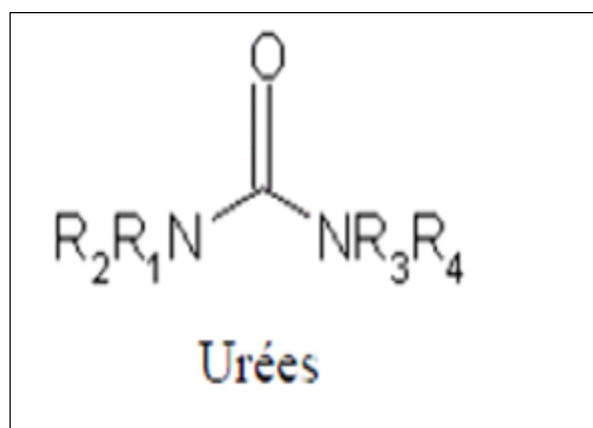


Figure 7 : structure de l'urée (Tron, 2001).

### I.13.4. Les organochlorés

Les organochlorés (OC) sont des insecticides qui contiennent du carbone, de l'hydrogène et des atomes de chlore. Ces sont les insecticides les plus anciens même s'il persiste actuellement peu de substances actives encore autorisées (Alain et al., 2004). Constituent la plus vieille classe d'insecticides de synthèse; ce sont les premiers à avoir été largement utilisés. Ils sont d'une grande efficacité mais leur très grande persistance et leur accumulation dans l'écosystème et la santé humaine font que leur usage a été progressivement et presque totalement abandonné (Fig. 8) (Porta and Zumeta, 2002).

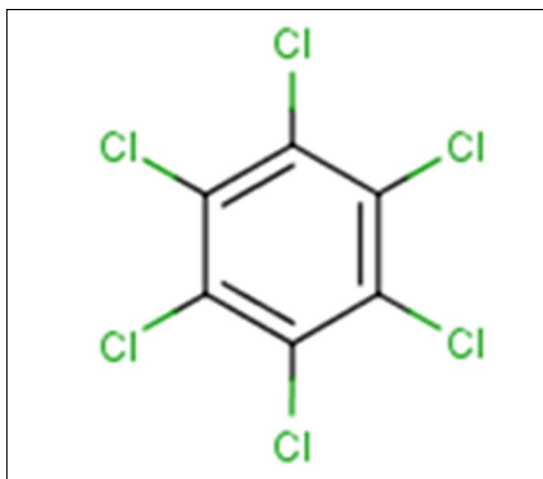


Figure 8 : Structure chimique de l'organochlorés (Porta et al., 2002).

Ils regroupent

- les dérivés biphényles dont le DDT ; le dicofol, le rhothane, le chlorbenside, le méthoxychlore,
- les cyclodiènes fabriqués par condensation de Diels-Alder d'un cycle diène avec une molécule diénophile. Il s'agit entre autres de l'aldrine, de la dieldrine, de l'endrine et de l'endosulfan. Ils ont des applications dans les domaines de la santé et de la protection des cultures, particulièrement dans la lutte contre les ravageurs du sol (Hildebrandt, 2008).
- l'hexachlorure de cyclohexane également connu sous le nom de HCH, dont l'isomère le lindane est un insecticide polyvalent très utile. Il a été prouvé que dans les conditions tropicales, en raison de sa tension de vapeur relativement élevée, son action résiduelle n'est pas aussi satisfaisante que sous les climats tempérés (Kumar, 1991).

#### I.13.5. Les organophosphorés

Les organophosphorés (OP) sont des insecticides qui agissent sur le système nerveux. Ils inhibent la synthèse de l'acétylcholinestérase (AChE), qui est bloquée sous une forme inactive, empêchant la transmission de l'influx nerveux chez les insectes entraînant ainsi leur mort (Floesser, 2001).

#### I.14. Importance des insecticides

En 1993, dans le monde, les pertes potentielles de culture ont été attribuées à 14% aux insectes, 12% aux maladies et 9% aux mauvaises herbes (FAO, 2001).

Les insectes produisent les dégâts les plus importants représentant au moins 50% des pertes en région tropicale (FAO, 2001) et pouvant atteindre 70 à 80% après 8 à 9 mois de stockage (Trematerra Et al., 2002).

Cette perte peut s'avérer un véritable désastre pour de nombreux paysans d'autant plus qu'à cela s'ajoutent les pertes pendant la récolte, le transport, le séchage, le battage (*Gwinner, 1996*). Certains paysans préfèrent se débarrasser de leur production même à vil prix juste après la récolte pour ne pas faire face à d'éventuelles pertes pendant le stockage. Les insecticides sont à ce jour, la principale arme de l'Homme contre ces insectes ravageurs et peuvent ainsi être considérés comme étant des facteurs de production à haut rendement. Ils sont nécessaires pour protéger le cultivateur ayant procédé à des investissements importants en réduisant considérablement les pertes causées par ces insectes (*Proctor, 1994*).

# *Partie II*

## II. Les organophosphorés

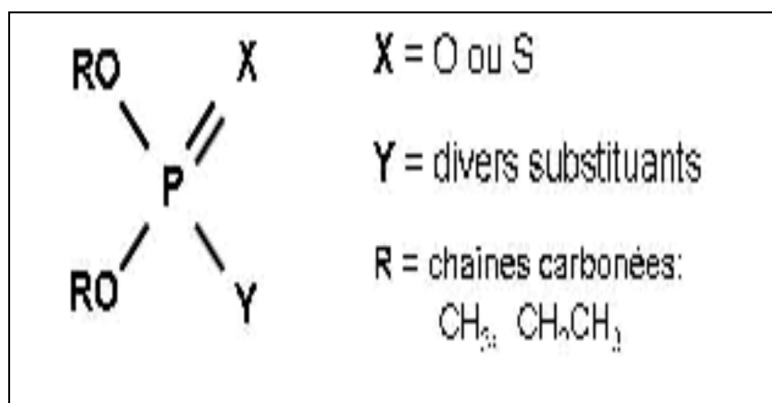
Les organophosphorés (OP) sont des toxiques potentiellement létaux en cas d'intoxication aiguë. Ces intoxications souvent volontaires sont fréquentes, particulièrement dans les pays en voie de développement avec une fréquence avoisinant trois million d'intoxications par an dans le monde entier et une mortalité de l'ordre de 200 000 personnes par an (*Worek et al., 2005 ; Eddleston et al., 2008*).

Les capacités neurotoxiques de ces substances furent découvertes d'abord chez l'Homme par le Dr. Schrader, quelques années avant la guerre 40-45, lors de l'élaboration de gaz de combat neurotoxiques comme le sarin, le soman et le tabun. Ce n'est que quelques années plus tard que leur action insecticide fut mise en évidence. Des lors, de nombreux OP ont été synthétisés (*Kwong, 2002*). Leurs propriétés physico-chimiques ont été modifiées afin d'améliorer leur activité insecticide mais également de manière à réduire leur stabilité dans l'environnement (*Lotti, 2002*). Leur forte capacité insecticide associée à une toxicité aiguë considérée modérée chez les mammifères et une stabilité relativement faible dans l'environnement (par rapport aux organochlorés) ont fait des OP la principale classe d'insecticides utilisés dans le monde, et encore actuellement (*Costa, 2006*).

Leur principe actif repose sur la perturbation du fonctionnement du système nerveux par l'inhibition d'une enzyme essentielle à son bon fonctionnement : l'acétylcholinestérase (AChE).

### II.1. Nature chimique des insecticides organophosphorés.

Tous les OP ont la même structure de base. Il s'agit d'ester d'alcools avec l'acide orthophosphorique ou avec l'acide thiophosphorique. On peut schématiser leur structure chimique comme ci-dessous (Fig. 9) :



**Figure 9 : Structure commune des Organophosphorés**  
(*Costa, 2006*)

Lorsque la double liaison avec le phosphore se fait avec un soufre, on parle d'organothiophosphates. Le groupe R est en général un groupe éthyle ou méthyle.

On peut subdiviser les OP en trois groupes, en fonction du type de substituant en Y (nommé en anglais « leaving group ») (Costa, 2006): **les OP aliphatiques** (par exemple : dichlorvos, malathion, acéphate, déméton, dicrotophos, diméthoate, éthion, formothion, mévinphos, monocrotophos, naled, ométhoate, phorate, phosphamidon, trichlorfon), **les OP à cyclephényl** (Par exemple : phosalone, parathion, éthylparathion, méthyl parathion, bromophos, chlorfenvinphos, fénitrothion, fenthion, fonofos, isofenphos, profénofos, protiofos) et **les OP à hétérocycle** (dont : chlorpyrifos, diazinon, étrimfos, isoxation, quinalphos, méthidation, phosmet).

## II.2. Propriétés physico-chimiques des organophosphorés.

Nous avons choisi de décrire les propriétés physico-chimiques et quelques propriétés de toxicité aiguë des deux OP: le chlorpyrifos (CPF) et la phosalone (PHO) et malathion et parathion et Diazinon

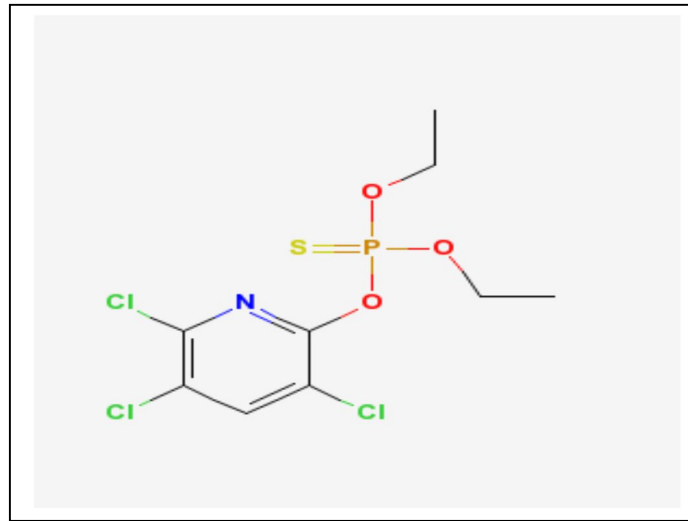
### II.2.1. Le chlorpyrifos

➤ **Utilisation** : le CPF est un insecticide organophosphoré à large spectre. Il est utilisé aussi bien pour tuer des moustiques que des cancrelats, des larves de scarabées, des puces, des mouches, des termites, des fourmis et des poux. Il est utilisé comme insecticide sur les graines, le coton, les fruits, les noix dans les champs et vergers, mais aussi sur des pelouses et plantes ornementales. Il est aussi répertorié comme antiparasitaire en utilisation directe sur le mouton et des dindes, mais aussi en utilisation indirecte, pour le traitement de site de cheval, des niches de chien, des logements domestiques, des bâtiments agricoles, des poubelles de stockage et des établissements commerciaux.

➤ **Nom pour l'utilisation professionnelle** : Dursban  
(mais aussi Empire, Eradex, Lorsban, Pageant, Piridane, Scout, et Stipend).



➤ **Structure chimique (fig10)**



**Figure 10 : Structure chimique du chlorpyrifos**

- **Formule moléculaire brute :**  $C_9H_{11}Cl_3NO_3PS$
- **Nom chimique :** (IUPAC) O,O-diéthyl O-3,5,6-trichloro-2-pyridyl phosphorothioate
- **Propriétés physiques**
  - Masse moléculaire : 350,59.
  - Solubilité dans l'eau : 0,002 g/l à 20 °C.
  - Point de fusion : 41,5 °C.
  - La pression de vapeur du CPF est de  $2,49 \times 10^{-3}$  Pa à 25°C.
  - Logarithme de son coefficient de partage octanol-eau : 4,82 à 5,11 (Élevé).
- **Persistence :** le CPF est fortement absorbé par le sol et sa persistance dans le sol va de deux semaines à un an en fonction du type de sol, de son pH et du climat.
 

La vitesse d'hydrolyse du CPF dans l'eau augmente en fonction du pH et de la température ainsi qu'en présence de cuivre. Le temps de demi-vie dans l'eau à 25°C est de 35 à 48 jours (Howard et al., 1995).
- **Limite de toxicité chez les animaux :** chez les mammifères, la toxicité aiguë est considérée comme modérée. En effet, chez les rongeurs, en fonction des sources, la LD50 (dose létale pour 50 % des individus) par voie orale chez le rat va de 82 à 270 mg/kg et de 60 mg/kg chez la souris. Chez les mammifères plus grands, la toxicité est plus modérée encore : chez le lapin, LD50= 1000 mg/kg et chez le mouton 800 mg/kg.
 

Le CPF paraît aussi toxique chez les oiseaux de grande taille que chez les petits mammifères : LD50 orale chez le canard 76 mg/kg, mais très toxique chez les oiseaux de petite taille:

LD50oral chez le pigeon : 10 mg/kg Par contre, la toxicité chez les organismes aquatiques est très élevée, tant chez les poissons que chez les invertébrés. Par exemple, après 48 heures d'exposition, la toxicité (LD50 : concentration létale pour 50% des individus) survient à des doses inférieures à 1dg/L (après 48 heures) pour les Daphnies (*Daphnia magna*) et la LC50 est de 0,009 mg/L (après 96 heures) pour la truite arc-en-ciel. Une accumulation du produit a été constatée dans les sédiments de rivières et dans les tissus des organismes aquatiques (*Retz et al., 1996*).

