



لجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

مِنسْطَرَة د ل'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 1  
كلية علوم الطبيعة و الحياة

Département : Biologie Animale

: 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 santé*

Intitulé :

---

# Le stress oxydatif induit par les pesticides organophosphorés et l'influence sur la santé

---

Présenté et soutenu par :

Le : 15/06/2015

Habila choubeila

Laziz souhaila

Jury d'évaluation :

Président du jury :	M <sup>me</sup> Amadeh Souad	Professeur	Université des Frères Mentouri Constantine 1
Rapporteuse :	M <sup>elle</sup> Latreche Aicha	M.A	Université abdel hamid Mehri Constantine 2
Examineurs :	M <sup>me</sup> Tour Hanifa	M.A	Université des Frères Mentouri Constantine 1
	M <sup>r</sup> Benrebai Mouad	M.C	Université des Frères Mentouri Constantine 1

*Année universitaire  
2014 - 2015*

## **Remerciement**

*Je remercie en premier lieu **allah** le tout puissant pour toute la volonté et le courage qu'il m'a donné pour l'achèvement de cette mémoire, il a été et sera toujours à côté de moi pour réussir à terminer n'importe quel travail.*

*Je remercie vivement **Melle. Latreche Aicha** de m'encadrer et m'avoir suivie régulièrement pour la réalisation de ce travail et de tout ce qu'elle a fait pour me permettre d'atteindre ces résultats.*

*Mes remerciements s'adressent également aux autres membres du jury :*  
***M<sup>me</sup> Amadeh Souad** Professeur Université des Frères Mentouri Constantine 1 et **M<sup>r</sup> Benrebai Mouad** maître de conférences de l'université des Frères Mentouri Constantine 1 et **M<sup>me</sup> Tour Hanifa** maître assistant de l'université des Frères Mentouri Constantine 1 qui m'ont fait l'honneur de leur présence et d'avoir sacrifier leur temps pour juger ce travail*

*Sans oublier de remercier tous les enseignant de département biologie animale spécialité toxicologie et santé*

*Enfin je remercie énormément ma très chère **Melle. Mehasni samiha** maître assistant de l'université des Frères Mentouri Constantine 1 pour son aide et ses encouragements.*

*A toutes et à tous qui, de loin ou de près, ont contribué à la réalisation de ce mémoire.*

## *Dédicace*

*Je dédie ce modeste travail :*

*A ma chers Samia et Ammar*

*À celle Qui m'ont appris le sens de la vie, les premiers professeurs «ma mère» et «mon père»  
Qui ont attendu avec patience le fruit de la bonne éducation, aucune dédicace ne saurait exprimer mon immense amour, mon estime, ma profonde de affection et ma reconnaissance pour tous les sacrifices consentis pour mon bonheur et ma réussite.*

*Merci pour m'avoir toujours supportée dans mes décisions. Merci pour tout votre amour, votre soutien et votre confiance. Que Dieu tout puissant de protège et vous accorde la longue vie et nous garde toujours réunis pour le bonheur et la prospérité.*

*Je l'offre également ma belle Mère Nadia et mon beau père Abou raihane Merazga ma grande mère Hafida et grand père Hamoudi Boumaaraf.*

*Je voudrais remercier à fond du cœur mon fiancé Mohamed .M qui m'a toujours soutenu moralement, qui était très patient et compréhensif pendant les moments de stress, mais avant tout, Mon amour n'a pas de frontières....pour son amour sans limites.*

*A mes chères sœurs « Malek, Meriem » et frères « Amir ,Anwar » ceux qui m'on soutenue tout au long de ces années d'études .*

*A toute ma famille, proche ou éloignée*

*Souhaila (Amira.M)*

### ***Je dédie ce travail***

*A mes deux parents, mon papa adoré : tu resteras toujours mon exemple et ton image m'accompagne dans tout ce que je fais. Te rendre fier est ma plus belle des récompenses tant ce qui brille dans ton regard laisse transparaître ton amour, et ma petite maman chérie : tu es ma confidente, l'oreille attentive qui écoute et jamais ne blâme. Grâce à toi j'ai compris ce que ça voulait dire l'Amour, tu nous le distille à chacune de tes douces petites attentions que tu nous portes. On ne sent jamais perdu quand on a l'amour d'une mère. Vous m'avez forgé, ce que je suis aujourd'hui je vous le dois. Merci pour votre soutien moral, votre aide, et de m'avoir poussé quand ça n'allait pas. J'espère que je serai toujours à la hauteur de votre amour. Je vous ai au plus profond de mon cœur.*

### ***A mon frère **midou*****

*Le meilleur frère qu'un frère puisse espérer : tu as cru en moi plus que moi-même et souvent été le 'grand frère'. Tu as le génie des révoltés et la folie des grands génies. Je te dois beaucoup tant tu m'as poussé vers l'avant.*

### ***Je t'aime mon frère **midou*****

*A mes sœurs **Fatima** et **Samira** et **Roumaïssa** et **Nesrine** qui n'ont jamais cessé de m'encourager pour leurs soutiens*

*A mes anges **Ranim** et **Tasnim** et **Aline** qui j'aime beaucoup*

# SOMMAIRE

REMERCIEMENTS

DEDICACE

LISTE DES FIGURES

LISTE DES TABLEAUX

LISTE DES ABREVIATIONS

INTRODUCTION

## *Chapitre I : Les pesticides organophosphorés*

1. Définition.....	3
2. L'intérêt d'utilisation des pesticides.....	3
2.1 En l'Agriculture .....	3
2.2 Domestiques .....	4
2.3 Dans l'industrie.....	4
2.4 En médecine .....	4
3. Classification.....	4
3.1. Premier système de classification .....	4
3.1.1 Les herbicides.....	5
3.1.2 Les fongicides.....	5
3.1.3 Les insecticides.....	5
3.2. Deuxième système de classification .....	5
4. Les pesticides organophosphorés (OPs) .....	6

<b>5. Structure des pesticides organophosphorés.....</b>	<b>7</b>
<b>6. Mécanisme d'action des pesticides organophosphorés .....</b>	<b>9</b>
<b>7. Les voies d'exposition aux pesticides.....</b>	<b>12</b>
<b>8. Toxicocinétique des pesticides organophosphorés.....</b>	<b>13</b>
<b>8.1 Absorption.....</b>	<b>13</b>
<b>8.2 Distribution .....</b>	<b>13</b>
<b>8.3 Métabolisme.....</b>	<b>13</b>
<b>8.4 Elimination.....</b>	<b>14</b>
<b>9. Toxicité des pesticides Organophosphorés.....</b>	<b>14</b>
<b>9.1 Toxicité aiguë.....</b>	<b>14</b>
<b>9.2 Toxicité chronique.....</b>	<b>15</b>

*Chapitre II : Le Stress oxydant*

<b>1. Définition.....</b>	<b>16</b>
<b>2. Espèces réactives oxydantes (ERO) .....</b>	<b>16</b>
<b>2.1 Les espèces réactives oxygénées (ERO ou ROS).....</b>	<b>17</b>
<b>2.2 Les espèces réactives azotées (ERA ou RNS).....</b>	<b>17</b>
<b>3. L'origine des radicaux libre.....</b>	<b>18</b>
<b>3.1 Les ERO d'origines endogènes.....</b>	<b>18</b>
<b>3.2 Les radicaux libres exogènes.....</b>	<b>19</b>
<b>4. Principaux types des radicaux libres (ERO) .....</b>	<b>19</b>
<b>4.1 ERO radicalaires.....</b>	<b>19</b>

4.1.1 L'anion superoxyde ( $O_2^{\cdot-}$ ).....	19
4.1.2 Le radical hydroxyle ( $\cdot OH$ ) .....	20
4.1.3 L'oxyde nitrique ( $NO\cdot$ ).....	20
4.1.4 Les radicaux peroxy ( $ROO\cdot$ ).....	21
4.2 ERO non radicalaires.....	21
4.2.1 L'oxygène singlet ( $^1O_2$ ) .....	21
4.2.2 Le peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ) .....	22
4.2.3 Le peroxyde d'azote ( $NO_2\cdot$ ).....	22
4.2.4 L'acide hypochlorique ( $HOCl$ ) .....	22
5. Les cibles du stress oxydatif.....	23
5.1 Les cibles lipidiques.....	23
5.2 Les cibles non lipidiques.....	24
5.2.1 Les protéines.....	24
5.2.2 Les acides nucléiques.....	25
5.2.3 Les glucides.....	26
6. Rôle physiologique des espèces réactives oxydantes.....	27
7. Les conséquences du stress oxydant.....	27
8. Le processus de mort apoptotique : un résultat du stress oxydatif.....	29
9. Les systèmes antioxydants.....	28
9.1 Les Antioxydants enzymatiques.....	30
9.1.1 Les Superoxyde dismutase (SOD) .....	30

9.1.2 Les Catalases.....	30
9.1.3 Les Glutathion peroxydase.....	31
9.2 Les Antioxydants non enzymatiques.....	31
9.2.1 Vitamine C.....	31
9.2.2 Vitamine E.....	32
9.2.3 Vitamine A.....	33
9.2.4 Polyphénols et flavonoïdes.....	33
10. Les différentes localisations cellulaires des antioxydants.....	34

*Chapitre III : Pesticides organophosphorés et trouble*

*biochimique et maladie.*

1. L'exposition aux pesticides et les perturbations biochimiques .....	36
1.1 Le statut antioxydant enzymatique (Catalase, SOD, GPx) .....	36
1.2 La Peroxydation lipidiques.....	37
1.3 Hépatotoxicité (changement de fonction hépatique).....	37
1.4 Néphrotoxicité .....	39
1.5 Cytotoxicité et Génotoxicité.....	40
2. L'Exposition aux pesticides et effets sur la santé .....	43
2.1. Les Pesticides OP <sub>S</sub> et cancer.....	43
2.1.1. Cancer de la prostate .....	43
2.1.2. Cancers hématopoïétiques.....	44
2.1.3. Les Pesticides OP <sub>S</sub> et leucémies.....	44

<b>2.2. Les Pesticides OPs et maladie de Parkinson.....</b>	<b>45</b>
<b>3.3 Pesticides OPs et maladie d'Alzheimer.....</b>	<b>46</b>
<b>3.4 Les pesticides, grossesse et développement de l'enfant.....</b>	<b>47</b>
<b>3.5 L'infertilité.....</b>	<b>47</b>
<b>Conclusion.....</b>	<b>49</b>
<b>Référence.....</b>	<b>50</b>

*Résumé*





## *Liste des Figures*

---

- Figure 1** : structure commune aux esters organophosphorés. (Thabet et al, 2009).....(8)
- Figure 2** : Réaction de pesticides OP avec l'acétylcholinestérase Sur le plan physiologique, l'acétylcholine exerce deux types d'effets, muscarinique et nicotinique, par l'intermédiaire de deux récepteurs différents. ( Serratrice et al, 2005).....(11)
- Figure 3** : Oxydation au sens large du glucose ou « Glycosoxydation », selon les 2 voies principales : glycosylation non enzymatique des protéines en haut, et oxydation au sens strict du glucose en bas. PFG : produits finaux de glycosylation. ( Halliwell et Gutteridge, 2007).....(27)
- Figure 4** : La production d'ERO et ses conséquences cellulaires origine et conséquences du stress oxydant. ( Mossa et al, 2014).....(29)
- Figure 5** : Oxydation de l'acide L-ascorbique. (Elise ,2008).....(32)
- Figure 6** : Activité principale des polyphénols : le piégeage de radicaux libres. (Justine, Odile, 2005).....(33)
- Figure 7** : Sites d'action des nutriments antioxydants (en rouge) et des enzymes antioxydants (en noir). (Opara , 2002).....(35)
- Figure 8** : Un modèle schématique des dommages génétiques, y compris les effets premutagenic , mutagènes et chromosomiques par l'exposition aux pesticides. (Mostafalou et Abdollahi .2013).....(42)
- Figure 9** : localisation et mécanisme pathologique de maladie de Parkinson (Freire and Koifman, 2012).....(46)