### II.2.2. La phosalone

- **Utilisation** : la PHO est un insecticide et acaricide non systémique, à large spectre, utilisé sur les arbres à fruits décidus, sur les légumes du jardin, sur le coton, les pommes de terre. Son activité insecticide peut durer 12 à 20 jours (*Grandjean and Landrigan, 2006*).
- **Nom pour utilisation professionnelle** : Azonfène, Benzofos, Rubitox, Zolone and RP 11974
- **Formule moléculaire brute** :  $C_{12}H_{15}ClNO_4PS_2$
- **Structure chimique**(fig11)

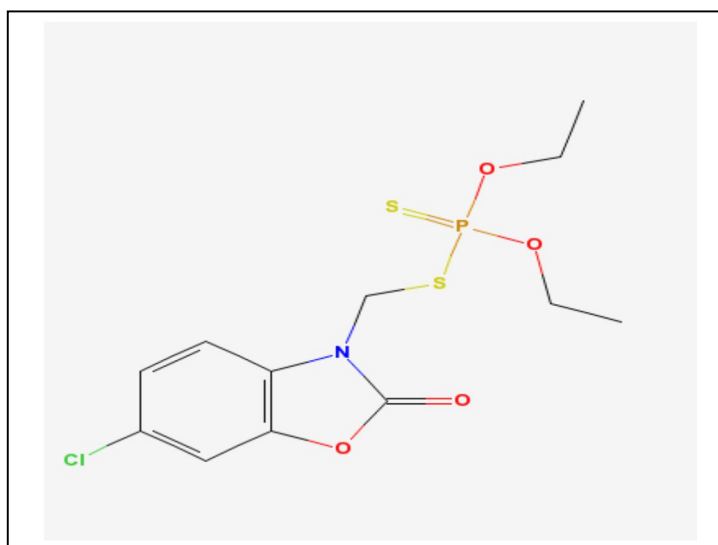


Figure 11 : Structure chimique du phosalone

- **Noms chimiques** : S-6-chloro-2, 3-dihydro-2-oxobenzoxazol- 3-ylmethyl O
- **Propriétés physiques** :  
 Masse moléculaire : 367,82  
 Solubilité dans l'eau : 10 mg/l à température ambiante  
 Point de fusion : 45-48°C

La pression de vapeur : négligeable à température ambiante

Logarithme de son coefficient de partage octanol-eau : 3,77 – 4,38 (élevé)

➤ **Persistence**

Dans l'eau, la PHO est stable à pH 7 et a une demi-vie de 9 jours à un pH de 9. La PHO se dégrade rapidement dans le sol (1-7 jours). La dissipation complète du produit des feuilles d'arbres fruitiers peut durer 1 à 9 semaines.

- **Limite de toxicité chez les animaux** : chez les mammifères, la toxicité aiguë est modérée. La LD50 de la PHO par voie orale se trouve entre 82 et 205 mg/kg chez les rats mâles et entre 90 et 170 mg/kg pour les rats femelles. Elle est comprise entre 73 et 205 mg/kg chez la souris et a été établie à 2000 mg/kg chez les lapins. Chez les rats, en exposition chronique par voie orale, 2,4 mg/kg. jour est répertorié comme le niveau le plus bas sans effet sur l'activité de l'AChE plasmatique et 7,5 mg/kg. jour durant 1 mois paraît ne pas donner d'effet systémique observable. La toxicité est très forte pour les organismes aquatiques. Par exemple, la LC50 pour la truite arc-en-ciel est de 0.3 à 0.63 mg/l (Grandjean and Landrigan, 2006).

### II.2.3. Le malathion

➤ **Utilisation**: Le malathion est un pesticide organophosphoré largement utilisé dans le monde, il est employé comme insecticide en agriculture et en usage vétérinaire (Flessel et al., 1993), et appliqué pour l'extermination des poux chez l'homme. En tant qu'insecticide, le malathion est utilisé pour contrôler les pucerons, les mouches, les sauterelles, les poux, les fourmis, les araignées et les moustiques. Il est appliqué sur la luzerne, le trèfle, les pâturages, les récoltes céréalières, le coton, le soja, les betteraves à sucre, le maïs, les haricots, les myrtilles et les grains stockés à l'intérieur des maisons (Roberts, 2002).

- **Nom pour utilisation professionnelle** : Riddex Cythion (Kemsan), Malathion 500 (United Agri Products), Gardex (Gardex Chemicals), Fyfanon® ULV (Cheminova).

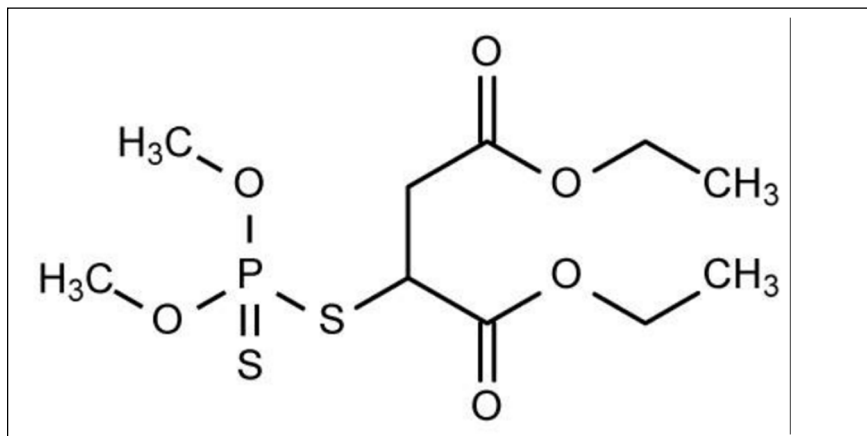
➤ *Structure chimique (fig12)*

Figure 12: Structure chimique du malathion (Moore et al., 2010).

➤ *Formule moléculaire brute* :  $C_{10}H_{19}O_6PS_2$

➤ *Nom chimique* : phosphorodithioate de S-[1,2-bis(éthoxycarbonyl) éthyle] et de O,O-diméthyle

➤ *Groupe chimique* : organophosphoré

➤ *Type de pesticide* : acaricide et insecticide

➤ *Propriétés physiques*

Masse moléculaire : 330,36

Solubilité dans l'eau : 146,16 mg/l

Point de fusion : 2,43 c°

La pression de vapeur du malathion est de  $1,2 \times 10^{-3}$  Pa

Logarithme de son coefficient de partage octanol-eau : 2,84

➤ *Persistance*

La vitesse d'hydrolyse du malathion varie en fonction du pH, de la température et de la nature de l'eau (Zheng and Hwang, 2006 ; Druzina and Stegu, 2007) et de l'activité microbienne (Olvera-Hernandez et al, 2004). sa demi-vie varie de 0,2 semaine (pH = 8) à 21 semaines (pH = 6), la demi-vie est comprise entre 9 et 10 jours (Medina et al., 1999).

➤ **Toxicité humaine**

Le métabolite spécifique dicarboxylé du malathion a été mis en évidence dans près de  $\frac{3}{4}$  d'urines de la population générale (concentration maximale : 107  $\mu\text{g/L}$ ). A la suite d'expositions professionnelles, les concentrations urinaires du métabolite également spécifique monocarboxylé étaient comprises entre 0,13 et 5,3 mg/L. A la suite d'une intoxication mortelle, ces deux métabolites (monocarboxylé et dicarboxylé) ont été décelés dans du sang à des concentrations comprises entre 3 et plus de 20 mg/L. Dans d'autres cas mortels, le malathion a été mis en évidence à des concentrations pouvant atteindre plus de 500 mg/L de sang et près de 200 mg/L d'urine.

#### II.2.4. Diazinon

- **Utilisation** : Diazinon a agricole, commercial, et les usages domestiques, mais usages domestiques prédominer. usage agricole estimée est de 1,5 millions de livres par an. Cultures en utilisant le plus diazinon sont les amandes, ber-ries, noix de pécan, et les nectarines. Environ 75 million applications domestiques sont faites chaque année, 18 millions et 57 millions d'intérieur extérieur de lion . Accueil, pelouse et jardin l'utilisation totalise 5,5 millions de livres par an.
- est un insecticide organophosphoré utilisé pour lutter contre les insectes nuisibles dans le sol et la maison, ainsi que les insectes suceurs et broyeur et les acariens dans une grande variété de cultures. Il est aussi utilisé comme ectoparasiticide pour animal.
- **Nom pour l'utilisation professionnelle** : DZN ; Knox Out 2FM, dimpylate

➤ *Structure chimique (fig13)*

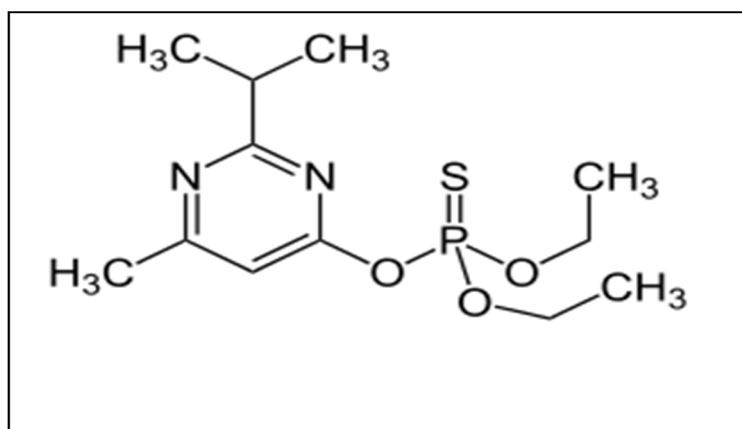


Figure 13: Structure chimique du Diazinon

**Formule moléculaire brute :** C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>PS

➤ **Nom chimique :** Diazinon : phosphorothioate 0,0-diéthyl 0-(2-isopropyl-6-Méthyl-4-Pyrimidinyl).

➤ **Propriétés physiques**

Masse volumique : 270 kg/m<sup>3</sup>

Solubilité dans l'eau : Dispersion ,40 mg/L à 20°C

Point de fusion : :< 25 °C

La pression de vapeur:  $1,9 \times 10^{-2}$  Pa à 20°C

Logarithme de son coefficient de partage octanol-eau :3,02.

➤ **Persistance**

Le diazinon n'est pas très persistant dans le sol où sa dégradation chimique et biologique est rapide. La demi-vie du diazinon dans le sol varie de 21 à 80 jours, selon le type de sol, sa teneur en eau, l'activité des microorganismes et la concentration du pesticide. On ne considère pas que le diazinon soit une substance ayant beaucoup tendance à la lixiviation. Le diazinon est hydrolysé lentement dans l'eau en isopropyl-2méthyl-6 hydroxy-4 pyrimidine, une substance moins toxique; la demi-vie du diazinon est de 185 jours dans des eaux neutres (pH 7,4), de 0,5 jour à un pH de 3,14 et de six jours à un pH de 10,9.

➤ **Limite de toxicité chez les animaux**

Chez les mammifères, la toxicité aigüe est modérée. La LD<sub>50</sub> de la diazinon par voie orale est de 1866 mg/kg chez le rat. Chez les lapins en exposition par voie cutanée est inférieure de 2020 mg/kg. Pour l'inhalation CL50 chez le rat mâle est : > 3 mg/L (4 h) (diazinon). la sensibilisation cutanée (cobaye) : N'est pas un sensibilisant.

#### II.2.4. Parathion

- **Utilisation** : Le parathion est un insecticide organophosphoré non systémique. Il est largement utilisé dans l'agriculture pour contrôler les insectes suceurs et broyeurs de fruits, vignes, le houblon, le coton et cultures.
- **Nom pour utilisation professionnelle** : ethylparathion, DNTP, parathion-méthyle, A-Gro, Azofos, Azaophos, Bladan-M, Cekumethion, Dalf, Devithion, dimethylparathion,
- **Formule moléculaire brute**: C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>5</sub>PS
- **Structure chimique (fig14)**

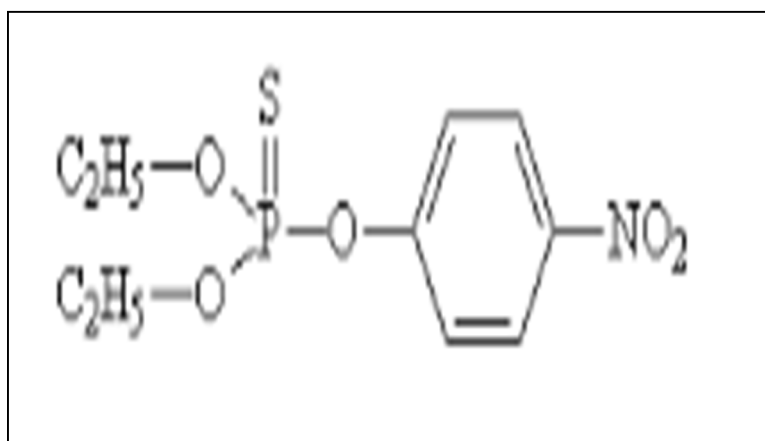


Figure 14: Structure chimique du Parathion

- **Noms chimiques** : O,O-diethyl-O-(4-nitrophenyl) phosphorothioate

- **Propriétés physiques**

Masse moléculaire : 291.27g /mol

Solubilité dans l'eau : Solubilité dans l'eau: 55 - 60 mg/l (20°C); soluble dans la plupart des solvants organiques; légèrement solubles dans le pétrole et les huiles minérales

Point de fusion : 35 –36 °C

La pression de vapeur : 0,41 mPa (25 °C)

Logarithme de son coefficient de partage octanol-eau : 3 – 3,43

➤ **Persistence**

Les taux d'évaporation du parathion-méthyle à partir des champs de coton traités ont été mesurés 12 heures (12,6 mg/litre) et 24 heures (0,2 mg/litre) après une opération de pulvérisation.

➤ **Toxicité humaine**

Parathion est un organophosphoré plus toxique, dose excessive humaine fatale est survenue par ingestion, inhalation, contact oculaire et dermique. Des doses orales dans la gamme de 120-900mg ont été mortels ; toutefois Trois les individus ont survécu beaucoup plus élevé rapporté des doses dans la plage de 20 à 40 g. La dose létale minimale pour un être humain était 0 .171mg / kg par voie orale .La dose orale létale minimale estimée varie de moins de 10 mg à 120 mg. Les concentrations plasmatiques de parathion dans cas mortels ont été dans la gamme de 0,5-34 mg / l.

Parathion déprime l'activité soit pseudocholinestérase plasma ( AChE) ou rouge sang acétylcholinestérase cellulaire (AChE) . Niveaux ChE Plasma semble être une sensible indice de l'exposition et peut être mieux corrélée avec les effets cliniques puis de sang concentrations.

Parmi les symptômes d'empoisonnement , le système nerveux central (SNC )et périphérique système nerveux (PNS )dépression, cardiaque et la dépression respiratoire ,dispnea ,fourrerps , faiblesse, nausées, vomissements, myosis , maux de tête, et le coma ont été signalés .Les symptômes peuvent être retardés jusqu'à 12 h.

Dans les lieux de travail , un acceptable lorsqu'on niveau d'exposition de l'opérateur ( NAE0 ), établi à partir de lacourt-étude à long terme chez des volontaires humains est de 0,006 mg / kg .

### II.3. Le mécanisme d'action des organophosphorés

Après absorption, de nombreux OP doivent être activés par des oxydases, des hydrolases et des transférases au niveau hépatique avant d'être toxiques pour l'homme, la connaissance de ces mécanismes permettant de déterminer le délai d'apparition des manifestations toxiques (*Hayes et al., 1989*).

Leur mécanisme d'action neurotoxique implique l'inhibition de l'AChE. Cette inhibition se réalise lorsque les organophosphorés vont se fixer sur le groupe hydroxyle de la serine du site actif de l'AChE, ce qui empêche la liaison de cette enzyme avec l'acétylcholine.

L'AChE est une enzyme estérase nécessaire au fonctionnement des synapses du système nerveux central et de la jonction neuromusculaire. En effet, cette enzyme extracellulairehydrolyse en quelques millisecondes l'acétylcholine libre dans la fente synaptique,



en acétate et choline. Elle fournit un des moyens de mettre un terme à l'activation des récepteurs cholinergiques (Milan *et al.*, 2006).

L'inhibition de l'AChE provoque une accumulation de l'acétylcholine libérée dans la fente synaptique lors d'une stimulation nerveuse, menant à une hyperstimulation des récepteurs cholinergiques. En conséquence, le passage de l'information nerveuse est perturbé jusqu'au non fonctionnement des synapses, ce qui peut mener à l'apparition de divers troubles nerveux pouvant aller jusqu'à la mort de l'individu (Lotti, 1995).

### II.3.1. L'inhibition de l'acétylcholinestérase par les organophosphorés

La plupart des OP (dont le CPF et la PHO) sont synthétisés sous une forme assez peu toxique, dans laquelle le phosphore est lié à un soufre par une double liaison. La forme active des OP est leur métabolite dit « oxon », forme dans laquelle la double liaison P=S, est substituée par une liaison P=O. C'est donc cette forme qui est plus particulièrement capable d'inhiber fortement la famille des cholinestérases dont l'AChE. En ce qui concerne le CPF, il exerce cette action sur les cholinestérases, principalement via son métabolite actif, le CPF oxon (CPO). L'interaction entre les formes « oxon » et l'AChE se fait de manière covalente par phosphorylation de la sérine du centre catalytique. Cette liaison entre les OP et l'AChE est irréversible avec la plupart des OP à l'exception des OP diméthyles (Lotti, 1995).

L'inhibition de l'enzyme AChE provoque une accumulation d'acétylcholine dans les synapses et une sur stimulation des récepteurs muscariniques et nicotiniques provoquant un certain nombre de troubles et symptômes décrits plus bas dans les effets toxiques des OP (Fig. 15) (Costa, 2006).

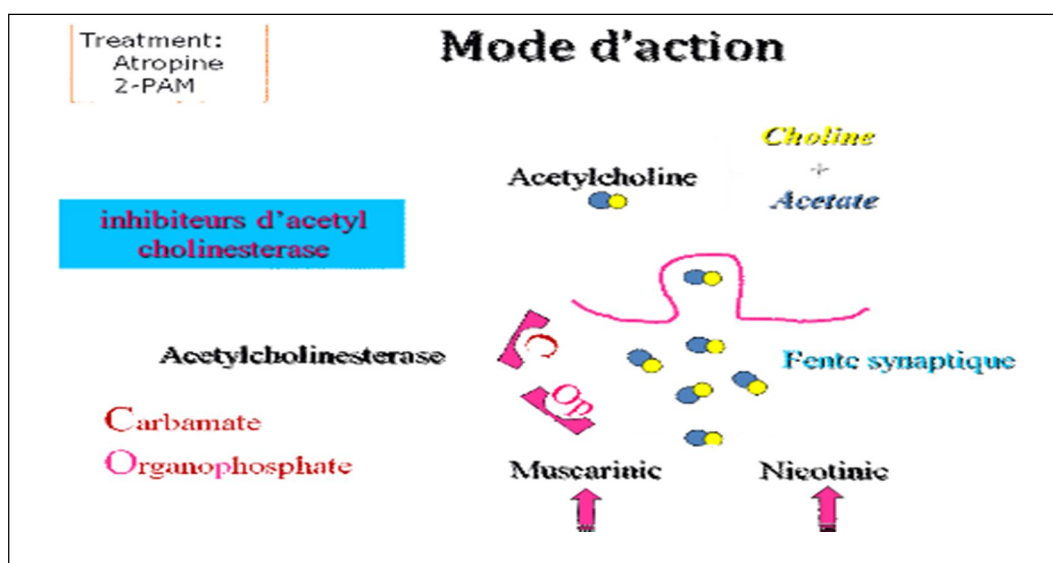


Figure 15 : Inhibition des cholinestérases par les organophosphorés (Bismuth, 1993).

### II.3.2. Effets sur d'autres systèmes enzymatiques

Certains OP peuvent phosphoryler une protéine du système nerveux central, la neuropathy target estérase (NTE) encore dénommée estérase neurotoxique en raison de ses propriétés neurotoxiques (Milan *et al.*, 2006). Cette enzyme se retrouve également dans les leucocytes et les plaquettes. La diminution de sa forme lymphocytaire est un facteur prédictif de survenue d'une neuropathie post-intervallaire en raison de ses propriétés neurotoxiques (Moretto *et Lotti*, 1998).

### II.4. Métabolisme des insecticides organophosphorés et du chlorpyrifos

Chez les mammifères, les OP sont rapidement métabolisés, principalement par le foie, même si une petite fraction reste stockée dans les tissus adipeux. Cette métabolisation se fait par deux voies différentes.

L'une d'entre elles est la désulfuration oxydative de la double liaison avec le phosphore, par un cytochrome P450 du foie (qui est spécifique à l'OP), qui donne lieu au métabolite oxon. On parle de bioactivation puisqu'on passe à une forme active, capable d'interagir avec les cholinestérases. Ce métabolite est hydrolysé par une A-estérase : par acétylcholinestérase 1 (PON-1) ou par une B-estérase en dialkylphosphate (DAP) et un métabolite organique inactif. Si l'organophosphoré n'est pas converti en oxon, il peut, par une seconde voie, être directement hydrolysé par un cytochrome P450 en son métabolite organique inactif et en dialkylthionate (Costa, 2006). De cette manière, le chlorpyrifos (CPF) est métabolisé par un Cytochrome P450 en Chlorpyrifos-Oxon (CPO), le métabolite actif. C'est la bioactivation du CPF. Il peut ensuite être hydrolysé par une A-estérase (la PON-1) ou une B-estérase en diéthylphosphate (DEP) et 3, 5, 6-trichloro-2-pyridinal (TCP), ce dernier étant le métabolite inactif. C'est une des voies de détoxification du CPF. Il en existe une autre dans laquelle le CPF peut être directement hydrolysé en diéthylthiophosphate et TCP. Ce dernier métabolite est éliminé dans les urines sous forme de sulfates ou glucuronides de TCP (Fig. 16) (Timchalk *et al.*, 2006).

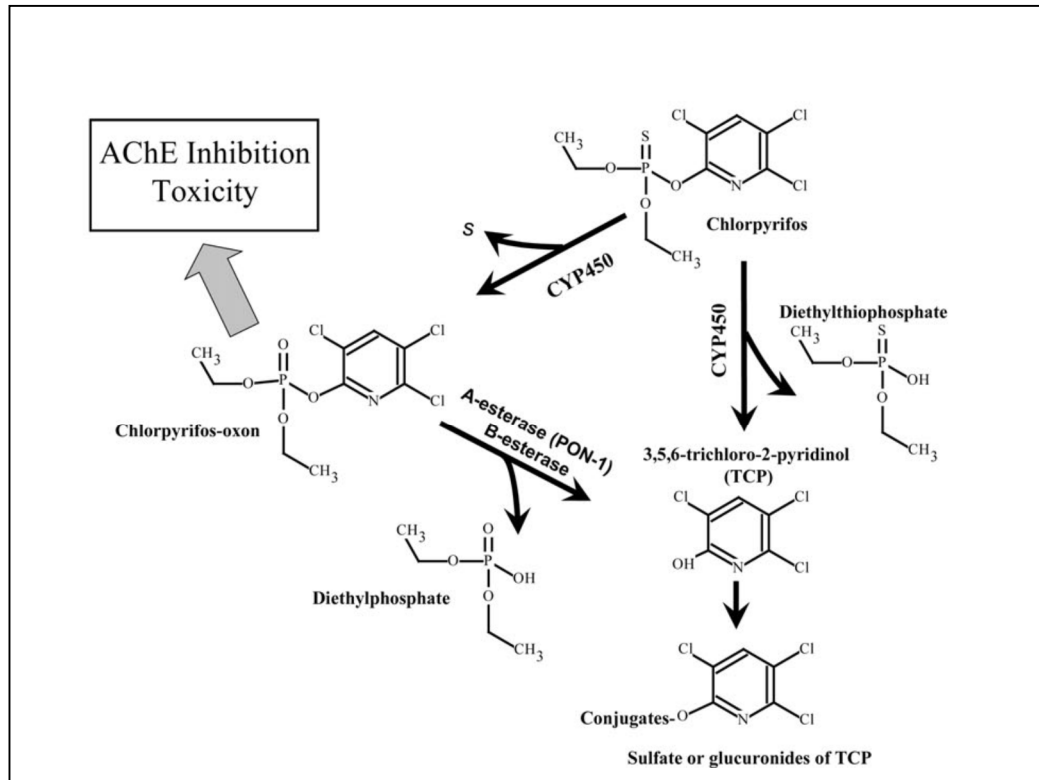


Figure 16 : Schéma de la métabolisation du CPF (Timchalk et al., 2006)

# *Partie III*

### III.1. Organophosphorés et stress oxydant

#### III.1.1. Le stress oxydant

Pour mieux comprendre le phénomène du stress oxydant il faut tout d'abord connaître que signifie les radicaux libres (RL) et qui peuvent être défini autant qu'espèces chimiques (partis de molécules, des molécules ou des atomes) contenant un ou plusieurs électrons non appariés dans leur couche externe. La présence de cette électron non apparié permet à ces molécules d'avoir une grande instabilité, qui est exprimée par une réactivité extrême et une vie très courte et qui leur permet de jouer un rôle d'accepteurs d'électrons en soustrairont les électrons à d'autres molécules, cette perte d'électrons coïncide au processus de l'oxydation (*Wu and Cederbaum, 2003*).

Alors que le Stress Oxydant (SO) est actuellement défini comme "un déséquilibre de la balance entre les pro-oxydants et les antioxydants en faveur des premiers, conduisant à une perturbation du contrôle et delà signalisation redox des cellules et/ou à des dommages moléculaires. Le système pro-oxydant comprend les espèces réactives de l'oxygène (ERO) et de l'azote (ERN). Celles-ci sont composées en grande partie de radicaux libres, et de molécules non-radicalaires mais néanmoins oxydantes, qui comme les RL sont hautement réactives (Tableau 3). Une augmentation de la présence des ERO et ERN est le résultat d'une augmentation de leur production et/ou d'une diminution du système antioxydant chargé de les neutraliser (*Halliwell, 1996*).