## *Liste des Figures*

---

## *Liste des tableaux*

---

**Tableau 1** : classification et caractéristique des groupes de pesticides (Benzian A, 2014)..... (6)

**Tableau 2** : Principales espèces réactives oxydantes radicalaires et non radicalaires..... (17)

## *Liste des Abréviations*

---

- ❖ **Ach** : Acétylcholine
- ❖ **AchE** : AcétylCholinEstérase
- ❖ **ADN** : Acide DésoxyriboNucléique (= DNA)
- ❖ **ALT** : Alanine aminoTransférase.
- ❖ **AST** : Aspartate aminoTranSférase
- ❖ **ATP** : Adénosine Tri-Phosphate
- ❖ **AGPI** : Les Acides Gras PolyInsaturés
- ❖ **AOH** : Le Polyphénol
- ❖ **CAT**: Catalase
- ❖ **COX** : Cyclooxygénase
- ❖ **CYP** : Cytochrome P450
- ❖ **CIRC** : L'Agence International de la Recherche sur le Cancer.
- ❖ **Cu** : cuivre
- ❖ **DDT** : Dichlorodiphényltrichloroéthane
- ❖ **DAP** : B-esterase en dialkylphosphate
- ❖ **DDVP** : le Dichlorvos
- ❖ **DA** : Dopamine
- ❖ **DL<sub>50</sub>** : Dosage Létale.
- ❖ **DZ** : Daizinine
- ❖ **DAO** : Dérivés Actifs de l'Oxygène
- ❖ **EGCG** : Epigallocatechine Gallate
- ❖ **Fe<sup>+2</sup>** : Fer
- ❖ **FAO** : Organisation des Nations unies pour l'Alimentation et l'Agriculture (Food and Agriculture Organization)
- ❖ **GPx** : Glutathion Peroxydase.
- ❖ **GSH** : Glutathion réduit.
- ❖ **GC** : (Guanine/Cytosine)
- ❖ **H<sub>2</sub>O** : Molécule D'eau
- ❖ **H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>** : Peroxyde d'hydrogène
- ❖ **HOCl** : Acide Hypochloreux
- ❖ **HOO<sup>•</sup>** : Hydroperoxyde
- ❖ **4- HNE** : 4-Hydroxynonéal

## *Liste des Abréviations*

---

- ❖ **LDH** : Lactates DésHydrogénases
- ❖ **MDA** : Malonyldialdéhyde
- ❖ **NADPH** : Nicotinamine Adénine Dinucleotide Phosphate
- ❖ **MD** : Méthidathion
- ❖ **NO** : Nitric Oxide
- ❖ **NO<sub>2</sub>** : Nitrite
- ❖ **NO<sub>3</sub>** : Nitrate
- ❖ **NOS** : Nitric Oxide Synthase
- ❖ **NO** : Monoxyde d'azote.
- ❖ **NO<sub>2</sub>** : Nitrique dioxyde.
- ❖ **NO<sub>3</sub><sup>-</sup>** : le Peroxynitrite
- ❖ **O<sub>3</sub>** : l'Ozone
- ❖ **OMS** : Organisation Mondiale de la Santé
- ❖ **OP** : Organophosphoré
- ❖ **POs** : Pesticides Organophosphorés
- ❖ **O<sub>2</sub><sup>-</sup>** : Superoxide Anion
- ❖ **OD** : Optical Density
- ❖ **·OH** : Hydroxyl radical
- ❖ **ONOO·** : Peroxynitrite
- ❖ **O<sub>2</sub>** : Oxygène
- ❖ **8-OHdG** : 8-Hydroxy-2'-DéoxyGuanosine
- ❖ **PON-1** : A-Esterase Paraoxonase
- ❖ **PC** : Protéines Carbonylées
- ❖ **PFG** : Produits Finaux de Glycosylation
- ❖ **RL** : Radical Libre
- ❖ **RLO** : Radical Libre Oxygéné
- ❖ **RONS** : Reactive Oxygen and Nitrogen Species
- ❖ **ROO·** : Peroxyle
- ❖ **RO·** : Alkoxyde
- ❖ **SOD** : SuperOxyde Dismutase
- ❖ **TA** : Thymine/Adénine
- ❖ **SH** : SulfHydryle
- ❖ **SNC** : la Substance Noire Compacta.

## *Liste des Abréviations*

---

❖ **Vitamine** : (E, C, A)

❖ **Zn** : Zinc

## *Introduction*

---

Les pesticides sont des produits chimiques utilisés largement dans l'agriculture, afin d'améliorer la production alimentaire et utilisée également dans la santé publique pour lutter contre la transmission des vecteurs des maladies (Iyer, 2010, Parron et al, 2011).

Les intoxications aiguës par les pesticides organophosphorés(POs) sont responsables d'une lourde mortalité mondiale est de pronostic variable selon le mode d'absorption (inhalation, ingestion, ou passage transcutané), la nature des produits et les quantités absorbées et bien sûr selon la qualité et la quantité ou la dose du pesticide utilisé. (Landier et al, 2013).

Selon le rapport de l'Organisation Mondiale de la Santé, le nombre annuel d'intoxications par pesticides est estimé entre 1 et 5 millions, dont plusieurs milliers de cas mortels; d'autres études ont confirmé cette lourde mortalité liée aux pesticides en estimant le nombre annuel de décès à environ 300 000 cas .Il est estimé que 99 % de ces intoxications mortelles sont enregistrées dans les pays en développement qui sont Particulièrement touchés par ce fléau en raison d'un manque de réglementation, de systèmes de surveillance et d'une insuffisance d'accès aux systèmes d'information (Achour et al,2014). L'Algérie est n'est pas loin de ce risque en utilisant environ 6000 à 10 000 tonnes de pesticides par an (environ 400 produits phytosanitaires sont homologués en Algérie) (Moussaoui, 2001).

Les pesticides organophosphorés (POs) sont des anticholinestérasiques ; partagent tous le même mécanisme d'action principale qui consiste à bloquer la dégradation d'acétylcholines (ACh) par l'inhibition des acétylcholines estérases AChE (Thabet et al,2009).Ceci entraîne une accumulation d'Ach au niveau des synapses cholinergiques provoquant une activation des récepteurs cholinergique, muscarinique et nicotiniques et sur stimulation des voies cholinergiques. Conduit à l'apparaisaient des plusieurs pathologies y compris la neurotoxicité. Cependant, inhibition d'AChE n'explique pas tous les symptômes d'intoxication par ces pesticides (Anupama et al 2011).

## *Introduction*

---

Des études récentes indiquent que l'exposition aux pesticides organophosphorés produit le stress oxydant par la génération des radicaux libres et induit la peroxydation lipidique dans les tissus des mammifères et des autres organismes (Mishra B, 2013)

Ses études et autres ont révélé que le stress oxydatif pourrait être un facteur très important du mécanisme d'intoxication des pesticides organophosphorés (POs) (Dawood Shah M, Iqbal M .2010).

Le stress oxydatif est le résultat de déséquilibre entre les oxydants ( malonldialdéhyde (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 (Badraoui et al., 2007).

En outre, l'utilisation massive des pesticides durant les dernières décennies a provoqué de graves déséquilibres pour l'environnement et pour l'Homme (El azzouzi 2013). Ces pesticides posent un véritable problème de santé publique, et pas seulement pour les utilisateurs qui sont les plus exposés, mais aussi pour la population générale. En effet, les effets de faibles quantités de pesticides, en mélange, pendant des périodes longues posent de nombreux problèmes de santé. L'épidémiologie nous montre ainsi que les personnes exposées aux pesticides ont plus de risques de développer de nombreuses maladies que les autres : cancer, problèmes d'infertilité, problèmes neurologiques, la maladie de Parkinson, la maladie d'Alzheimer.....etc.

Afin d'éviter la contamination de ces denrées qui sont à l'origine d'intoxication chez l'homme et les animaux, il est donc recommandé de respecter les délais d'emploi des pesticides avant la récolte (Ben zidan Ch 2012).

## *I. Les pesticides organophosphorés*

### *1. Définition*

Le mot « pesticide », terme générique dérivé des termes latins « caedere » (tuer) et « pastis » (fléau), intégré à la langue anglaise dès les années 1940, puis à la langue française à la fin des années 1950 est utilisé aussi bien dans le langage courant que scientifique. ( Isabelle et al, 2013). Selon la FAO , un pesticide est une substance, ou un mélange de substances, utilisé pour empêcher d’agir, détruire ou neutraliser un ravageur, un vecteur de maladie humaine ou animale, une espèce végétale ou animale nocive ou gênante au cours de la production, de la transformation, de l’entreposage, du transport ou de la commercialisation de denrées alimentaires, de produits agricoles, de bois et de dérivés du bois, ou d’aliments pour animaux.(OMS) Cette substance peut être susceptible d’être administrée à des animaux pour détruire les insectes, arachnides ou autres parasites à la surface de leur corps ou à l’intérieur de leur organisme (Djellouli,2013).

### **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)

#### **2.1. En l’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 rendements agricoles et permit un énorme progrès dans la maîtrise des ressources alimentaires (Buckley et al,2013 ,Benziane,2014).

## ***2.2. Domestiques***

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

## ***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.

## ***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, malaria, typhus et autres épidémies. (Benziane ,2014 ,Camard et Magdelaine, 2010)

## ***3. Classification des Pesticides***

Le monde des pesticides est très complexe et avec des classes diverses (Benziane, 2014), sont caractérisés par une telle variété de structures chimiques, de groupes fonctionnels et d'activité que leur classification est complexe. D'une manière générale, ils peuvent être classés en fonction de la nature de l'espèce à combattre mais aussi en fonction de la nature chimique de la principale substance active qui les compose. Néanmoins, les systèmes de classification sont universels (Bourbia-Ait Hamlet ,2013).

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

Le premier système de classification repose sur l'espèce à contrôler. Il existe principalement trois grandes familles de produits phytosanitaires selon la nature des cibles visées :

### ***3.1.1. Les herbicides***

Représentent 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. Les herbicides possèdent différents modes d'action 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.

### ***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 stérols, des acides aminés, des protéines ou le métabolisme des glucides.