**Tableau 3 : Principales espèces réactives de l'oxygène et de l'azote  
(Devasagayam et al., 2004)**

Espèces Réactives dérivées de l'Oxygène (ERO)		Espèces Réactives dérivées de l'Azote (ERN)	
Anion superoxyde	$O_2^{\circ-}$	Oxyde nitrique	$^{\circ}NO$
Radical hydroxyle	$^{\circ}OH$	Peroxynitrite	$ONOO^-$
Peroxyde d'hydrogène	$H_2O_2$	Acide proxy-nitreux	$ONOOH$
Radical Peroxyle	$ROO^{\circ}$	Dioxyde de nitrogène	$NO_2$
Hydro-peroxyde	$ROOH$		
Oxygène singulet	$^1O_2$		
Ozone	$O_3$		

### III.1.1.1.Sources des radicaux libres

Les ERO et ERN peuvent être, soit de source exogène, soit de source endogène. Les sources exogènes sont surtout d'origines physique et chimique (par exemple les radiations X ou gamma, les UV [315-400 nm], la radiolyse de l'eau, les réactions photochimiques ...). Concernant les origines endogènes, le principal précurseur des ERO et ERN est l'anion superoxyde ( $O_2^{\circ-}$ ), provient de différentes sources cellulaires (*Devasagayam et al., 2004*).

L'anion superoxyde peut être formé à partir des enzymes qui se retrouvent dans la paroi vasculaire telle que les NADPH oxydases qui font intervenir la NADH ou la NADPH.

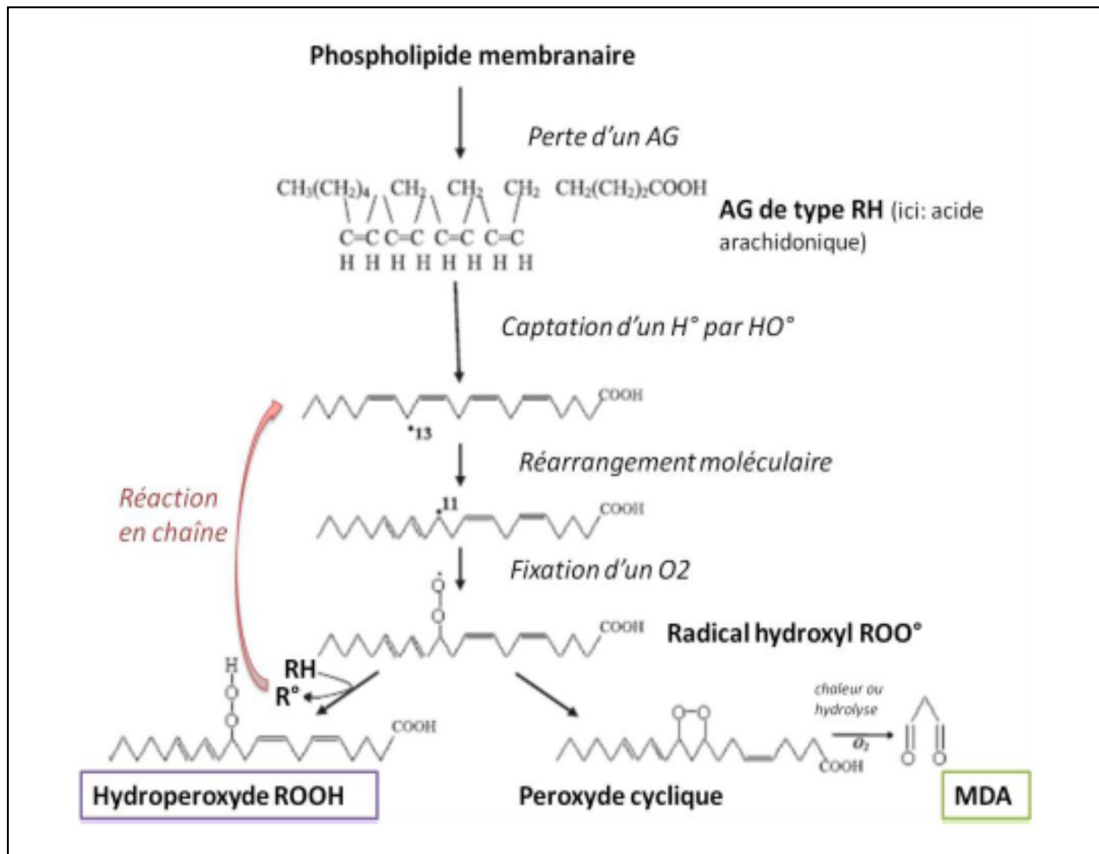
L'oxydation de l'acide arachidonique lors de son métabolisme par les lipo-oxygénases ou les cyclo-oxygénases permis la formation des hydroperoxydases indispensables pour les leucotriennes.

La xanthine oxydase qui joue un rôle très important dans la production des RL tel que l'anion superoxyde et le Peroxyde d'hydrogène lors de la perfusion ou de l'ischémie (*Devasagayam et al., 2004*).

Au niveau de la mitochondrie la réduction de l'oxygène par les voies enzymatiques permet la formation de l' $H_2O$  qui subit une réduction mono-électronique qui conduit à la production de l'anion superoxyde, Ce dernier intervient dans d'autres réactions en produisant le radical hydroxyle (*Michelson, 1982*).

### III.1.1.2.Pathologies induites par les radicaux libres

Les RL produisent des lésions au niveau des organes, ces dernières se traduisent par une peroxydation des acides gras polyinsaturés (fig17) en provoquent l'altération des membranes lysosomiales et mitochondriales. Effectivement ce phénomène conduit à une déformation membranaire sous forme de percées ioniques (*Halliwell, 1996*).

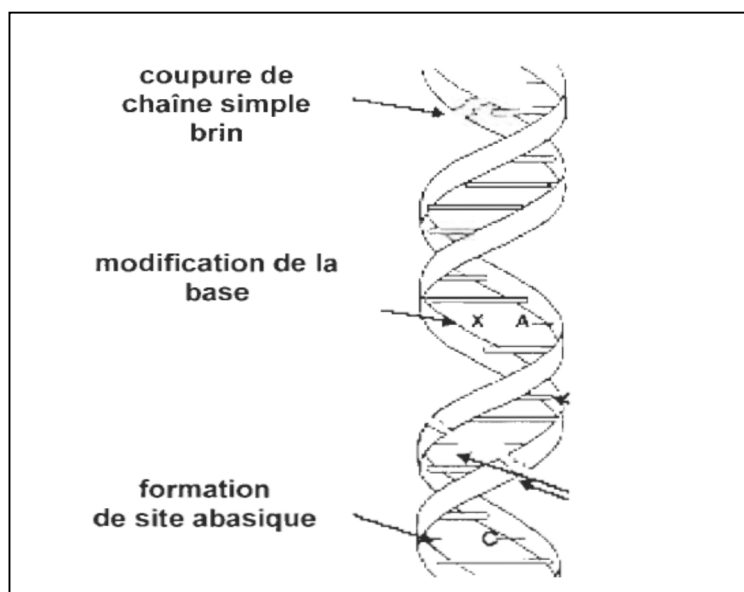


**Figure 17 :Oxydation d'un phospholipide membranaire conduisant soit à une réaction en chaîne de peroxydation lipidique soit à un réarrangement moléculaire (Powers and Jackson, 2008).**

La toxicité des RL atteint précisément les protéines porteuses d'un groupement sulfhydryle Telle que les enzymes cellulaires en induisant des dommages majeurs qui s'expriment par des perturbations au niveau des réactions biochimiques stimulé ces enzymes.

Aussi l'atteinte des tissus conjonctifs et précisément l'acide hyaluronique et les microfibrilles du collagène qui sont les constituants basiques de ces tissus. Cette atteinte survient sous forme de fibrose et de sclérose (*Powers and Jackson, 2008*).

Enfin l'atteinte des acides nucléiques se fait au niveau des chromosomes en induisant une peroxydation lipidique qui provoque des lésions au niveau de l'ADN (fig.18) avec dénaturation, en entraînant des cassures chromosomiques avec de graves conséquences sur la multiplication, la réplication ou la transmission du message génétique et donc sur la synthèse des protéines. Cela explique le grand nombre de maladies où les RL sont accusé (*Favier, 2006*).



**Figure18: Lésions de l'ADN induites par les radicaux libres (Favier, 2006).**

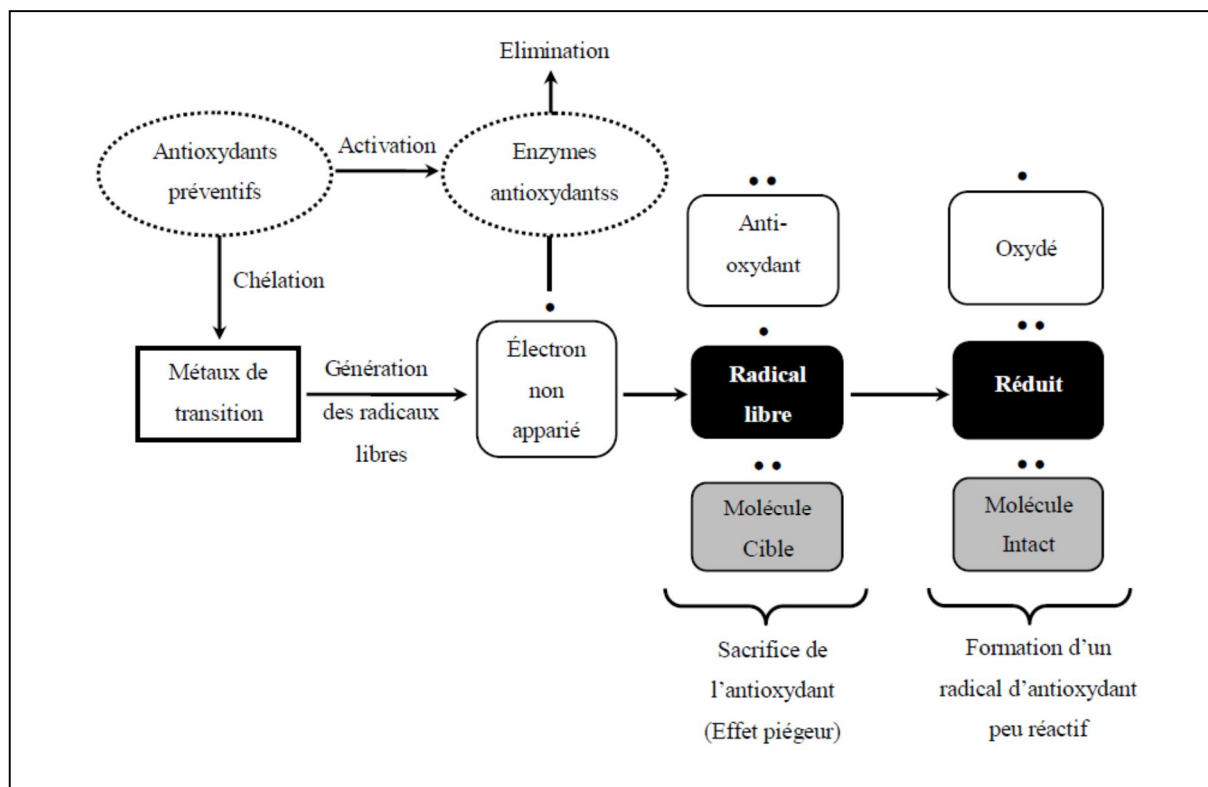
### III.1.1.3. Les systèmes antioxydants

La production de RL est permanente au sein de la matière vivante. Des systèmes physiologiques de défense existent et sont essentiellement représentés par les enzymes spécifiques, Superoxyde dismutase (SOD), Catalase (Cat), Glutathion peroxydase (GPx) et les piègeurs de RL. Lorsque les systèmes antiradicalaires physiologiques sont dépassés soit en raison d'une diminution de l'activité enzymatique, soit en raison d'une exagération de la production radicalaire, la neutralisation des RL fait intervenir d'autres systèmes cellulaires tels que les membranes, les acides nucléiques et les protéines à l'origine du pouvoir pathogène des RL. De l'oxydation radicalaire des lipides membranaires, des protéines et des acides nucléiques résulte une altération profonde des membranes et du métabolisme cellulaire (*Haliwell and Gutteridge, 1999*).

Les antioxydants d'origine alimentaire participent soit directement, soit comme constituants ou précurseurs de défenses endogènes au contrôle du stress oxydant. Ainsi, outre les polyphénols, les vitamines E et C, les caroténoïdes et les composés alliacés, ou les éléments trace (zinc, sélénium, cuivre, manganèse) constituants des défenses enzymatiques antioxydantes, d'autres constituants de l'alimentation, comme les vitamines du groupe B, le chrome ou le magnésium, agissent comme des antioxydants indirects via la régulation de l'homocystéinémie



(vitamines du groupe B), l'amélioration de la sensibilité à l'insuline (chrome) ou la lutte contre l'inflammation (magnésium) (fig19) (Evans and Halliwell, 2001).



**Figure19 : Mécanismes d'action des antioxydants (Evans and Halliwell, 2001).**

### III.1.2. Parathion et stress oxydative

Utilisé pour traiter les sols et les parties aériennes des végétaux, cet organophosphoré (OP) cible également l'acétylcholinestérase. Il est rapidement absorbé par voie épidermique, respiratoire, digestive et oculaire, puis éliminé essentiellement par voie rénale. Le parathion est principalement biotransformé au niveau du foie mais aussi dans d'autres tissus (cerveau, poumons...). Ses effets toxiques sont liés à sa désulfuration oxydative par les cytochromes P450, CYP2B6 et 2C19 aboutissant à la production du paraoxon (Foxenberga et al., 2011). Ces mêmes enzymes conduisent à sa détoxification via la formation d'alkylphosphates et de p-nitrophénol, qui excrétés par voie urinaire constituent des biomarqueurs d'exposition chez les applicateurs. Le paraoxon est quant à lui détoxifié par les estérases et la paraoxonase 1 (PON1). le parathion (ainsi que le méthyl-parathion) induit un stress oxydant (mesure de la peroxydation lipidique) et une génotoxicité (fig. 20) (UnaldiCoral et al., 2009 ; Edwards et al., 2011).