### ***2.1.3. Les insecticides***

Sont utilisés pour la protection des plantes contre les insectes. Ils interviennent en les éliminant ou en empêchant leur reproduction, différents types existent : les neurotoxiques, les régulateurs de croissance et ceux agissant sur la respiration cellulaire. Outre, ces trois grandes familles mentionnées précédemment, d'autres peuvent être citées en exemple : les acaricides, contre les acariens ; les nématodes, contre les vers du groupe des nématodes ; les rodenticides, contre les rongeurs ; les taupicides, contre les taupes ; les molluscicides, contre les limaces et escargots ou encore les corvicides et Corvifuges, respectivement contre les corbeaux et les autres oiseaux ravageurs de culture (Kouzayha ,2011)

## ***3.2. Deuxième système de classification***

Le deuxième système de classification tient compte de la matière chimique de la substance active qui compose majoritairement le produit phytosanitaire. Due à la variété des propriétés physico-chimiques de ses produits, il existe un très grand nombre des familles parmi eux en trouvent les organochlorés, les organophosphorés, les carbamates, les triazines

## **Chapitre I: Les pesticides Organophosphorés**

---

et les urées. Des exemples de certains de ces familles et ses caractéristiques et leur utilisation sont présentées en tableau 1 :

**Tableau 1:** Classification et caractéristiques des groupes de pesticides (Benziane, 2014)

<b>Classes</b>	<b>Exemples</b>	<b>Utilisation / Action</b>	<b>Caractéristiques</b>
<b>organochlorés</b>	DDT ,aldrine,lindane Chlordane	Paralyse et mort des insectes	Bioaccumulation Bioamplification
<b>organophosphorés</b>	Paration, diazinone, Malathion	Neurotoxique	Persistances dans les milieux hydrosolubles
<b>carbamates</b>	Carbaryl , Aldicarbe	Neurotoxique	Hydrosolubles
<b>triazines</b>	Atrazine	Agit sur la photosynthèse utilisée dans les cultures de maïs	Très hydrosolubles toxique pour le phytoplancton et les aigues d'eau douce
<b>Dérivés des pyridines</b>	Paraquate	Dés herbant de la vigne	Lésions pulmonaires irréversibles
<b>Urées substituées</b>	Diuron	Inhibiteur de la photosynthèse	Toxicité faible pour l'homme
<b>Acides organique</b>	Pentachlorophénol	Dés herbant totale	Toxicité faible due à la pénétration difficile dans les feuilles

### **4. Les pesticides organophosphorés (POs)**

Les pesticides organophosphorés (POs) sont des pesticides organiques de synthèse utilisés essentiellement comme insecticides. Cette classe chimique s'est considérablement développée durant la Deuxième Guerre mondiale (Derkaoui , Elbouazzaoui , 2011). 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 (jene-baptiste et al 2009).

## ***Chapitre I: Les pesticides Organophosphorés***

---

Du fait de leur rémanence, les (POs) ont remplacé progressivement les organochlorés, très persistants dans l'environnement et très toxiques pour l'Homme (Konickx et al, 2013)

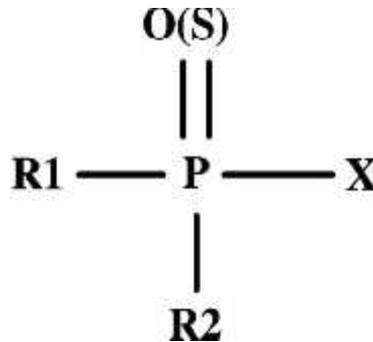
Bien que moins persistants que les organochlores, ils sont cependant beaucoup plus toxiques (Laurent et al ,2008).

Ce sont des toxiques létaux à action systémique par inhibition irréversible de l'acétylcholinestérase(AchE) (Wade et al 2013). Cette inhibition provoque l'accumulation du neurotransmetteur acétylcholine (Ach) au niveau de la synapse, provoquant une surstimulation cholinergique et ainsi une paralysie du système nerveux entraînant la mort de l'insecte. Pour les êtres humains, l'exposition à ces produits peut être à l'origine d'intoxications aiguës (crises cholinergiques) ou entraîner la mort par paralysie musculaire (arrêt cardiaque) (Ben oujji ,2012).

D'autres mécanismes tels que le stress oxydant aggravent cette toxicité. Leur utilisation se fait essentiellement dans l'agriculture. L'absence d'encadrement, leur facilité d'accès, ainsi que l'absence de sensibilisation quant aux dangers de l'intoxication aiguë ou chronique font que ces produits sont à l'origine d'accidents parfois très graves bien que la prévalence des intoxications volontaires devient de plus en plus importante notamment Dans les pays en développement(Wade et al 2013 , Latame et al,2013) .

### ***5. Structure des pesticides organophosphorés***

Les composés PO<sub>s</sub> ont une structure chimique et un mode d'actions communes. Leur formule générale a été définie par Schrader (Masriaet et al,2011) Les organophosphorés présentent une structure générale (présenté en Fig1) incluant un groupe P=O ou P=S, un groupe R3 partant, sensible a l'hydrolyse et échangeable avec des réactifs nucléophiles, deux substituant R1 et R2 possédant une stabilité accrue vis-à-vis de l'hydrolyse (Laurent et al ,2008).



**Figure 1** : structure commune aux esters organophosphores.

X : déterminant majeur des classes qui est soumis à l'hydrolyse ;

R1 et R2 : groupement dimethoxy, diethoxy, autre dialkoxy, diamino, chlore ou autres dialkoxy substitue, trithioalkyl, triphenyl éventuellement substitue, constituant mixte. (Thabet et al,2009)

On peut subdiviser les (PO<sub>s</sub>) en fonction du type de substituant en X (fig1) et celui qui sera soumis à l'hydrolyse, selon sa valeur, quatre classes principales d'importance variable peuvent être définies :

- **la classe I** : X contient un ammonium quaternaire, les OP de cette classe possèdent un puissant pouvoir toxique et ne sont pas utilisés en agriculture
- **la classe II** : X = F les OP de la classe II sont aussi toxiques que ceux de la classe I, ils possèdent, en outre, une forte tension de vapeur. Ces deux propriétés expliquent leur utilisation prédominante comme gaz de combat (tabun) tandis que peu d'entre eux ont été utilisés en agriculture telle que le diméthoate et le fenthion, responsables de la majorité des décès et le dichlorvos (DDVP) qui est à l'origine de la plupart des intoxications aiguës.
- **la classe III** : X = CN, OCN, SCN ou un halogène autre que F ; les OP de la classe III ont une toxicité intermédiaire entre les classes II et IV. Certains, comme le sarin, ont été également utilisés comme gaz de combat.

- *la classe IV* : X = autre substituant ; les OP de la classe IV regroupent la plupart des produits en agriculture (Thabet et al, 2009).

### **6. Mécanisme d'action des pesticides organophosphorés**

Il est établi depuis longtemps que l'action toxique de ces produits s'exerce par inhibition des acétylcholinestérases dans la conséquence est l'accumulation d'acétylcholine au niveau des sites actifs. Ce mode d'action est identique chez les insectes et vertébrés (Thabet et al, 2009)

Les insecticides organophosphorés agissent sur les synapses à acétylcholine en perturbant leur fonctionnement. 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 extracellulaire hydrolyse 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 (Pollard et Earnshaw, 2004).

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 (si la surstimulation est suffisante), ce qui peut mener à l'apparition de divers troubles nerveux, pouvant aller jusqu'à la mort de l'individu (Jean-Baptiste, 2009).

Les organophosphorés sont des inhibiteurs puissants de cholinestérases, que ce soit, l'acétylcholinestérase des cellules nerveuses, des plaques motrices ou de globules rouges ou les pseudo-cholinestérases plasmatiques, hépatiques ou autres ce qui est responsable d'une crise cholinergique. La déphosphorylation de l'enzyme inhibée par l'POs est très lente, mais peut être accélérée par un réactivateur des cholinestérases ou oxime qui fait partie du traitement actuel de l'intoxication. Dans un deuxième temps, la phosphorylation devient

## ***Chapitre I: Les pesticides Organophosphorés***

---

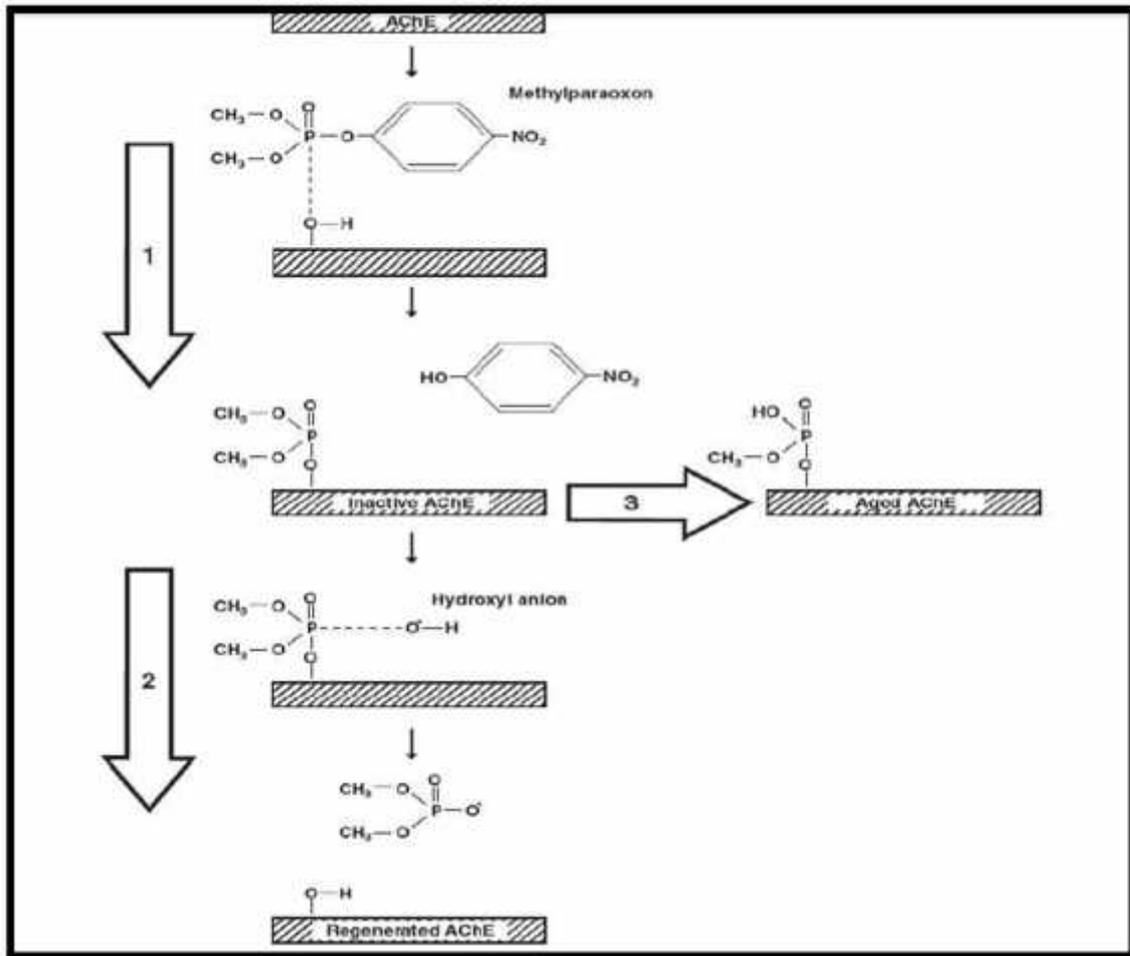
irréversible par déalkylation, c'est le phénomène 'd'Aging 'ou vieillissement de l'enzyme qui d'une part n'est plus fonctionnel et qui d'autre part, n'est pas réactivable. Dans ce cas, c'est la

Synthèse de nouveaux cholinestérases qui permettra le retour à une activité fonctionnelle normale. Cette difficulté, voire impossibilité de réactivation des cholinestérases différencie les intoxications par POs de celles par les carbamates au cours desquelles les cholinestérases sont spontanément et rapidement réactivées. Donc l'inhibition suit trois réactions (figure 2):

**Réaction 1 :** Lors d'une intoxication aigue, les organophosphorés inhibent l'acétylcholinestérase (AChE) en phosphorylant le groupe hydroxyle sérine au site actif de l'enzyme. Cette réaction se produit très rapidement

**Réaction 2 :** L'AChE actif est ensuite régénéré par un ion hydroxyle qui attaque le résidu sérine phosphorylée. Ce processus de régénération est beaucoup plus lent que l'inhibition.