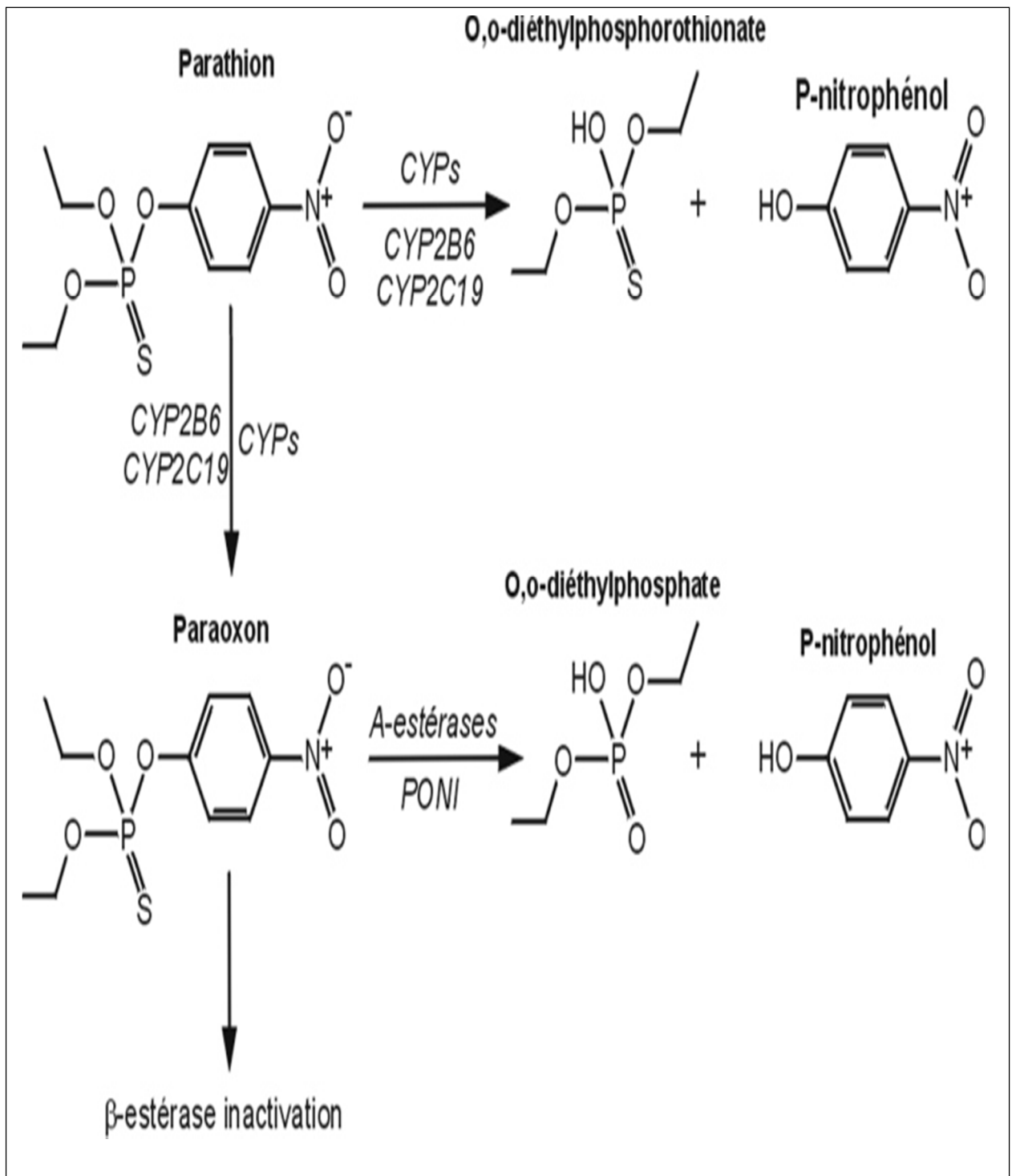


Figure20: Voies de biotransformation du parathion (Edwards et al., 2011).

### III.2. Manifestations cliniques de l'intoxication aiguë

Classiquement trois syndromes caractérisent ce type d'intoxication :

#### III.2.1. Le syndrome muscarinique

Le syndrome muscarinique associe des signes oculaires avec myosis, troubles de l'accommodation, photophobie, douleurs oculaires, des signes respiratoires avec bronchospasme, hypersécrétion lacrymale, sudorale, nasale, salivaire et bronchique pouvant entraîner un véritable œdème pulmonaire, des signes digestifs avec spasmes gastro-intestinaux et coliques, incontinence fécale, nausées et vomissements, des signes cardiovasculaires avec hypotension artérielle, bradycardie, puis arrêt cardiaque (*Milan et al., 2006 ; Aardema et al., 2008*).

#### III.2.2. Le syndrome nicotinique

Le syndrome nicotinique associe des fasciculations musculaires et des crampes, puis une asthénie rapidement croissante par atteinte de la plaque motrice évoluant vers la paralysie des muscles striés et l'arrêt respiratoire. Ces signes sont d'apparition plus tardive et signent la gravité de l'intoxication (*Milan et al., 2006 ; Bismuth, 1993*). Une hypertension artérielle avec tachycardie peut s'observer au début de l'intoxication.

#### III.2.3. Le syndrome central

Le syndrome central associe des troubles du comportement avec ataxie, des crises convulsives intenses de type tonico-clonique, une encéphalopathie avec coma contemporaine de la dépression respiratoire (*Eddleston et al., 2008 ; Aardema et al., 2008*).

Ces signes sont corrélés au degré de baisse de l'AChE et apparaissent en général lorsque celle-ci s'abaisse au-dessous de 50 % ; une inhibition de plus de 90 % est à l'origine d'intoxications graves (*Thiermann et al., 2005 ; Brahmi et al., 2006*) (tableau 4).

**Tableau 4: Relation entre la sévérité clinique d'une intoxication aux organophosphorés et la réduction de l'activité acétylcholinestérasique (Brahmi et al., 2006).**

Activité AchE (%)	Degré de sévérité	Signes et symptômes
21—50	Léger	Myosis, hypersalivation, nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales, bradycardie...
11—20	Modéré	Altération de l'état de conscience, troubles de l'élocution, fasciculations musculaires, fièvre, hypersécrétion bronchique, hypertension artérielle
< 10	Sévère	Paralyse, Tmdème pulmonaire, détresse respiratoire, hypotension, coma, convulsions

### III.3. Effet des pesticides sur la santé humaine

Les pesticides regroupent un grand nombre de spécialités de toxicité variable pour l'homme. Parallèlement, ces produits sont transformés en différents métabolites susceptibles d'engendrer d'autres répercussions sur l'organisme humain.

D'une manière générale, les principaux facteurs influant sur la toxicité des pesticides pour l'homme sont : La dose, les modalités d'exposition, le degré d'absorption, la nature des effets de la matière active et de ses métabolites, l'accumulation et la persistance du produit dans l'organisme (Ferragu, 2009).

Les effets retardés des pesticides sur la santé humaine peuvent être la conséquence d'une exposition passée, généralement intense : exposition aiguë, ou bien d'expositions de plus faible intensité mais répétées dans le temps : expositions chroniques (Multigner, 2005).

### III.3.1 Effet sur la femme enceinte et le fœtus

Le développement humain est particulièrement vulnérable aux effets des produits chimiques toxiques, dont les pesticides font partie. L'exposition des femmes enceintes aux pesticides, et dans certains cas l'exposition des enfants en bas âge eux-mêmes, a été associée à des effets néfastes pour la santé des enfants, tels que : un poids et une taille réduits à la naissance et des malformations congénitales, un quotient intellectuel plus faible, des modifications du comportement, une incidence plus importante de la leucémie et d'autres cancer (*Collota, 2013*).

### III.3.2 Effet sur le comportement

Des effets néfastes sur le comportement des enfants (principalement des problèmes d'attention) ont été associés à l'exposition prénatale. Le trouble du déficit de l'attention avec hyperactivité (TDAH) est un trouble complexe dont les causes précises sont inconnues. Environ 8 à 9 % des enfants scolarisés souffriraient de TDAH (*Pastor and Reuben, 2008*). Il a été établi que des problèmes d'attention d'une telle ampleur chez les enfants pouvaient perturber l'apprentissage et le développement social (*Marks et al., 2010*).

### III.3.3 Cancers chez l'adulte

Selon les éléments de preuve apportés par des études sur les pesticides et leur association avec le cancer, l'utilisation des pesticides représente un problème non négligeable pour la santé publique (*Alavanja et al., 2013*). De plus, certains éléments suggèrent que les risques de contracter un cancer seraient élevés non seulement pour les personnes qui appliquent des pesticides, mais également pour l'ensemble de la population vivant dans des zones où l'exposition aux pesticides est importante (*Parrón et al., 2013*). (Tableau 5)

**Tableau 5: type de cancer (*Parrón et al., 2013*).**

Pesticide	Classe	Type de cancer
<b>Alachlore</b>	OCP	tous les cancers lymphohématopoïétiques
<b>Aldicarbe</b>	carbamate	colon
<b>Carbaryl</b>	carbamate	mélanome
<b>Diazinon</b>	OPP	tous les cancers lymphohématopoïétiques, poumon et leucémie
<b>Dicamba</b>	Acide benzoïque	poumon, colon
<b>Chlordane</b>	OCP	rectum, leucémie
<b>Métolachlore</b>	chloroacétamide	poumon

### III.3.4. Effet sur le système immunitaire

Des études chez les animaux suggèrent que le système immunitaire serait une autre cible de l'action des pesticides, un phénomène mécaniquement possible chez l'homme, et qui pourrait mener à une augmentation de l'hypersensibilité à certains produits chimiques (immuno-stimulation) ou, dans certains cas, à l'immunosuppression, particulièrement chez les enfants. Par exemple, certains éléments indiquent que l'exposition à différents produits chimiques agricoles sur le lieu de travail pourrait être liée à un asthme chronique ou allergique, ou à des rhinites allergiques, bien que les résultats soient peu concluants (*Corsini et al., 2013*).

### III.3.5. Les effets des pesticides sur le système nerveux

De nombreux pesticides, particulièrement les insecticides, sont conçus spécialement pour attaquer le système nerveux des nuisibles. C'est pourquoi ces substances peuvent également être neurotoxiques pour les animaux non ciblés, dont, dans certains cas, les hommes et autres mammifères (*Bjørning-Poulsen 2008*). Le lien avec certaines maladies neurodégénératives chez les adultes est moins connu, mais il semble que leur développement peut être dû à une combinaison de facteurs environnementaux et de prédisposition génétique (*Fong et al., 2007*). Bien que la vieillesse constitue sûrement le facteur de risque le plus élevé, l'exposition à de petites doses de pesticides à long terme a été identifiée parmi les facteurs. La compréhension des mécanismes sous-jacents de l'interaction entre ces facteurs environnementaux et ces composantes génétiques constituera un sujet important d'études à venir (*Baltazar et al., 2014*).

#### III.3.5.1 La maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer est la forme de démence la plus répandue. Les facteurs génétiques constituent jusqu'à 70 % des facteurs de risque de contracter la maladie, avec l'obésité, le tabagisme, l'inactivité, l'hypertension et le diabète.

En plus de ces facteurs bien connus, de plus en plus d'éléments suggèrent que l'exposition à certains pesticides, particulièrement l'exposition chronique aux OPP, pourrait contribuer au risque de développer la maladie d'Alzheimer (*Zaganas et al., 2013*). Par exemple, certaines études ont montré que les dysfonctionnements cognitifs, comportementaux et psychomoteurs étaient plus nombreux dans le cas d'une exposition à long terme (*Costa et al., 2008*).

#### III.3.5.2. La maladie de Parkinson

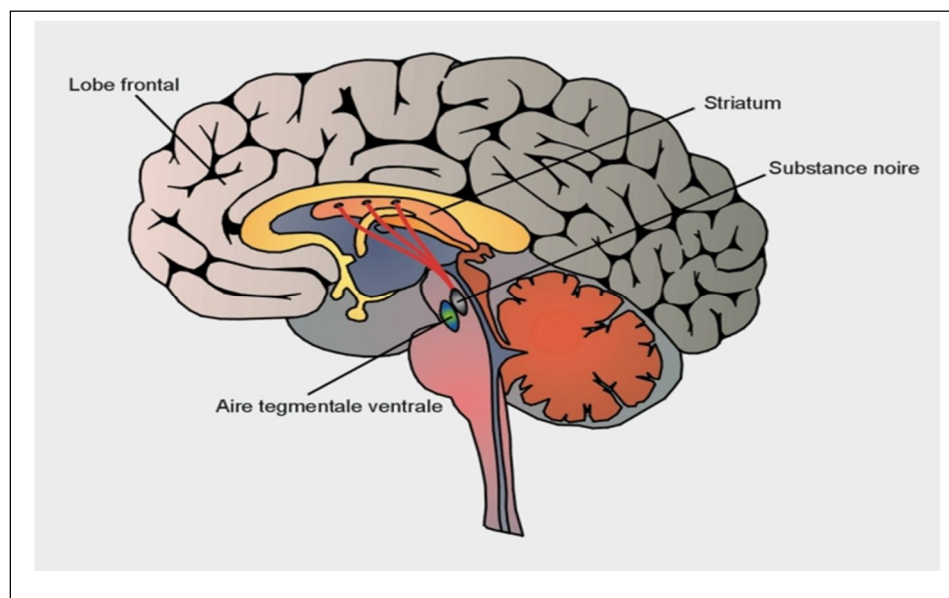
La maladie de Parkinson est une maladie neurodégénérative commune caractérisée par une perte neuronale au niveau du mésencéphale. Plusieurs études ont toutefois montré que

l'exposition aux pesticides chez les travailleurs agricoles et les personnes qui appliquent des pesticides était statistiquement associée à un risque accru de développer la maladie de Parkinson (Chhillar et al., 2013)..

❖ **Maladie de Parkinson : mécanismes cellulaires et moléculaires associés**

➤ **Spécificité des cellules dopaminergiques et rôle du stress oxydant**

La maladie de Parkinson résulte de la dégénérescence progressive de neurones dopaminergiques de la pars compacta localisée dans la substance noire (fig 21).



**Figure 21: Coupe de cerveau montrant la localisation de la substance noire et du striatum**

Ceux-ci projettent leurs axones dans le striatum qui joue un rôle essentiel dans la coordination motrice. La dégénérescence de ces neurones explique plusieurs symptômes caractérisant la maladie comme l'instabilité posturale.

La maladie de Parkinson se déclare quand plus de 50 % des neurones dopaminergiques de la substance noire et 75 % du contenu en dopamine au niveau striatal, ont disparu. Cette sensibilité particulière aux processus de dégénérescence s'expliquerait par les propriétés intrinsèques de ces neurones<sup>71</sup> qui seraient dans un état basal de stress oxydant (Richardson et al., 2005) lié à :

- une production intrinsèque de dérivés réactifs de l'oxygène (DRO) au cours du métabolisme de la dopamine, soit par auto-oxydation, soit par la réaction catalysée par la monoamine oxydase B (MAO-B) (Foley and Riederer, 2000).
- une concentration plus faible d'antioxydants (glutathion) et une expression basse de plusieurs enzymes antioxydantes avec pour conséquence directe, un seuil de sensibilité plus bas en cas d'augmentation de la concentration en DRO (Bharath et al., 2002).

Dans les cerveaux post-mortem de personnes décédées de maladie de Parkinson, une augmentation des marqueurs du stress oxydant est observée (adduits sur l'ADN, peroxydation des protéines et des lipides). Ces oxydations peuvent être détectées expérimentalement avant la formation des corps de Lewy (agrégats cytoplasmiques). Or, de nombreux pesticides entraînent un stress oxydant dans plusieurs modèles testés (Banerjee et al., 2001).

#### ➤ Mécanismes associés à la neurodégénérescence

##### • Formation d'agrégats cytoplasmiques

Sur le plan histologique, les neurones dopaminergiques de patients atteints de maladie de Parkinson présentent des inclusions cytoplasmiques caractéristiques appelées « corps de Lewy » contenant des agrégats protéiques de parkine, d'ubiquitine ou d'alpha-synucléine qui est le composant principal. Les corps de Lewy apparaissent dans d'autres zones du cerveau (par exemple : cortex) avec la progression de la maladie (Greenamyre et al., 2001).

##### • Excito-toxicité glutamatergique

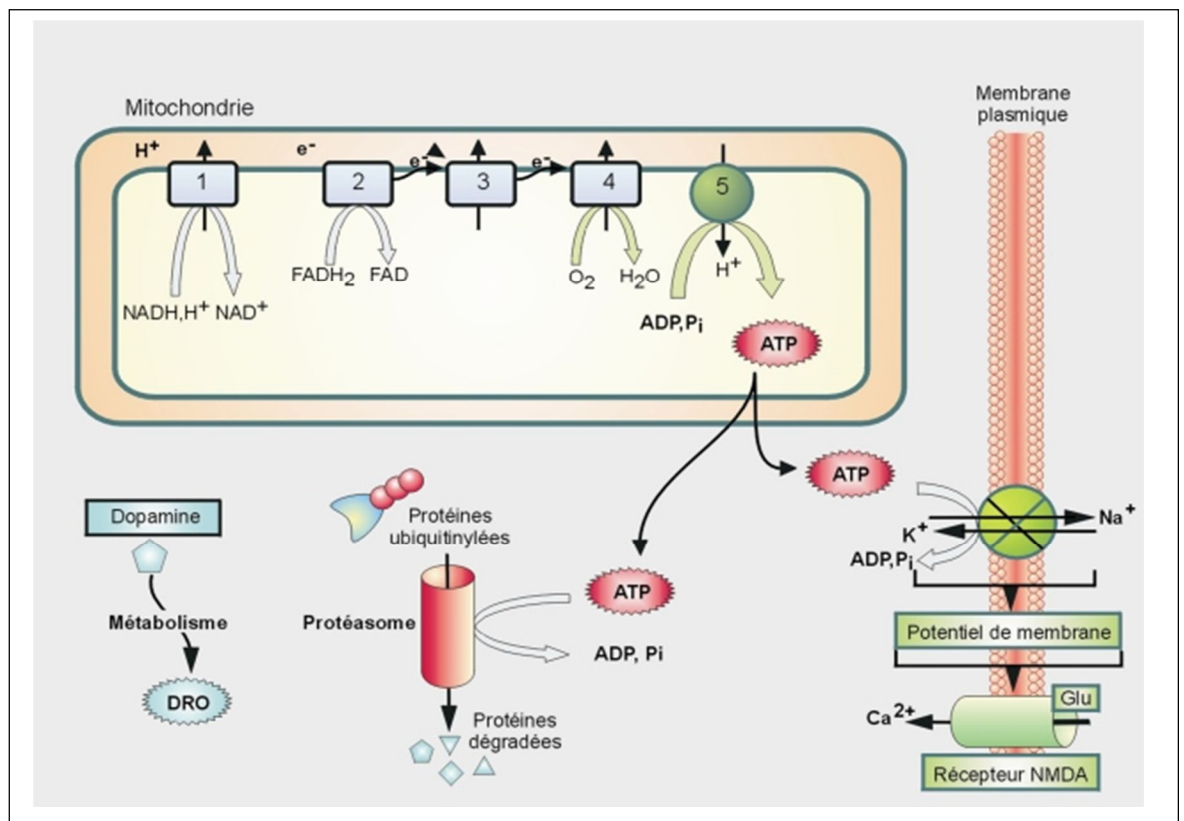
Le glutamate est le principal neurotransmetteur exciteur du cerveau, qui, en cas d'excès, peut causer une toxicité sur ses neurones cibles. Une déplétion en ATP (adénosine triphosphate) due à un dysfonctionnement mitochondrial (inhibition d'un ou plusieurs complexes de la chaîne respiratoire) peut conduire à cette excitotoxicité (Mcnaughtks et al., 2002).

En effet, cette diminution en ATP limite l'activité de la pompe membranaire Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase, essentielle au maintien de la polarité de la membrane plasmique. Une dépolarisation membranaire entraîne la diminution du blocage par le glutamate des récepteurs NMDA72 dépendants du voltage qui sont aussi des canaux calciques. Cette levée d'inhibition facilite l'ouverture et le passage des ions calciques. Un influx trop élevé de Ca<sup>2+</sup> peut ainsi conduire à la mort des cellules dopaminergiques (Greenamyre et al., 1999).



- **Mort cellulaire**

La nature de la mort cellulaire de ces neurones fait l'objet d'un débat. Il est possible que l'apoptose, la nécrose et l'autophagie puissent toutes intervenir (Foley and Riederer, 2000). L'analyse de cerveaux post-mortem de patients atteints de maladie de Parkinson montre une activation de la caspase 3 suggérant une implication de l'apoptose mais des signes d'autophagie sont également détectés (Hartmann et al., 2000 ; Kroemer and Blomgren, 2007) (fig. 22).



**Figure 22: Composants cellulaires clés de la cellule dopaminergique susceptibles de jouer un rôle dans la maladie de Parkinson (Kroemer and Blomgren, 2007).**

# *Conclusion*

**Conclusion**

L'utilisation des pesticides soulève un certain nombre de préoccupations environnementales. Plus de 98% d'insecticides pulvérisés et 95% d'herbicides peuvent atteindre une destination autre que leurs espèces ciblées, y compris l'air, l'eau, les aliments et les systèmes vivants non ciblés. Les organophosphorés (OP) utilisés comme insecticides (IOP) sont responsables d'une mortalité élevée par intoxication. Par ailleurs, les neurotoxiques organophosphorés (NOP) sont les éléments essentiels de l'arsenal chimique militaire moderne pouvant être utilisés à des fins terroristes. L'action des NOP sur le système nerveux central ne se limite pas à l'inhibition de l'acétylcholinestérase centrale, avec déséquilibre du système GABA-ergique et activation des récepteurs de type N-méthyl-D-aspartate.

L'incidence des maladies neurodégénérative, est en croissance, au cours de ces dernières décennies. Bien que le changement de mode de vie soit l'un des facteurs de risque impliqués dans ces maladies, la contribution des contaminants de l'environnement ne peut pas être négligée. Les pesticides sont l'un des contaminants les plus courants qui sont délibérément rejetés dans l'environnement pour lutter contre la menace des ravageurs qui affectent la qualité et la quantité des ressources alimentaires.

*Les*  
*références*

- **Aardema H, Meertens JHJM, Ligtenberg JJM, Peters-Polman OM, Tulleken JE, Zijlstra JG.** Organophosphorus pesticide poisoning: cases and developments. *Neth J Med* 2008;149: 149—53.
- **Agrawal A., Sharma B. (2010).** Pesticides induced oxidative stress in mammalian systems.
- **Akcha, F., Arzul, G., Rousseau, S., Bardouil, M., 2008.** Comet assay in phytoplankton as biomarker of genotoxic effects of environmental pollution. *Mar. Environ. Res.* 66, 59-61.
- **Alain P ,Michel B ,Francine C,Michel C, Jean-Michel L,Carole L ,Jérôme L ;Saida B.** Pesticide ,Risques et sécurité alimentaire, 2004
- **Alavanja, M.C.R., Ross, M.K., Bonner, M.R. (2013).** Increased cancer burden among pesticide applicators and others due to pesticide exposure. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 63: 120-142.
- **Baldi B , Lebailly P (2007).** Cancers and pesticides, *Rev.Prat.*57:40-44.
- **Baltazar, M.T., Dinis-Oliveira, R.J., de Lourdes Bastos, M., Tsatsakis, A.M., Duarte, J.A., Carvalho, F. (2014).** Pesticides exposure as etiological factors of Parkinson's disease and other neurodegenerative diseases—A mechanistic approach. *Toxicology Letters* 230: 85-103.
- **Banerjee bd, seth v, ahmed rs.** Pesticide-induced oxidative stress: perspectives and trends. *Rev Environ Health* 2001, 16 : 1-40
- **Behrend L, Henderson G, Zwacka RM (2003).** Reactive oxygen species in oncogenic transformation. *Biochemical Society transactions.* 31: 1441-1444.
- **Benziane C.(2012).** Effet toxique des résidus des pesticides utilisés Sur la flore de la région de Sétif. These présenté pour l'obtenir diplôme de doctorat.
- **Bharath s, hsu m, kaur d, rajagopalan s, andersen jk 2002 .** Glutathione, iron and Parkinson's disease. *Biochem Pharmacol*, 64 : 1037-1048
- **Bismuth C. Les oximes. In: Baud FJ, Barriot P, Riou B, editors.** Les antidotes. Paris: Masson; 1993. p. 227—46.
- **Bjørling – Poulsen, M., Andersen, H.R., Grandjean, P. (2008).** Potential developmental neurotoxicity of pesticides used in Europe. *Environmental Health* 7: 50.

- **Blanchet G, Carpentier P, Lallement G.** Vulnérabilité du système nerveux central vis-à-vis des neurotoxiques organophosphorés. *Méd Armées* 1991 ; 19 : 403-7.
- **Bonan H et Prime J.L.(2001).** Rapport sur la présence de pesticide dans les eaux de consommation humaine en Guadeloupe. Ministère de l'aménagement et du territoire et de l'environnement, 138 pp.
- **Brahmi N, Mokline A, Kouraichi N, Ghorbel H, Blel Y, Thabet H, et al.** Prognostic value of human erythrocyte acetyl cholinesterase in acute organophosphate poisoning. *Am J Emerg Med* 2006;24:822—7.
- **Buckley NA, Eddleston M, Li Y, Bevan M, Robertson J. Oximes (2011)** for acute organophosphate pesticide poisoning. *Cochrane SystRev* ; 16 :85-50.
- **Buffat JJ, Bonsignour JP, Ricordel I, Diraison Y.** Toxicité des " gaz " de combat. In : JÉPU, éd. *La réanimation respiratoire préhospitalière*. Paris : Arnette ; 1989. p. 67-91.
- **CEC (2002).** Making the environment Healthier for Our Kids-An overview of environmental challenges to the health of North America's children.
- **Chhillar, N., Singh, N, K., Banerjee, B.D., Bala, K., Mustafa, M., Sharma, D. & Chhillar, M. (2013).** Organochlorine pesticide levels and risk of Parkinson's disease in North Indian population. *ISRN Neurology Volume 2013, Article ID 371034.*
- **CIETAP 2003.** Guides produits phytosanitaires, réglementation et bonnes pratiques. *Phytoma-la défense des végétaux*, 560. P 13-42.
- **Colin F., 2000.** Approche spatiale de la pollution chronique des eaux de surface par les produits phytosanitaires. Cas de l'Atrazine dans le bassin versant de Sousson (Gers, France). *Unité mixte Cemagref-ENGREF. Structure des systèmes spatiaux.* 233 p
- **Collota, M., Bertazzi, P.A., Bollati, V. (2013).** Epigenetics and pesticides. *Toxicology* 307: 35-41.
- **Commission of the European Communities, 2007.** Monitoring of pesticides residues in products of plant origin in the European Union, Norway, Iceland and Liechtenstein 2005.
- **Conso.F., De Cormis.l., Cugier.J-P., Bouneb.F., Delemotte.B., Gingomard.M-A., Grillet.J-P & J.C. Pairon.(2002).** Toxicologie : impact

des produits phytosanitaires sur la santé humaine. P 659-698. In pesticides et protection phytosanitaire dans une agriculture en mouvement, ACTA, Ed., Ministre de l'écologie et du développement durable, Paris.