**Réaction 3 :** dans l'état inactif, l'enzyme subit le phénomène devieillissement donnant naissance à une AChE vieillie. (Serratrice et al,2005).



**Figure 2 :** Réaction de pesticides (PO<sub>s</sub>) avec l'acétylcholinestérase Sur le plan physiologique, l'acétylcholine exerce deux types d'effets, muscarinique et nicotinique, par l'intermédiaire de deux récepteurs différents (Serratrice et al, 2005)

Bien que le mécanisme d'action des PO<sub>s</sub> comme inhibiteur d'Ach était bien déterminé, plusieurs études (Crumpton et al, 2000, Sameeh et al, 2009, El-Demerdash, 2011, Ventura et al 2015) suggèrent que les radicaux libres (ERO) sont impliqués dans la toxicité des PO<sub>s</sub> soient in vitro ou in vivo (Ojha et Srivastavor., 2014). D'autres études ont montré que les PO<sub>s</sub> peuvent induire des dommages oxydatifs dans les cellules des différents organes (Chidiebere et al, 2014). L'endommagement de l'ADN et le stress oxydant ont proposé comme mécanisme impliqué par les pesticides organophosphorés et qui est le lien entre l'exposition à ses pesticides et certaines maladies (déterminées par les études épidémiologiques). Des maladies telles que l'hépatite, la dermatite atopique, maladies auto-immunes (polyarthrite rhumatoïde, lupus...etc) qui sont associées à une réponse inflammatoire comprennent la libération des ERO

Ses derniers jouent un rôle crucial dans plusieurs pathologies par l'accumulation progressive des biomolécules oxydées ou endommagées par les ERO aux mêmes (Ojha et Srivastava, 2014).

### **7. Les voies d'exposition aux pesticides**

L'exposition aux pesticides organophosphorés peut se faire par l'ingestion, l'inhalation, ou le contact cutané. La population générale est exposée durant l'utilisation domestique ou le jardinage, que ce soit par inhalation ou à travers la peau. L'apport peut se faire également via l'alimentation. L'épandage est un mode d'intoxication fréquent, les particules transportées par l'air étant retrouvées à plus d'1 à 2 km du lieu d'épandage. Les ouvriers agricoles, les applicateurs de pesticides et les fabricants de ces pesticides peuvent avoir des niveaux élevés d'exposition. En milieu de travail, la voie cutanée est souvent la principale voie d'exposition (Bourbia-Ait Hamlet, 2013). En milieu professionnel agricole, l'exposition cutanée est démontrée comme la voie majeure de pénétration des pesticides. La voie de contamination dépend toutefois des caractéristiques du produit utilisé (par exemple, le risque d'exposition respiratoire est accru pour une poudre). Les solvants incorporés dans les produits commerciaux ont une influence sur le passage des substances à travers la peau mais ils sont rarement pris en compte dans les études (Aalalou, 2013). L'utilisation de traceurs fluorescents a permis de montrer les variations de l'exposition cutanée selon les zones corporelles, chez des applicateurs en serres et dans des vergers. Cette méthode peut être utilisée à des fins de sensibilisation et de prévention. La voie orale ou digestive est liée au contact de la bouche avec les mains, les gants ou du matériel souillés, à l'onychophagie, au fait de manger ou fumer sur le lieu de travail. L'exposition aux pesticides par inhalation concerne plus particulièrement certaines conditions spécifiques, comme la fumigation, la préparation ou l'application dans les milieux fermés (Serres, Silos, bâtiment d'élevage...). L'importance de la voie respiratoire dépend des caractéristiques individuelles (respiration, activité physique...) et des caractéristiques physicochimiques des substances actives ainsi que des formulations, qui faciliteront plus ou moins le passage des pesticides dans les alvéoles pulmonaires (aérosol solide, liquide, lipophilie, granulométrie...) (Agrawal et al, 2010).

### **8. Toxicocinétique des pesticides organophosphorés**

#### **8.1. Absorption**

Les PO<sub>s</sub> semblent être absorbés facilement par toutes les voies cutanée, orale, pulmonaire (Damien, 2010). Comme indiqué préalablement.

#### **8.2. Distribution**

Après l'absorption, les organophosphorés sont transportés par le sang vers les tissus. La demi-vie plasmatiques des PO<sub>s</sub> sont courtes (10 minutes pour le dichlorvos par exemple) et par conséquent les PO<sub>s</sub> s'accumulent peu dans les tissus. Ils ne s'accumulent pas dans les graisses. Il est cependant possible, lors d'une intoxication massive, au cours desquelles l'individu survit, l'accumulation du produit dans certains tissus, soit responsable de rechutes après quelques heures à quelques jours. Toutefois, lors de nombreuses études, des concentrations importantes ont été retrouvées en particulier dans le cœur et la rate, mais aussi dans le sang, les urines, le cerveau, le foie et les reins. Enfin, les données indiquent que les PO<sub>s</sub> peuvent être retrouvés dans les organes de reproduction humains, ce qui présente un risque d'interférence avec le processus de reproduction (Serratrice et al, 2005).

#### **8.3. Métabolisme**

Chez les mammifères, les PO<sub>s</sub> sont rapidement métabolisés, principalement par le foie, même si une petite fraction reste stockée dans les tissus adipeux (Costa, 2006). 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'PO<sub>s</sub>), qui donne lieu au métabolite oxon. On parle de bioactivation puisque l'on passe à une forme active, capable d'interagir avec les cholinestérases. Ce métabolite est hydrolyse par une A-esterase : paraoxonase 1 (PON-1) ou par une B-esterase 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 hydrolyse par un cytochrome P450 en son métabolite organique inactif et en dialkylthionate (Jalady et al, 2013).

### **8.4. Elimination**

Les métabolites des POs sont éliminés très largement dans les urines (à plus de 50% à), de façon rapide, mais aussi dans les fèces et par l'air expiré pour les OP et leur métabolites plus volatils.

L'étude de certains métabolites urinaires peut être utilisée pour le diagnostic des intoxications ou pour l'évaluation de l'importance d'une exposition récente (Damien et al, 2010).

Bien que le fonctionnement global du point de vue cinétique s'avère être similaires d'un POs à un autre, chaque requiert des constantes de transfert entre compartiments qui lui sont propres.

Il faut noter que la cinétique des métabolites résultant de la biotransformation propre à chaque OP sera également différente d'une molécule à une autre (Gaétan et al, 2005).

### **9. Toxicité des pesticides Organophosphorés**

L'intoxication aux pesticides est une cause importante de morbidité et de mortalité à travers le monde (Achour et al, 2011). La toxicité des pesticides organophosphorés dépend d'un certain nombre de facteurs parmi lesquels on cite les forme d'utilisation (gaz, liquide, poudre ou solide), les moyens d'application et d'emploi (pulvérisa, dispersion, etc) et les conditions d'utilisation. Mais le facteur principal qui conditionne la toxicité de ces produits concerne le mode de pénétration et le devenir du produit dans l'organisme (Braquenier, 2009).

#### **9.1. Toxicité aiguë**

En population générale, les effets aigus des pesticides, faisant suite à une exposition à de fortes doses, s'observent rarement. Ils surviennent en cas d'empoisonnements accidentels (jardiniers amateurs, accidents chez des enfants) ou volontaires (suicides) (Camard et Magdelaine, 2010). Une des principales raisons pour lesquelles ces substances insecticides sont plus toxiques pour les insectes que chez les mammifères adultes, dont l'Homme, provient des capacités métaboliques de chacune et des voies de métabolisation. En effet, les insectes possèdent comme voie majeure de métabolisation celle de la bioactivation, dans laquelle les POs sont transformés en oxon, leur métabolite actif. Au contraire, les mammifères privilégient les voies de détoxification directes et ont une voie de détoxification des oxon bien

Développée. (Jean-Baptiste, 2009).Le risque d'exposition est important, chez les agriculteurs qui utilisent fréquemment des doses importantes de produits. Les effets observés sont des brûlures au niveau des yeux, des lésions cutanées, des troubles neurologiques et hépatiques, des manifestations digestives et respiratoires, des troubles cutanéomuqueux et rhinopharyngiques (Agrawal et al, 2010)

### ***9.2. Toxicité chronique***

La toxicité chronique est, quant à elle, nettement moins bien connue et beaucoup plus difficile à mettre en évidence. Elle peut être associée à une absorption de faibles quantités de pesticides présents dans différents milieux sur une longue période de temps. Elle peut provoquer différents problèmes de santé : cancers, problèmes de reproduction et de développement, affaiblissement du système (Karami et al, 2011)

### 1. Définition du stress oxydant

Le stress oxydatif, dénommé également stress oxydant, résulte d'un déséquilibre de la balance « pro-oxydants/antioxydants » en faveur des oxydants (Almasiova et al., 2012), ce qui se traduit par des dommages oxydatifs de l'ensemble des constituants cellulaires : les lipides avec perturbations des membranes cellulaires, les protéines avec l'altération des récepteurs et des enzymes, les acides nucléiques avec un risque de mutation et de cancérisation. Un stress oxydatif peut donc se développer suite à une surproduction des oxydants comme les espèces activées de l'oxygène et/ou à une diminution des systèmes de défense antioxydants (Djellouli, F 2013).

### 2. Espèces réactives oxydantes (ERO)

L'oxygène, en tant que récepteur final d'électrons dans l'organisme, se transforme en molécule d'eau au niveau de la chaîne respiratoire mitochondriale. Cette réaction est importante puisqu'elle est associée à la production de 38 molécules d'adénosine triphosphate (ATP) à haut potentiel énergétique à partir d'une molécule de glucose (contre 2 seulement dans un processus anaérobie). Mais tous les organismes aérobies paient le prix de ces avantages métaboliques. En effet, les cellules convertissent 3 % de la quantité totale d'oxygène consommée en espèces réactives de l'oxygène (notées ERO) (Aly et al., 2010).

Les ERO sont majoritaires mais des radicaux soufrés, nitrogénés, phosphorés ou carbonés sont également formés. Ces ERO qui peuvent être radicalaires ou non radicalaires. (Tableau 2) sont aussi produites en permanence par différents systèmes enzymatiques dont les plus importants sont les NAD(P) H-oxydase et les NO synthase (Tory et al., 2010).

Un radical libre (RL) est une entité chimique (atome, molécule ou fragment de molécule) capable d'exister sous forme indépendante, contenant au moins un électron célibataire ou non apparié sur sa couche électronique externe (ou contenant deux électrons de même spin dans une case quantique), ce qui augmente considérablement sa réactivité par nécessité de se combiner avec un autre électron pour atteindre la stabilité selon un phénomène d'oxydation (Ezzahiri et al., 2009) Sa durée de vie est très courte (quelques millisecondes voir quelque nanosecondes) et il est symbolisé par un point qui indique où l'électron libre se situe (Goto et al., 2008).

Les radicaux libres peuvent être formés par trois procédés :

1. Addition d'un électron libre à un non radical ( $\text{NR} + e^- \rightarrow \text{R}^\cdot$ ) ;

2. Perte d'un électron par un non radical ( $\text{NR} - e^- \rightarrow \text{R}^\cdot$ ) ;

3. Scission homolytique d'une liaison covalente ( $\text{A:B} \rightarrow \text{A}^\cdot + \text{B}^\cdot$ ) (Bonfont-Rousselot et al. 2003)

Il existe majoritairement deux grandes familles d'espèces réactives :

### 2.1 Les espèces réactives oxygénées (ERO ou ROS)

Également désignées dans la littérature de dérivés réactifs de l'oxygène ou d'espèces réactives de l'oxygène peuvent être définies comme des molécules qui contiennent de l'oxygène mais qui sont plus réactives que l'oxygène présent dans l'air. Les ERO incluent les radicaux libres comme l'anion superoxyde ( $\text{O}_2^{\cdot-}$ ) et le radical hydroxyle ( $\cdot\text{OH}$ ) et des composés réactifs oxydants non radicalaires (sans électrons libres dans leur couche externe) comme le peroxyde d'hydrogène ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ), l'oxygène singlet ( $^1\text{O}_2$ ) et l'ozone ( $\text{O}_3$ ) (Victor et al, 2009).

### 2.2 Les espèces réactives azotées (ERA ou RNS)

Ont été définies comme un sous groupe d'oxydants dérivés de l'oxyde nitrique ou monoxyde d'azote ( $\text{NO}^\cdot$ ). Ceci a poussé certains auteurs à parler de RONS (Réactive Oxygen and Nitrogène Species) au lieu de ROS pour désigner l'ensemble des espèces réactives oxydantes radicalaires ou non radicalaires (Mac Laren et al, 2007).

**Tableau 2** : Principales espèces réactives oxydantes radicalaires et non radicalaires (Mac Laren. 2007).

<b>Formes réactive d'oxygène</b>	
<i>Formes radicalaires (RLO)</i>	<i>Formes non radicalaires (RLO)</i>
Super oxyde $\text{O}^\cdot$	Peroxyde d'hydrogène $\text{H}_2\text{O}_2$
Hydroxyle $\cdot\text{OH}$	Oxygène singlet $^1\text{O}_2$
Peroxyle $\text{ROO}^\cdot$	Peroxynitrite $\text{ONOO}^\cdot$
Alcoxyle $\text{RO}^\cdot$	Acide hypochloreux $\text{HOCl}^\cdot$
Hydroperoxyde $\text{HOO}^\cdot$	Ozone $\text{O}_3$

### **3. L'origine des radicaux libres**

Des radicaux libres sont produits par un grand nombre de mécanismes tant endogènes qu'exogènes. Sans vouloir faire du finalisme, nous pouvons considérer que certaines de ces productions sont volontairement programmées par l'organisme à des fins de défense ou d'envoi des signaux ( El-Demerdash et al, 2013).

#### **3.1. Les ERO d'origines endogènes**

Selon certains auteurs (El-Demerdash et al,2013; Tory et al, 2010; Delatter et al, 2005) les radicaux libres peuvent avoir plusieurs origines. Ils sont issus du métabolisme physiologique mais ils peuvent aussi être, produits lors de « déviations » du métabolisme cellulaire. Bien que, la respiration oxydative est la principale source d'énergie pour les cellules aérobies, la mitochondrie est le principal producteur de radicaux libres, puisque dans la chaîne de transport des électrons, l'oxygène est l'accepteur final d'électrons.

Le transfert d'un électron à l'oxygène engendre le radical superoxyde ( $O_2^{\cdot}$ ) Transformé sous l'action de la superoxyde dismutase (SOD) en peroxyde d'hydrogène( $H_2O_2$ ). Celui-ci n'est pas, chimiquement parlant, un radical libre oxygéné (RLO) comme la plupart des autres espèces réactives de l'oxygène (comme indique préalablement ), mais, biologiquement, il se comporte comme tel. Par addition de nouveaux électrons,  $H_2O_2$  donne naissance au radical hydroxyle ( $\cdot OH$ ).Ce dernier, hautement réactif, peut s'attaquer à la plupart des macromolécules (hydrates de carbone, protéines, acides nucléiques, lipides donnant des lipoperoxydes), désorganisant leur structure chimique et altérant leurs fonctions

biologiques (El-Fakharany et al, 2011). D'autres réactions chimiques conduisent enfin à la formation d'acide hypochloreux et d'oxygène singlet sous l'action de la myéloperoxydase granulocytaire, ou encore à la formation de dérivés complexés à des catabolites du monoxyde d'azote, les peroxynitrites. Le monoxyde d'azote, quant à lui, est produit sous l'action de la NO synthase (NOS), en particulier de sa forme inductible (iNOS) au cours des phénomènes inflammatoires aigus ou chroniques, à partir d'arginine, d'oxygène et de NADPH (Walid Ben Ameer et al, 2013).

### 3.2 Les radicaux libres exogènes

Les radicaux libres exogènes proviennent d'un apport extérieur, c'est-à-dire lors d'une Exposition à un environnement toxique. Les xénobiotiques, les pesticides, les Insecticides sont seulement quelques exemples de toxines qui peuvent pénétrer au corps humain et induire la formation de radicaux libres.

Les rayonnements UV induisent la synthèse de radicaux libres du type  $O_2^{\cdot-}$ ,  $\cdot OH$ ,  $^1O_2$  et de molécules génératrices de radicaux libres tel que  $H_2O_2$ , par l'intermédiaire d'agents photosensibilisants. Par ailleurs les radiations ionisantes provoquent également la génération de radicaux libres dérivés de l'oxygène (Seidle et al, 2010).

L'ingestion d'alcool est suivie de la formation de radicaux libres selon divers mécanismes. La xanthine oxydase et l'aldéhyde oxydase peuvent oxyder le principal métabolite de l'éthanol, l'acétaldéhyde, avec production d' $O_2^{\cdot-}$ . D'autre part l'éthanol stimule également la production d'anion superoxyde par induction de la synthèse des *NADPH* oxydase, *NADPH* cytochrome réductase et du cytochrome P450 (Robineau et al,2012)

Des toxiques tels que l'oxyde d'azote (*NO*) et le dioxyde d'azote (*NO*<sub>2</sub>), présents dans notre environnement (suies, goudron, tabac, polluants industriels), participent à la genèse de radicaux libres ; ils peuvent aussi réagir avec le peroxyde d'hydrogène produit par les macrophages au niveau des alvéoles pulmonaires et donner naissance à des radicaux  $\cdot OH$  (Garg et al,2008)

## 4 .Principaux types des radicaux libres (ERO)

### 4.1. ERO radicalaires

#### 4.1.1. L'anion superoxyde ( $O_2^{\cdot-}$ )

C'est l'une des premières ERO à être formées, l'espèce la plus couramment générée par la cellule ; relativement stable, elle n'est pas très toxique pour l'organisme. Mais elle est à l'origine de cascades de réactions conduisant à la production de molécules très nocives. ; L'anion superoxyde ( $O_2^{\cdot-}$ ) peut provenir de plusieurs sources cellulaires. Il est formé après réduction d'une molécule d' $O_2$  par un électron et en présence d'un cofacteur *NADPH*.



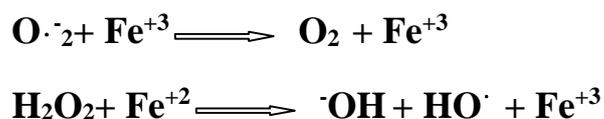
Les différentes enzymes permettant cette réaction sont : la NADPH oxydase, la xanthine oxydase, les cyclo-oxygénases ou COX, les lipo-oxygénases, les oxyde nitrique synthases NOS (Nitric Oxyde Synthases), les enzymes du réticulum endoplasmique lisse (cytochrome P450) et celles de la chaîne de transport des électrons dans la mitochondrie (Gbadegesin et al,2013)

### 4.1.2. Le radical hydroxyle ( $\cdot\text{OH}$ )

Le radical hydroxyle ( $\cdot\text{OH}$ ) peut être induit par la réduction de l' $\text{H}_2\text{O}_2$  selon la réaction d'Haber-Weiss engendrant alors un ion  $\text{OH}^-$  inoffensif et un radical hydroxyle  $\cdot\text{OH}$ .



Cette réaction est lente et probablement inopérante dans les tissus vivants. Mais en revanche, en présence de métaux de transition (fer, cuivre), l' $\text{H}_2\text{O}_2$  donne naissance in vivo via la Réaction de Fenton à un radical hydroxyle  $\text{HO}\cdot$  hautement réactif.

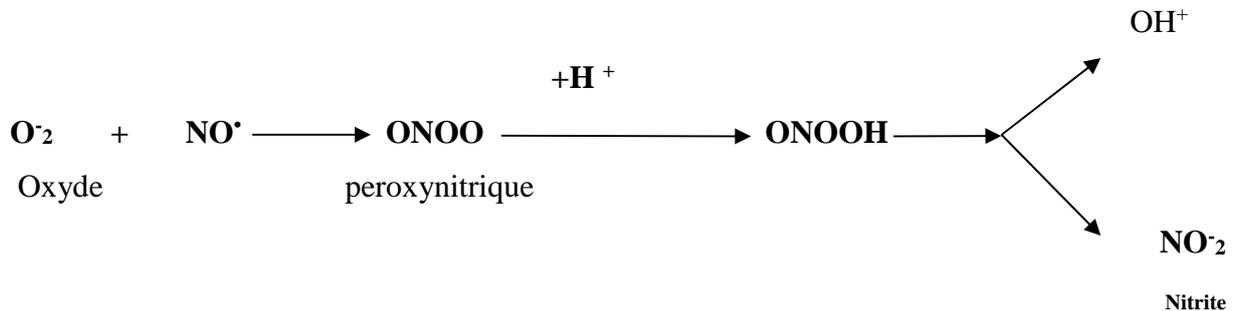


Il est certainement l'ERO la plus destructrice pour la cellule et ses composants. Malgré une durée de vie très brève et l'impossibilité pour lui de franchir les membranes, il possède une très grande réactivité liée à un potentiel oxydant très élevé (Robineau et al, 2012)

### 4.1.3. L'oxyde nitrique ( $\text{NO}\cdot$ )

L'oxyde nitrique est un gaz qui ainsi diffuse bien à travers les membranes. Il est synthétisé par l'enzyme oxyde nitrique synthase (NOS) à partir de l' $\text{O}_2$  et l'acide aminé Larginine. Il n'est vraiment délétère pour la cellule que lorsqu'il est présent en quantité importante et qu'il génère ainsi une autre ERO : le peroxyde nitrite  $\text{NO}_2^-$  (Kalender et al,2010; Ross et al, 2006)

**La production du peroxy-nitrite**



**4.1.4. Les radicaux peroxy (ROO<sup>•</sup>)**

Ils font plutôt partie de la « deuxième vague » d'ERO, dans la mesure où leur formation fait suite à une réaction d'oxydation d'acides gras polyinsaturés par d'autres ERO formées préalablement. La partie « R » correspond à un acide gras polyinsaturé. Leur formation comprend 2 étapes principales : la première (réaction 1) correspond à la perte d'un atome d'hydrogène causée notamment par un radical hydroxyle, et la seconde (réaction 2) à la liaison avec une molécule d'oxygène (Mc Michael.2007 ; Powers et Jackson. 2008)



**4.2. ERO non radicalaires**

**4.2.1. L'oxygène singlet (<sup>1</sup>O<sub>2</sub>)**

L'oxygène singlet (<sup>1</sup>O<sub>2</sub>) correspond à une forme excitée de l'oxygène O<sub>2</sub>, il possède la même structure électronique que l'oxygène mais « agencée » différemment, à savoir que les électrons de la couche externe initialement non appariés se sont appariés. Il n'est donc pas radicalaire. Son état « excité » lui confère un potentiel oxydant supérieur à celui de l'oxygène (Bonfont R et al. 2003).