- **Corsini, E., Sokooti, M., Galli, C.L., Moretto, A. & Colosio, C. (2013).** Pesticide induced immunotoxicity in human: a comprehensive review of the existing evidence. *Toxicology* 307: 123-135.
- **Costa, L. G. (2006).** Current issues in organophosphate toxicology. *Clin Chim Acta* 366, 1-13.
- **Costa, L. G. (2008).** Current issues in organophosphate toxicology. *Clin Chim Acta* 366, 1-13.
- **CPP, 2002.** Risques sanitaires liés à l'utilisation des produits phytosanitaires. *Comité de la Prévention et de la Protection*. 47 p.
- **Devasagayam, T. P., Tilak, J. C., Boloor, K. K., Sane, K. S., Ghaskadbi, S. S. and Lele, R. D (2004).** Free radicals and antioxidants in human health: current status and future prospects. *J Assoc Physicians India*. 52: 794-804.
- **Druzina B. & Stegu M., 2007.** Degradation study of selected organophosphorus insecticides in natural waters. *Intern. J. Environ. Anal. Chem.*, 87, 1079–1093.
- **Echaubard. M. 2002.** Pollution des eaux et des risques pour la faune aquatique. P 755-804. In pesticides et protection phytosanitaires dans une agriculture en mouvement. ACTA. Ed., ministère de l'écologie et du développement. Paris.
- **Ecobichon D.J. (2001).** Carbamate Insecticides. In: Krieger R., Doull J., Ecobichon D.J.,
- **Eddleston M, Juszczak E, Buckley NA, Senarathna L, Mohamed F, Dissanayake W,** et al. Multiple dose activated charcoal in acute self-poisoning: a randomized controlled trial. *Lancet* 2008;371:579—87.
- **Edwards fl, yedjou cg, tchounwou pb 2011 .** Involvement of oxidative stress in methyl parathion and parathion-induced toxicity and genotoxicity to human liver carcinoma (HepG2) Cells. *Environ Toxicol* 28 : 342-348
- **Ehrmann DA (2012).** Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*. 352: 1223-1236.

- **Endris RG, Matthewson MD, Cooke MD, Amodie D (2000)** Repellency and efficacy of 65%
- **Evans P, Halliwell B. 2001.** Micronutrients: oxidant/antioxidant status. *Br J Nutr*;85(Suppl. 2):S67—74.
- **Fagot, M & Larrat J-P. 2002.** Application des produits phytosanitaires. P 501-563. In pesticides et protection phytosanitaire dans une agriculture en mouvement, ACTA, Ed , Ministre de l'écologie et du développement durable, Paris.
- **FAO (2001).**Deuxième forum mondial FAO/OMS des responsables de la sécurité sanitaire des aliments. Bangkok (Thaïlande), 12-14 octobre 2004.
- **FAO/WHO** des responsables de la sécurité sanitaire des aliments. Bangkok (Thaïlande), 12-14 octobre 2004.
- **Favier,A ( 2006).** Oxidative stress in human diseases. *Ann.Pharm.Fr.* 64: 390-396.
- **Ferragu Cécile.** Pesticides et santé : état des connaissances sur les effets chroniques en 2009.
- **Flessel P., Quintana P.J. & Hooper K., 1993.** Genetic toxicity of malathion: a review. *Environ. Mol. Mutagen.*, 22, 7–17.
- **Floesser-Mueller and W. Schwack, 2001.** Photochemistry of organophosphorus insecticides. *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology* 172: pp 129-228.
- **Foley p, riederer p 2000.** Influence of neurotoxins and oxidative stress on the onset and progression of Parkinson's disease. *J Neurol*, 247 (suppl 2) : II82-II94
- **Fong C-S., Wu, R-M., Shieh, J-C., Chao, Y-T., Fu, Y-P., Kuao, C-L., Cheng, C-W. (2007).** Pesticide exposure on southwestern Taiwanese with MnSOD and NQO1 polymorphisms is associated with increased risk of Parkinson's disease. *Clinica Chimica Acta* 378: 136-141.
- **foxenbergarj, ellisonaca, knaakajb, mabc, olsonajr 2011** . CytochromeP450-specific human PBPK/PD models for the organophosphorus pesticides: Chlorpyrifos and parathion. *Toxicology*, 285 : 57-66
- **Fréry, N., Guldner, L.,Saoudi, A., Garnier, R., Zeghnoun, A., & Bidondo, M. (2013).** Exposition de la population française aux substances chimiques de



l'environnement. Tome 2 -Polychlorobiphényles (PCB-NDL) / Pesticides.

Institut de veille sanitaire

- **Grandjean, P., and Landrigan, P. J. (2006).** Developmental neurotoxicity of industrial
- **GREENAMYRE JT, MACKENZIE G, PENG TI, STEPHANS SE.** Mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease. *Biochem Soc Symp* 1999, 66 : 85-97
- **GREENAMYRE JT, SHERER TB, BETARBET R, PANOV AV.** Complex I and Parkinson's disease. *IUBMB Life* 2001, 52 : 135-141
- **Gwinner J., Hamisch R. & Muck O. (1996).** Manuel sur la manutention et la conservation des grains après récolte, GTZ, Eschborn, 368 p.)
- **Haliwell, B., Gutteridge, J.M.C. 1999.** Free radicals in biology and medicine. 3<sup>th</sup>ed. *Oxford; Clarendone press*; 22.
- **Halliwell B (1996).** Mechanisms involved in the generation of free radicals. *Pathologie Biologie*; 44: 6-13.
- **HARTMANN A, HUNOT S, MICHEL PP, MURIEL MP, VYAS S, et coll.** Caspase-3: A vulnerability factor and final effector in apoptotic death of dopaminergic neurons in Parkinson's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000, 97 : 2875-2880
- **Hayes W 1989.** Organic phosphorus pesticides. In: *Pesticides studied in man.* Baltimore: Williams & Wilkins;. p. 284—435.
- **Hildebrandt A., Guillamon M., Lacorte S., Tauler R., Barcelo D. 2008.** Impact of pesticides used in agriculture and vineyards to surface and groundwater quality (north Spain) ; *Water research* ISSN 0043-1354 CODEN WATRAG , vol.42,n° 13 :3326.
- **Howard, A. S., Bucelli, R., Jett, D. A., Bruun, D., Yang, D., and Lein, P. J. (1995).**

- **INERIS, 2005.** Détermination des pesticides à surveiller dans le compartiment aérien : approche par hiérarchisation. *Institut national de l'environnement industriel et des risques*. [consulté le, 04/05/2011].
- **Ippolito A., Carolli M., Varolo E., Villa S., Vighi M., 2012.** Evaluating pesticide effects on freshwater invertebrate communities in alpine environment: a model ecosystem experiment. *Ecotoxicology*. 21: 2051-2067.
- **Jurewicz, J., Hanke, W., Johansson, C., Lundqvist, C., Ceccatelli, S., van den Hazel, P., Saunders, M., and Zetterstrom, R., 2006.** Adverse health effects of children's exposure to pesticides: what do we really know and what can be done about it. *Acta Paediatr Suppl*. 95(453); 71-80.
- **Karami-Mohajeri S, Abdollahi M., (2011).** Toxic influence of organophosphate, carbamate, and organochlorine pesticides on cellular metabolism of lipids, proteins, and carbohydrates : a systematic review. *Hum. Exp. Toxicol*. 30 :1119-1140.
- **KROEMER G, BLOMGREN K.** Mitochondrial cell death control in familial Parkinson disease. *PLoS Biol* 2007, 5 : e206
- **Kumar R. (1991).** La lutte contre les insectes ravageurs. *Insect pest control*. Edition Edward Arnold Ltd. 309 p.
- **Kwong, T. C. (2002).** Organophosphate pesticides: biochemistry and clinical toxicology. *Therapeutic drug monitoring*
- **Livingstone D.R.** Contaminant-stimulated reactive oxygen species production and oxidative damage in aquatic organisms. *Mar. Pollut. Bull.* (2001) 42:6560666.
- **Lotti, M. (1995).** Cholinesterase inhibition: complexities in interpretation. *Clin Chem* 41,
- **Lotti, M. (2002).** Low-level exposures to organophosphorus esters and peripheral nerve
- **Lu, C., Barr, D. B., Pearson, M. A., and Waller, L. A., 2008.** Dietary intake and its contribution to longitudinal organophosphorus pesticide exposure in urban/suburban children. *Environ Health Perspect*. 116(4); 537-542.
- **Lu, C., Toepel, K., Irish, R., Fenske, R. A., Barr, D. B., and Bravo, R., 2006.** Organic diets significantly lower children's dietary exposure to organophosphorus pesticides. *Environ Health Perspect*. 114(2); 260-263.

- **Marcheterre L., Choudhry, G., Webster G., 1988.** Environmental Photochemistry of Herbicides. *Reviews of Environmental Contaminations and Toxicology*. 103: 61-126.
- **Marks, A.R., Harley, K., Bradman, A., Kogut, K., Barr, D.B., Johnson, C., Calderon, N., Eskenazi, B. (2010).** Organophosphate pesticide exposure and attention in young Mexican-American children: The CHAMACOS Study. *Environmental Health Perspectives* 118: 1768-1774.
- **MCNAUGHTKS, SHASHIDHARANP, PERLDP, JENNERP, OLANOWCW.** Aggresome-related biogenesis of Lewy bodies. *Eur J Neurosci* 2002, 16 : 2136-2148  
*medical sciences*, 28(8-9): 584-598.
- **Medina D., Prieto A., Ettiene G., Buscema I. & Abreu de V A., 1999.** Persistence of organophosphorus pesticide residues in Limon river waters.
- **Michelson AM (1982).** Oxygen radicals. *Agents Actions* (suppl.); 11:179 201. microextraction and gaz chromatography with electron capture detection. *Analytica chimica*
- **Milan Jokanovi' c, Milo' s P, Stojiljkovi' c.** Current understanding of the application of pyridinium oximes as cholinesterase reactivators in the treatment of organophosphate poisoning. *Eur J Pharmacol* 2006;553:10—7.
- **Moore pd, yedjou cg, tchounwou pb.** Malathion-induced oxidative stress, cytotoxicity, and genotoxicity in human liver carcinoma (HepG2) cells. *Environ Toxicol* 2010, 25 : 221-226
- **Moretto A, Lotti M 1998.** Poisoning by organophosphorus insecticides and sensory neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*;64:463—8.
- **Multigner L 2005..** Effets retardés des pesticides sur la santé humaine », *Environnement, risque et santé*,
- **Nordberg J, Arnér E.S.J.** Reactive oxygen species, antioxidants, and the mammalian thioredoxin system. *Free Radic. Biol. Med.* (2001) 31:128701312.
- **Olvera-Hernandez E., Martinez-Tabche L. & Martinez-Jeronimo F., 2004.** B organophosphate pesticides in workers and residents. *journal of medical sciences*, 28(8-9): 584-598.
- **Park I.K., Lee S.G., Choi D.H. & Ahn Y.J. (2002).** Insecticidal properties of constituents identified in the essential oil from leaves of *Chamaecyparis*

- obtusa against *Callosobruchus chinensis* (L.) and *Sitophilus oryzae* (L.). *Journal of Stored Products Research*, 39 (4) : 375-384.
- **Parrón, T., Requena, M., Hernández, A.F., Alarcón, R. (2013).** Environmental exposure to pesticides and cancer risk in multiple human organ systems. *Toxicology Letters* 230: 157-165.
  - **Pastor, P. and Reuben, C. (2008).** Diagnosed attention deficit hyperactivity disorder and learning disability: United States, 2004-2006. *Vital and Health Statistics. Series 10, Data from the National Health Survey* 237: 1-14.
  - **Periquet Alain. Boisset Michel. Casse Francine. Catteau Michel. Lecerf Jean-Michel. Carole Leguille. (2004).** Pesticides risques et sécurité alimentaire. Paris.
  - **Pimentel D., 1995.** Amounts of pesticides reaching target pest: environmental impacts and ethics. *Journal of Agricultural and Environmental Ethics*. 8: 17-29.
  - **Pincemail J., Bonjean K., Cayeux K., Defraigne J.O. (2002).** Mécanismes physiologiques de la défense antioxydante. *Nutrition clinique et Métabolisme*, 16 : 233-239.
  - **Porta, M. & Zumeta, E., 2002.** Implementing the Stockholm Treaty on Persistent Organic Pollutants. *Occupationnal and environmental medecine*, 59, 651-652.)
  - **Powers, S. and M. Jackson (2008).** "Exercise-induced oxidative stress: cellular mechanisms and impact on muscle force production." *Physiol Rev* **88**: 1243-1276. 1814-1818. 197(341).
  - **Proctor D.L. (1994).** Grain storage techniques. Evolution and trends in developing countries. *FAO Agricultural Servives Bulletin*, 109.
  - **Proctor D.L. (1994).** Grain storage techniques. Evolution and trends in developing countries. *FAO Agricultural Servives Bulletin*, 109.
  - **Rajapakse BN , Thiermann H, Eyer P, (2012).** Evaluation of the Test-mate CHE (cholinesterase) field kit in acute organophosphorus poisoning .*Ann Emerg Med* ; 58 :559-64.
  - **Ramade F., 2002.** Dictionnaire encyclopédique de l'écologie et des sciences de l'environnement, 2ème edition. Edition Dunod.