### 4.2.2. Le peroxyde d'hydrogène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)

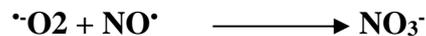
Le peroxyde d'hydrogène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) est une molécule stable, mais diffusable et avec une durée de vie compatible avec une action à distance de son lieu de production. Il est généré dans le peroxysome, les microsomes et les mitochondries par une réaction de dismutation (Ramirez et al. 2008).



La dismutation de  $\cdot\text{O}_2$  spontanée ou catalysée par les superoxydes dismutases est la source majeur de l'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. L'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> n'est pas un radical libre mais a la capacité de générer des radicaux hautement réactifs. En présence de métaux de transition (fer et cuivre), l'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> donne naissance via la réaction de Fenton à un radical hydroxyle HO• hautement réactif (Saoudi et al, 2011)

### 4.2.3. Le peroxydinitrite (NO<sub>3</sub><sup>-</sup>)

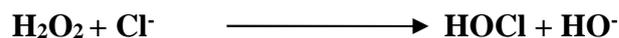
Son apparition est extrêmement rapide, et se produit par une réaction entre deux ERO:



A l'instar du radical hydroxyle, NO<sub>3</sub><sup>-</sup> est une ERO qui cause beaucoup de dommages aux composants cellulaires (Margaret et al, 2012).

### 4.2.4. L'acide hypochlorique (HOCl)

Il est formé à partir du peroxyde d'hydrogène. Il passe facilement à travers les membranes biologiques, et peut altérer les constituants protéiques de la cellule à cause de son fort pouvoir oxydant (Ognjanovic et al, 2008)



### 5. Les cibles du stress oxydatif

Les ERO réagissent avec les premières molécules qu'elles rencontrent. Elles ont comme cible les lipides, les protéines, les glucides et les acides nucléiques (Gamet-Payrastre Laurence 2011).

#### 5.1 Les cibles lipidiques

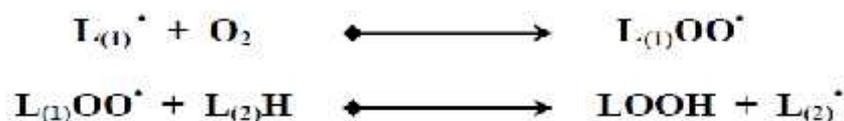
Les acides gras polyinsaturés (AGPI) sont les cibles privilégiées des ERO radicalaires en raison de leurs hydrogènes bis-allylique facilement oxydable. Plus l'acide gras est insaturé et plus il est susceptible d'être peroxydé, c'est-à-dire dégradé par un processus oxydant non enzymatique. Le mécanisme radicalaire comporte trois étapes successives : **l'initiation, la propagation et la terminaison** (Gamet-Payrastre Laurence 2011).

La phase d'initiation débute par une cassure homolytique d'une liaison sous l'arrachement d'un hydrogène (création d'un radical d'acide gras (R<sup>•</sup>) à partir d'un acide gras (RH). Cette déshydrogénation peut être provoquée par un initiateur radicalaire tel que le <sup>•</sup>OH et le HOO<sup>•</sup>

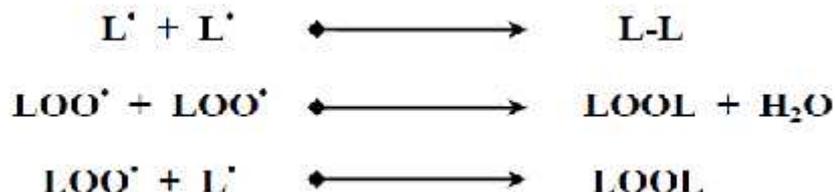


Le radical lipidique R<sup>•</sup> subit ensuite un réarrangement moléculaire pour donner un radical avec une structure de diène conjugué, plus stable.

La propagation est réalisée par la fixation d'une molécule d'O<sub>2</sub> et formation un radical peroxyde (ROO<sup>•</sup>) (Esterbauer et al.1992). Ce radical est suffisamment réactif pour arracher à nouveau, un hydrogène à un acide gras polyinsaturé voisin, propageant ainsi la réaction. L'hydroperoxyde lipidique (ROOH) formé peut être oxydé en présence de métaux de transition divalents Fe<sup>2+</sup> ou Cu<sup>2+</sup> et entraîner la formation d'alcalanes et d'aldéhydes toxique



La réaction en chaine peut être interrompue (phase de terminaison) par l'association de deux radicaux libres et la formation d'un composé stable ou le plus souvent par la réaction du radical avec une molécule antioxydante (Delattre et al, 2005).



L'attaque des lipides concerne les lipoprotéines circulantes ou les phospholipides Membranaires. Dans le premier cas, l'oxydation des lipides ou des lipoprotéines circulants aboutit à la formation des LDL oxydés qui peuvent être captés par les macrophages et former des dépôts lipidiques de la plaque d'athérome. Dans le second cas, l'attaque des phospholipides membranaires modifie la fluidité de la membrane et perturbe le fonctionnement des récepteurs et des transporteurs se trouvant à leur surface (Favier, 2003). La peroxydation lipidique fournit ainsi une grande variété de produits, dont certains peuvent réagir avec les protéines et l'ADN. Parmi les produits formés lors de la peroxydation lipidique, l'isoprostane, le malonyldialdéhyde (MDA) et le 4-hydroxynonéal (4-HNE) ont été étudiés comme marqueur de la peroxydation lipidique (Uzunhisarcikli et al, 2011)

### 5.2. Les cibles non lipidiques

#### 5.2.1. Les protéines

A cause de leur abondance dans l'organisme, les protéines sont une cible importante des ERO. Les modifications oxydatives des protéines provoquent l'introduction d'un groupement carbonyle dans la protéine (formation de protéines carbonylées « PC ») (Fetoui et al, 2010). Ces réactions d'oxydation sont fréquemment influencées par les métaux de transition. Elles peuvent être classées en deux catégories : d'une part, celles qui cassent les liaisons peptidiques et modifient la chaîne peptidique, et d'autre part, les modifications des peptides par addition de produits issus de la peroxydation lipidique comme le 4-HNE. Il s'ensuit plusieurs types de modifications : fragmentation de la protéine, oxydation des chaînes latérales des acides aminés et formation de liaisons croisées entre deux protéines (El-Khawaga et al, 2012)

Ces modifications conduisent généralement à une perte de fonction catalytique ou structurale des protéines affectées (Fetoui et al, 2010) et deviennent généralement plus sensibles à

l'action des protéases et sont donc éliminées. L'oxydation de la cystéine est réversible mais peut également perturber les fonctions biologiques du glutathion (GSH) ou de certaines protéines. Le rôle des protéines dans la cellule est tel que leur dysfonctionnement peut bouleverser le fonctionnement cellulaire (enzymes et protéines structurales) (Delattre et al. 2005).

L'accumulation des protéines oxydées est souvent mesurée par leurs contenus en carbonyles ou en nitrotyrosines (tyrosine oxydé). La détermination des protéines carbonylées (PC) se fait par spectrophotométrie et la détermination des nitrotyrosines peut se faire par HPLC.

### **5.2.2 Les acides nucléiques**

Les ADN nucléaires et mitochondriaux constituent une cible cellulaire importante. Les bases qui composent l'ADN sont sensibles à l'oxydation. Ces attaques sont essentiellement causées par le HO<sup>•</sup>. Elles sont de différents types (Grandjean, 2005) :

- Modification de base azotée, en particulier la guanine qui peut être transformée en 8-hydroxy-2'-déoxyguanosine (8-OHdG) ou encore la thymine en thymine glycol. Cela entraîne un non-appariement des bases, ou un mauvais appariement, ou encore un blocage de la réplication de l'ADN ;
- Destruction de la liaison entre la base et le désoxyribose, à l'origine d'un site dépourvu de base ou « abasique », qui s'avère être non fonctionnel ;
- Destruction du désoxyribose, responsable d'une cassure de brin, létale pour la cellule
- Formation de pontages avec des protéines, ou avec des dérivés d'oxydation lipidique (des aldéhydes mutagènes tel que le MDA, formant des adduits sur les bases de l'ADN de type MDA-guanine).

Ainsi nous constatons que ces dommages peuvent participer à une mutagénèse, à un arrêt des divisions cellulaires par blocage des mécanismes de réplication, à un arrêt de la synthèse protéique par blocage des mécanismes de transcription/traduction, et enfin à une mort cellulaire.

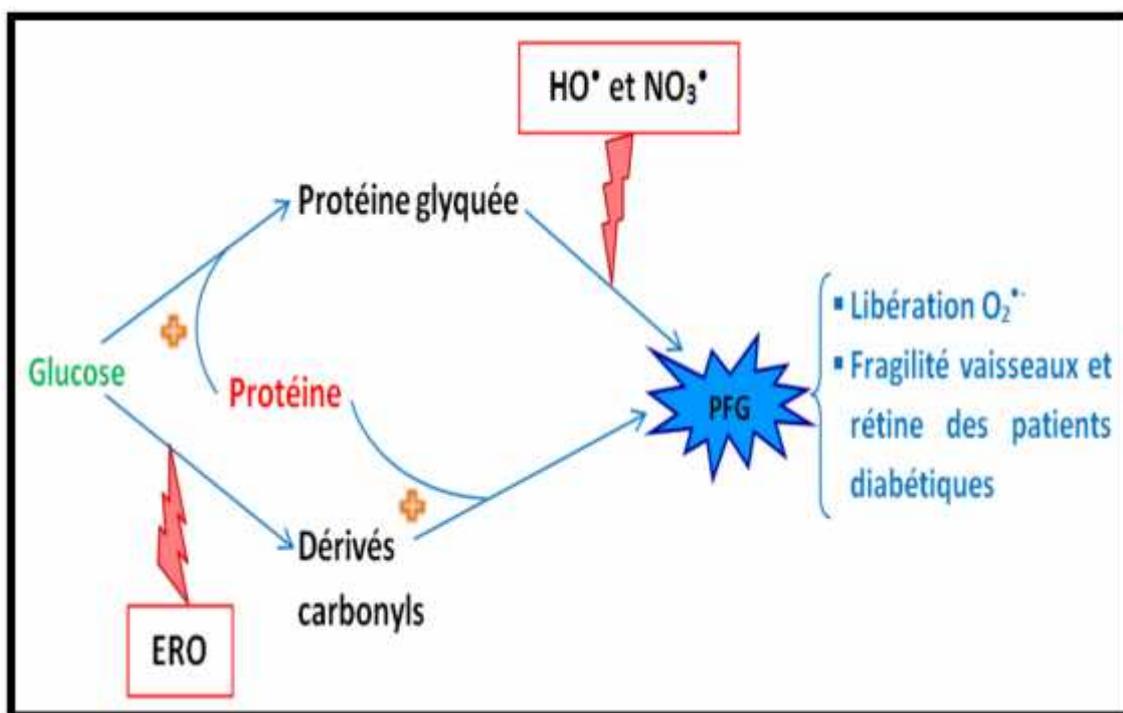
Selon McMichael (2007), les ERO pourraient même être impliquées dans l'initiation et la progression d'un cancer. La 8-OHdG peut être dosée dans le sang et dans l'urine, mesurée par différentes techniques de HPLC et servie également de marqueur de l'oxydation de l'ARN et du stress oxydant.

### 5.2.3 Les glucides

Les cibles glucidiques sont essentiellement le glucose et les protéoglycanes du cartilage. L'oxydation au sens large du glucose est aussi appelée « glycosoxydation » et regroupe en fait 2 mécanismes possibles (figure 3) (Halliwell et Gutteridge, 2007) :

- Soit oxydation au sens strict du glucose, donnant des dérivés carbonyles susceptibles de réagir avec une protéine, pour aboutir à la formation de « produits finaux de glycosylation » ou PFG (AGEs en anglais pour « *advanced glycation end-products* »)
- Soit formation d'une liaison covalente entre un ose et les groupements aminés libres d'une protéine : on parle de « glycosylation non-enzymatique des protéines ». Cela forme une protéine glyquée, qui peut être attaquée par des ERO telles que HO· ou NO<sub>3</sub>· pour former des PFG.

Ces PFG sont d'une importance capitale, car en présence de métaux de transition ils favorisent la libération d'O<sub>2</sub><sup>•-</sup>, et fragilisent les parois vasculaires et la rétine chez les patients diabétiques (Grandjean, 2005).



**Figure 3** : Oxydation au sens large du glucose ou « Glycosoxydation », selon les 2 voies principales : glycosylation non enzymatique des protéines en haut, et oxydation au sens strict du glucose en bas. PFG : produits finaux de glycosylation (Halliwell et Gutteridge. 2007).

### 6. Rôle physiologique des espèces réactives oxydantes

De façon physiologique, les ERO existent dans les cellules et dans les tissus à des concentrations faibles mais mesurables. Elles protègent, régulent la cellule et permettent de maintenir une certaine homéostasie de l'état redox de l'organisme. Lorsqu'elles sont produites dans un compartiment cellulaire spécifique, elles peuvent participer au fonctionnement de certaines enzymes, intervenir dans la défense immunitaire (Oxidative Burst ou Flambée Respiratoire), agir en tant que second messager cellulaire, intervenir dans les voies de transduction du signal et réguler les fonctions cellulaires (Dikalov et al. 2007).

### 7. Les conséquences du stress oxydant

La production excessive de radicaux libres provoque des lésions directes de molécules biologiques (oxydation de massif, soit par un mauvais fonctionnement de ces systèmes de réparation chez des sujets déficients en cofacteurs (thioredoxines, zinc) ou atteints d'une anomalie génétique). Dans ce cas, les lésions non réparées vont perturber les

mécanismes de réplication de l'ADN et entraîner soit des erreurs de lecture et de synthèse par des ADN polymérase translesionnelles infidèles aboutissant à une mutation ponctuelle dans le génome, soit une impossibilité de copie de l'ADN qui aboutira à la mise en route du suicide programmé des cellules par un mécanisme appelé apoptose., cette modification de l'ADN induit des mutations par transversions GC (guanine/cytosine) vers TA (thymine/adénine) souvent observées spontanément dans les cellules cancéreuses. Ces sont les premières étapes de la carcinogénèse et ce n'est pas une coïncidence si les agents carcinogènes sont tous des générateurs puissants de radicaux libres (radiations ionisantes et UV, fumée, alcool, fibres d'amiante, métaux carcinogènes, hydrocarbures polycycliques). Si la chimie de l'attaque radicalaire des polysaccharides a été beaucoup moins étudiée que celle des autres macromolécules, il n'en demeure pas moins que les espèces réactives de l'oxygène attaquent les mucopolysaccharides et notamment les protéoglycanes du cartilage. Par ailleurs, le glucose peut s'oxyder dans des conditions physiologiques, en présence de traces métalliques, en libérant des cétoaldéhydes,  $H_2O_2$  et  $\cdot OH$ , qui entraîneront la coupure de protéines ou leur glycation par attachement ducétoaldéhyde, formant un dérivé AGE. Ce phénomène de glycosoxydation est très important chez les diabétiques et contribue à la fragilité de leurs parois vasculaires et de leur rétine. Les protéines les plus sensibles aux attaques radicalaires sont surtout celles qui comportent un groupement sulfhydryle (SH). C'est le cas de nombreuses enzymes cellulaires et protéines de transport qui vont ainsi être oxydées et inactivées. D'autres lésions irréversibles conduisent à la formation d'un intermédiaire radicalaire. Les protéines peuvent alors soit subir des réticulations par formation notamment de ponts bi-tyrosine détectables par leur fluorescence, soit subir des coupures en cas d'agression forte, soit des modifications de certains acides aminés en cas d'agressions modérées. Les protéines modifiées par oxydation perdent leurs propriétés biologique

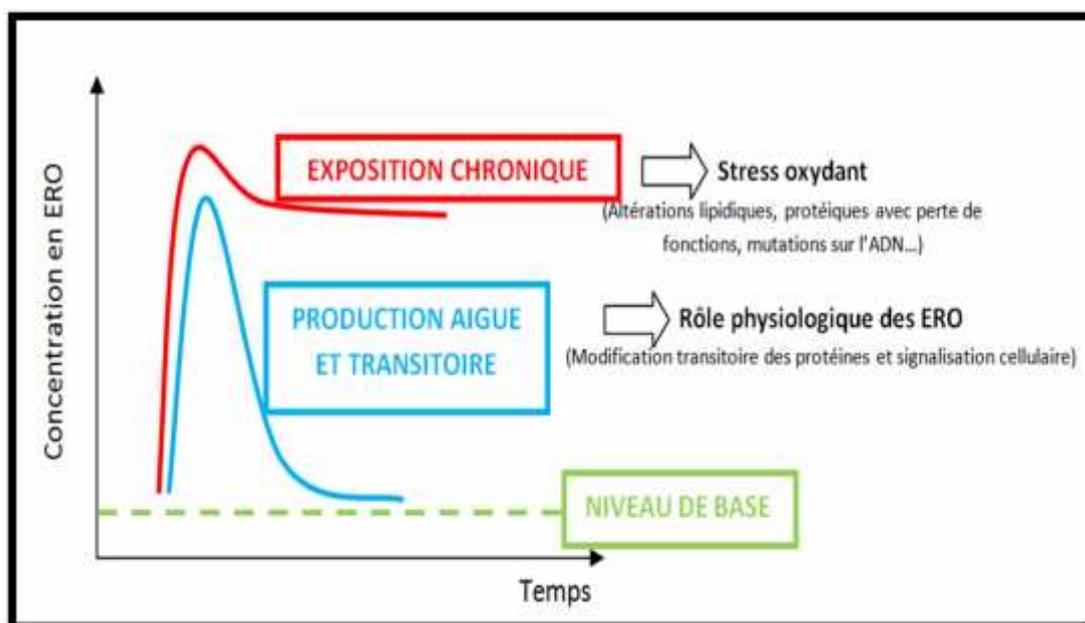


Figure 4 : La production d'ERO et ses conséquences cellulaires (Mossa et al, 2014)

### 8. Le processus de mort apoptotique : un résultat du stress oxydatif

Les dommages importants causés à l'ADN, les lipides et les protéines par les radicaux Libres entraînent l'initiation du processus d'apoptose. C'est un processus de mort cellulaire programmée enclenchée par la cellule lorsqu'elle a perdu son intégrité de Structure ou de fonction. Ce phénomène est caractérisé par un rétrécissement de la Cellule, une condensation de l'ADN et une altération des membranes mitochondriales Qui mènent à la formation de petits corps apoptotiques phagocytés par les macrophages environnants. Habituellement, le processus d'apoptose transige par la mitochondrie. En réponse à un stimulus apoptotique, le potentiel transmembranaire mitochondrial est modifié et la mitochondrie devient plus perméable à certains ions . À ce moment, il peut y avoir un relâchement de cytochrome C et ce dernier peut lier la pro-caspase-9, la cliver et former la caspase-9 activée. Cette dernière peut alors activer les pro-caspases- 3, 6, 7,8. La caspase-3 est une protéase qui peut avoir comme substrat des protéines nucléaires et du cytosquelette, ce qui mène à la condensation de la cellule. De plus, la caspase-3 peut cliver l'inhibiteur de DNase activé par les caspases (ICAD). Ainsi, il y a fonnation de CAD activée, une DNase très efficace dans la fragmentation de l'ADN. (Djeffal et al,2014)

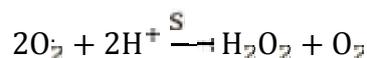
### 9. Les systèmes antioxydantes

Le corps humain subit les effets du stress oxydatif tout au long de sa vie. C'est pourquoi il a dû évoluer et se créer une barrière de défense naturelle contre les radicaux libres. Plusieurs molécules, dont quelques enzymes, font partie de cette défense naturelle du corps (Gbadegesin et al, 20014). comme le Superoxyde dismutase (SOD) .Catalase et Glutathion peroxydas GPx et d'autres non azymiques comme les vitamine(E, C,A) ,Glutathion ,les flavonoides ....etc .

#### 9.1 Les Antioxydants enzymatiques

##### 9.1.1 Les Superoxyde dismutase (SOD)

La Superoxyde dismutase (SOD) est une métalloenzyme qui catalyse la dismutation de l'anion superoxyde  $O_2^-$  en espèces moins réactives, le  $H_2O_2$  et en  $O_2$ . à une vitesse extrêmement impotente (environ  $2.10^9 \text{ L.mol}^{-1}.s^{-1}$ ) (Dikalov et al, 2007)

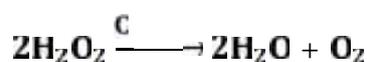


Quoique cette enzyme ait été isolée très tôt en 1939, c'été qu'en 1969 que McCord et Fridovich ont prouvé leur activité antioxydante .

Il existe trois isoformes (types) des (SOD) : cytosolique Cu, Zn-SOD, Mitochondriale Mn-SOD et extracellulaire EC-SOD le rôle de chaque 'une est la dismutation de radicale superoxyde en  $H_2O_2$  et en  $O_2$  pour le premier type; alors que le Mn-SOD à une activité antitumorale très efficace, par ailleurs la EC-SOD à un rôle fondamental dans la protection antioxydante des surfaces cellulaires et des protéines de la matrice extra cellulaire (El-Demerdash et all, 2013 ).

##### 9.1.2. Les Catalases

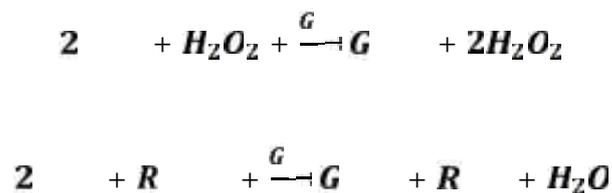
Cette enzyme est localisée essentiellement dans les peroxysomes elle permet de convertir deux molécule de  $H_2O_2$  en  $H_2O$  et  $O_2$  (Belyagoubi. 2011).