- **Regnault-Roger C. (2002).** De nouveaux phyto-insecticides pour le troisième millénaire. In Regnault-Roger C., Philogène B. J. R., Vincent C. Biopesticides d'origine végétale. Lavoisier, Tec & Doc, Paris, pp. 19-39.
- **Retz, W., Kornhuber, J., and Riederer, P. (1996).** Neurotransmission and the ontogeny of human brain.
- **Richardson jr, quan y, sherer tb, greenamyre jt, miller gw.** Paraquat neurotoxicity is distinct from that of MPTP and rotenone. *Toxicol Sci* 2005, 88 : 193-201
- **Richter E.D., Chuwers P. et Levy Y. (1992a).** Health effects from exposure to
- **Roberts R.J., 2002.** Head lice. *New Engl. J. Med.*, 346, 1645–1650.
- **Saunders, M., Fox, D., Salisbury, C., Strokes, V., Palmer, A., and Preece, A., 2004.** Placental transfer and foetal uptake of pesticides. *Toxicology and applied pharmacology*. 197(341).
- **Scotti G. (1978).** Les insectes et les acariens des céréales stockées. ITCF/AFNOR. Paris. 238p.
- **SDPQPV-Sous Direction de la qualité et de la protection des végétaux 2002.** Quelques précisions sur le classement toxicologique et phytoschimique des substances actives et spécialités phytosanitaires . P 699-716. In pesticides et protection phytosanitaire dans une agriculture en mouvement. ACTA. Ed. Ministre de l'écologie et du développement durable. Paris.
- **Shi H, Sui Y, Wang X, Luo Y, Ji L.** Hydroxyl radical production and oxidative damage induced by cadmium and naphthalene in liver of *Carassius auratus*. *Comp. Biochem. Physiol.* (2005) 140 (1): 1150121.
- **Sidell FR, Borak J.** Chemical warfare agent: nerves agents. *Ann Emerg Med* 1992 ; 21 : 865-71.
- **Taleb-Senouci D, Ghomari H, Krouf D, Bouderbala S, Prost J, Lacaille-Dubois M A, Bouchenak M (2009).** Antioxidant effect of *Ajugaiava* aqueous extract in Streptozotocin- Induced diabetic rats. *Phytomedicine: International journal of phytotherapy and Phytopharmacology*. 16 (6-7): 623-31.
- **Thiermann H, Szinicz L, Eyer P, Zilker T, Worek F.** Correlation between red blood cell acetylcholinesterase activity and neuromuscular transmission in organophosphate poisoning. *Chem Biol Interact* 2005;157:345—7.

- **Timchalk, C., Poet, T. S., and Kousba, A. A. (2006).** Age-dependent pharmacokinetic and to pesticides: what do we really know and what can be done about it. *Acta Paediatr*
- **Tomlin, C.D.S., (Ed.) 2003.** The Pesticide Manual: A World Compendium. Alton, Hampshire, British Crop Protection Council, 1344 pp.
- **Trematerra P., Gentile P. & Djikoloum T. (2002).** Traditional cereal storage and insect pests in some villages of southern Chad. Advances in stored product protection. Proceedings of the 8th International working Conference on Stored Product Protection, York, UK, 22-26 July 2002. )
- **Tron,** Effets chroniques des pesticides sur la santé : *état actuel des connaissances*, Janvier 2001.
- **Truchon G, Tardif R, J, Drolet D, Levesque M, Boucher J .(2012) .** Guide technique T-03. Guide de surveillance biologique de l'exposition. Stratégie de prélèvement et interprétation des résultats, 7 édition, Que bec : L'insti-tut de recherche Robert- Sauvé en santé et en sécurité du travail (IRSST) ,57 :12-36
- **Unaldi coral n, ucman s, yildiz h, oztas h, dalkilic s 2009.** Potential neoplastic effects of parathion-methyl on rat liver. *J Environ Sci*, 21 : 696-699.
- **Van Der Werf H., 1996.** Assessing the impact on the environment. *Agriculture, Ecosystems and Environment*. 60: 81-96.
- **WALKER A., 1976.** Simulation of herbicide persistence in soil. *Pesticide Science*, 7, 41-49.
- **Wolfe N., Mingelgrin U., Miller G., 1990.** Abiotic transformations in : Water, sediments and soils. *Soil Science Society of America*. Madison, Wisconsin, USA. 433 p.
- **Worek F, Koller M, Thiermann H, Szincz L.** Diagnostic aspects of organophosphate poisoning. *Toxicology* 2005;214:182—9.
- **Wu D & Cederbaum A (2003).** Alcohol, Oxidative Stress, and Free Radical Damage. *Alcohol Research and Health*, 27: 277-284.
- **Zaganas, I., Kapetanaki, S., Mastorodemos, V., Kanavouras, K., Colosio, C., Wilks, M., Tsatsakis, A. (2013).** Linking pesticide exposure and dementia: What is the evidence? *Toxicology* 307: 3-11.

- **Zheng Y. & Hwang H.M., 2006.** effects of temperature and microorganisms on malathiontransformation in river water

Les pesticides sont des produits destinés à lutter contre les parasites animaux et végétaux et les adventices indésirables des cultures et des plantes. Ils sont constitués d'une ou plusieurs substances actives associées à des agents de formulation. On peut les classer selon leur mode d'action : herbicides, insecticides, fongicides, ou selon leur composition chimique : carbamates (amides), organochlorés, et organophosphorés.

Ils peuvent être dommageables pour la santé et l'environnement à cause de leur toxicité, notamment chronique en cas de persistance et d'accumulation dans les tissus organiques.

Les organophosphorés sont des pesticides utilisés en milieu agricole comme insecticides. Ce sont des esters de l'acide phosphorique. Ils sont très toxiques pour les vertébrés et la plupart des substances actives sont chimiquement instables.

La toxicité des organophosphorés résulte de l'inhibition de l'acétylcholinestérase. L'inhibition de l'acétylcholinestérase dans les tissus nerveux centraux et périphériques provoque l'accumulation du neuromédiateur cholinergique, l'acétylcholine, au niveau des synapses. Cette accumulation provoque une hyper activation des récepteurs muscariniques, nicotiques et centraux.

Le stress oxydant est communément défini comme un déséquilibre entre les systèmes oxydants et les capacités antioxydantes d'un organisme, d'une cellule ou d'un compartiment cellulaire.

La présence de peroxydation des lipides membranaires, les diminutions des niveaux d'antioxydant et des protéines thiols ainsi que des dommages morphologiques et biochimiques sont les principales preuves de l'implication des OP dans le stress oxydant.

---

**Mots clés :** Pesticides, Organophosphorés, Toxicité, Stress Oxydant, Antioxydants, Peroxydation lipidique...



Pesticides are products for fight against animal and plant pests and unwanted weed crops and plants. consist of one or more active substances associated with formulating agents. They can be classified according to their mode of action : herbicides, insecticides, fungicides, or according to their chemical composition :

Carbamates (amides), organochlorine and organophosphate.

They can be harmful to health and to the environment because of their toxicity, especially chronic in case of persistent and accumulate in body tissues.

The toxicity of the organophosphorus results from the inhibition of acetylcholinesterase. The inhibition of acetylcholinesterase in the central nervous tissue and peripheral causes accumulation of the neurotransmitter cholinergic acetylcholine at synapses. This accumulation causes a hyper activationdes muscarinic, nicotinic and central.

Oxidative stress is commonly defined as an imbalance between systèmesoxydants and antioxidant capacity of an organism, a cell or cell uncompartiment.

The presence of membrane lipid peroxidation, the levels diminutionsdes antioxidant and thiol proteins as well as etbiochimiques morphological damage are the main evidence of the involvement of POs in oxidative stress.

---

**Keywords** : pesticides, organophosphates, Toxicity, Oxidative Stress , antioxidants, lipid peroxidation ...

المبيدات هي مركبات تعمل على مكافحة الطفيليات الحيوانية و النباتية والمحاصيل الزراعية الغير مرغوب فيها تتركب هذه المبيدات من مادة نشطة أو اكثر مصحوبة بعوامل تركيبية أخرى .

يمكن تصنيفها وفقا لطريقة عملها الى :مبيدات عشبية ,مبيدات فطرية ,مبيدات حشرية أو على اساس تركيبها الكيميائي إلى الكربمات(الاميدات),الكلورات العضوية,الفوسفورات العضوية .

ان المبيدات مضره بالصحة و المحيط بسبب سميتها التي قد تسبب أمراض مزمنة في حالة دوامها و تراكمها في الأنسجة العضوية .

الفوسفورات العضوية هي مبيدات تستعمل في الوسط الزراعي للقضاء على الحشرات ,فهي أسترات لحمض

الفوسفور , يعتبر هذا النوع سام بالنسبة للفقريات بسبب خطورة المواد غير المستقرة كيميائيا

تكن سمية الفوسفورات العضوية في كونها ناتجة عن تثبيط الاستيل كولين استراز ,فنتثبيط هذا الأخير في الأنسجة العصبية المركزية و المحيطية يؤدي إلى تراكم الوسائط العصبية المنشطة لإفراز الاستيل كولين على مستوى المشابك و الذي يؤدي بدوره إلى إحداث فرط في تنشيط المستقبلات الغشائية النيكوتينية و المركزية .

إجهاد الأكسدة هو عبارة عن اختلال توازن بين المؤكسدات و مضادات الأكسدة العضوية أو الخلوية أو داخل

خلوية.

إن أكسدة الليبيدات الغشائية غير المشبعة يؤدي إلى نقص في مضادات الأكسدة و بروتينات الثيول كما يؤدي إلى

احداث أضرار مورفولوجية و بيوكيميائية التي تعتبر أهم مواقع تضاعف الفوسفورات العضوية في عملية إجهاد الأكسدة.

الكلمات المفتاحية : المبيدات,الفوسفورات العضوية,السمية,الإجهاد التأكسدي,مضاد للأكسدة,أكسدة الليبيدات غير

المشبعة

**THEME : Etude de la toxicité d'insecticides Organophosphorés**

**Mémoire de fin de cycle pour l'obtention du diplôme de Master en Toxicologie et santé**

Les pesticides sont des produits destinés à lutter contre les parasites animaux et végétaux et les adventices indésirables des cultures et des plantes. Ils sont constitués d'une ou plusieurs substances actives associées à des agents de formulation. On peut les classer selon leur mode d'action : herbicides, insecticides, fongicides, ou selon leur composition chimique : carbamates (amides), organochlorés, et organophosphorés.

Ils peuvent être dommageables pour la santé et l'environnement à cause de leur toxicité, notamment chronique en cas de persistance et d'accumulation dans les tissus organiques.

Les organophosphorés sont des pesticides utilisés en milieu agricole comme insecticides. Ce sont des esters de l'acide phosphorique. Ils sont très toxiques pour les vertébrés et la plupart des substances actives sont chimiquement instables.

La toxicité des organophosphorés résulte de l'inhibition de l'acétylcholinestérase. L'inhibition de l'acétylcholinestérase dans les tissus nerveux centraux et périphériques provoque l'accumulation du neuromédiateur cholinergique, l'acétylcholine, au niveau des synapses. Cette accumulation provoque une hyper activation des récepteurs muscariniques, nicotiniques et centraux.

Le stress oxydant est communément défini comme un déséquilibre entre les systèmes oxydants et les capacités antioxydantes d'un organisme, d'une cellule ou d'un compartiment cellulaire.

La présence de peroxydation des lipides membranaires, les diminutions des niveaux d'antioxydant et des protéines thiols ainsi que des dommages morphologiques et biochimiques sont les principales preuves de l'implication des OP dans le stress oxydant.

**Mots clés :** Pesticides, Organophosphorés, Toxicité, Stress Oxydant, Antioxydants, Peroxydation lipidique...

**Laboratoire de recherche :** Laboratoire de la biologie animale

**Jury d'évaluation :**

**Président du jury :** LALAOUT K. (Pr - UFM Constantine),  
**Encadreur :** BOUBEKRI N. (MC - UFM Constantine).  
**Examineur 1 :** HABBACHI W (MC - UFM Constantine).  
**Examineur 2 :** IHOUAL S. (MA - UFM Constantine).

**Date de soutenance :** 05/06/2016