Une molécule de Catalase peut convertir Six million molécules d'hydrogène peroxyde en l'eau et oxygène chaque minute (Alain ,2011)

### 9.1.3. Les Glutathion peroxydase

Il y a deux formes des enzymes Glutathion peroxydase ; Sélénium-indépendant (Glutathion-S-transférase GST) et le sélénium dépendant (GPx) ces derniers ont connu par l'addition de deux électrons pour réduire le peroxyde ont formant le Selenoles (Se-OH). la propriété antioxydante de Selenoles leur permettre d'éliminées le peroxyde (Alain ,2011)



## 9.2 Les Antioxydants non enzymatiques

### 9.2.1 Vitamine C

La vitamine C ou acide ascorbique est le plus important antioxydant hydrosoluble, Son rôle est essentiel dans les compartiments intra- et extra-cellulaires. Il peut être d'origine naturelle (fruits et légumes) ou synthétisé (Justine .2005)

L'acide L-ascorbique et son dérivé le palmitate d'ascorbyle sont des antioxydants utilisés en synergie. il été découverte en 1924 par Szent-Györgyi et sa synthèse fut réalisée en 1934, à partir du glucose. il possède un caractère acide et intervient dans les échanges d'oxydoréduction grâce à sa fonction ène-diol, comme le montre la (figure 5). L'acide Lascorbique s'oxyde en acide déshydroascorbique, prévenant ainsi l'oxydation d'autres Substances moins réactives. (Elise .2008)

moins réactives.

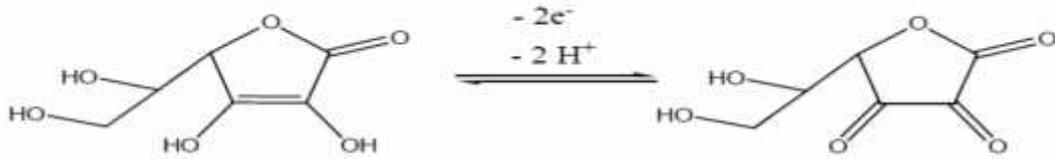


Figure I-21: Oxydation de l'acide L-ascorbique

**L'acide L-ascorbique**

**Déshydroascorbique**

Figure 5 : Oxydation de l'acide L-ascorbique (Elise 2008)

L'ascorbate capte les anions superoxydes, hypochlorite, hydroxyl et l'oxygène singlet. Ses principaux rôles sont les suivants :

- *in vitro*, il inhibe la peroxydation lipidique avant la vitamine E.
- il protège les membranes vis à vis de l'attaque peroxydative, en piégeant efficacement les radicaux peroxydes  $ROO^\circ$  dans la phase aqueuse, avant qu'ils puissent initialiser les peroxydations
- il participe à la régénération de la vitamine E
- il est capable de neutraliser l'oxygène singlet. (Justine ,2005)

### 9.2.2 Vitamine E

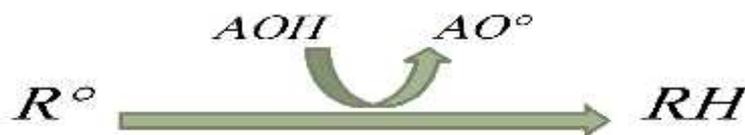
La vitamine E est une vitamine liposoluble qui existe sous huit dérivatif et don alfa-tocopherols et la forme la plus active chez l'être humain, dû à son activité antioxydante puissante elle a considéré comme l'antioxydant membranaire majeur employé par les cellules. Son rôle antioxydant général est la protection contre la peroxydation lipidique (Belyagoubi , 2011) comme donner d'hydrogène .Nous avons vu plus haut que la vitamine C et l'antioxydant l'hydrosoluble le plus important, des' études récentes à montres que ce dernier joue un rôle crucial dans la réduction de vitamine E depuis sa forme oxydé alfa-tocopherols radicalaire (Kojo, 2004).

### 9.2.3. Vitamine A

La vitamine A est un nom générique pour les rétinoïdes et les provitamines A ou les Caroténoïdes dont plusieurs centaines sont répertoriés. Les rétinoïdes (rétinol, rétinol et acide rétinoïque) sont présents dans les aliments d'origine animale (lait, foie, jaune d'œuf), alors que les provitamines A (béta-carotène, lutéines, lycopènes,...) se rencontrent dans de nombreux fruits et légumes. Le béta-carotène est le principal précurseur de la vitamine A. Les autres caroténoïdes peuvent être de puissants antioxydants, mais ils sont moins connus et abondants. La vitamine A est responsable de la neutralisation de l'oxygène singlet, de l'anion superoxyde, de peroxy-nitrites, de radicaux lipidiques et son action se fait dans les milieux lipidiques. Dans les huiles végétales, la vitamine A ne serait efficace qu'en présence de vitamine E et il existe une étroite collaboration entre ces deux vitamines liposolubles. La vitamine A agit sur les ERO en formant un radical de vitamine A qui pourra agir comme antioxydant en réagissant avec un autre radical pour former un non radical, ou sera régénéré en vitamine A (Alain Massart .2011)

### 9.2.4. Polyphénols et flavonoïdes

Les flavonoïdes constituent le groupe le plus important de substances naturelles polyphénoliques de notre alimentation. Ce sont des composés ubiquistes que l'on retrouve dans les plantes (thé, raisin, cacao, blé, orge, maïs, fruits et légumes...). Ils attirent l'attention depuis quelques années à cause de leurs propriétés antioxydantes (Figure 6). En effet, ils sont capables de piéger des radicaux libres, d'inhiber la peroxydation lipidique en réduisant les radicaux hydroxyl, superoxyde et peroxy. Ils sont aussi capables de piéger les ions métalliques, car ils ont des propriétés chélatrices. (Justine O .2005)



**Figure 6 :** Activité principale des polyphénols : le piégeage de radicaux libres.

Le polyphénol (AOH) cède un atome H aux radicaux libres. Sa forme oxydée ( $AO^\bullet$ ) est stabilisée ensuite par résonance ou dimérisation (Justine O .2005)

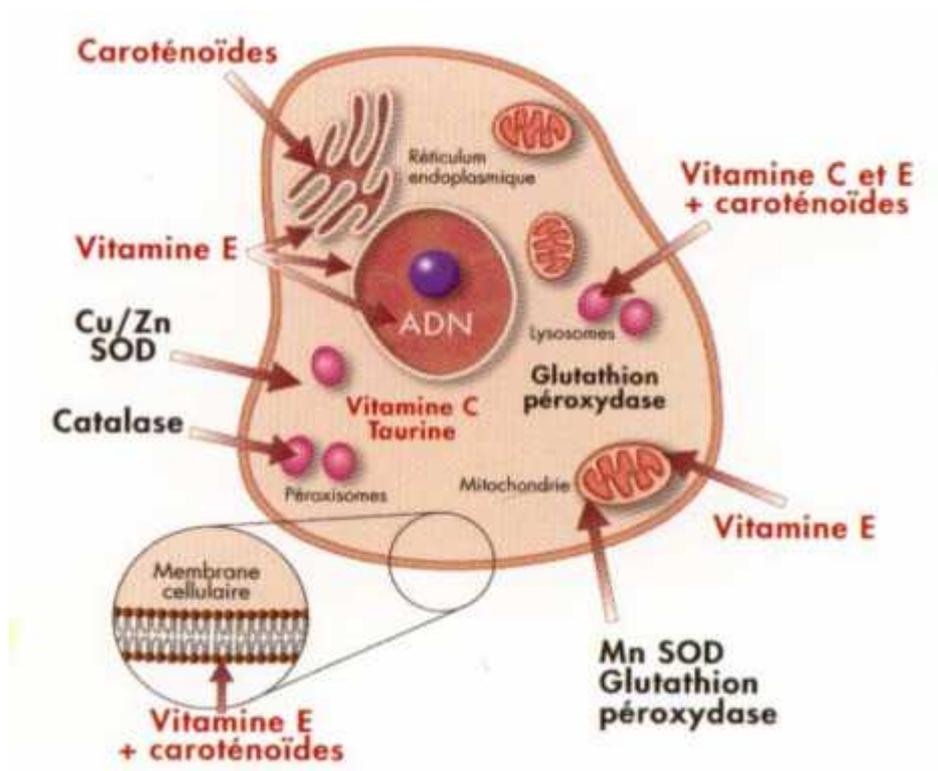
Les flavonoïdes peuvent être divisés en six sous-groupes. Parmi ceux-ci nous trouvons :

- Les flavonols (Kaempferol, quercétine), qui sont abondants dans les oignons, les poireaux, le brocoli.
- Les flavones (apigénine, lutéoline), qui sont retrouvés dans le persil et le céleri.
- Les isoflavones (daïdzéine, génistéine); majoritaires dans les produits issus du soja. Les flavonones (hespérintine, naringénine), qui sont particulièrement abondants dans les légumes et les tomates.
- Les flavanols ( (+)Catéchine (-)épicatéchine, épigallocatechine gallate (EGCG), qui sont retrouvés dans le thé vert, le chocolat.
- Les anthocyanes (pélagonidine; cyanidine, malvidine), dont les sources incluent le vin rouge et les baies. (Bouhadra K. 2011)

### ***10. Les différentes localisations cellulaires des antioxydants***

Les antioxydants peuvent être classés en molécules liposolubles ou hydrosolubles. Selon leurs caractéristiques physico-chimiques, ils auront une localisation cellulaire préférentielle :

les membranes cellulaires pour les substances liposolubles et le cytosol et/ou le milieu extracellulaire pour les substances hydrosolubles. Ils seront particulièrement efficaces sur les radicaux libres présents dans chaque type de milieu, respectivement (Figure 7) (Opara, 2002).



**Figure 7 :** Sites d'action des nutriments antioxydants (en rouge) et des enzymes antioxydantes (en noir) (Opara, 2002).

## ***Chapitre III : Pesticides organophosphorés et trouble biochimiques , et maladies***

---

### ***III. Pesticides organophosphorés et trouble biochimique, et maladies.***

Avec l'utilisation massive des pesticides des signes évidents de toxicité et d'effets néfastes pour l'environnement et pour l'Homme sont apparus (ben zidan, 2012) L'exposition aux pesticides peut induire un stress oxydatif, par une augmentation de la production des radicaux libres qui s'accumulent dans la cellule, qui en résultent par la modification de mécanismes de défense anti-oxydants, y compris la perturbation des taux des enzymes, ou par l'augmentation de l'oxydation des lipides ,comme un résultat d'interaction entre les espèces réactivés oxygénés (ERO) et les membranes cellulaires ou sous-cellulaires (Antonio et al,2013) Il a été signalé que le stress oxydatif joue un rôle important dans la toxicité des divers pesticides, y compris les organophosphorés (OPs) .Des études épidémiologiques à long terme ont rapporté que l'exposition de l'homme à un mélange de pesticides, à stimulé les enzymes antioxydantes et la peroxydation lipidique dans les érythrocytes, même en l'absence d'une diminution de la acétylcholinestérase (Ogut et al, 2011) Les pesticides peuvent nuire la survie humaine par la perturbation des fonctions de différents organes dans le corps, y compris les systèmes nerveux, endocrinien, immunitaire, reproducteur, rénal, cardio-vasculaire et respiratoire. À cet égard, il existe un lien entre l'exposition aux pesticides et l'incidence des maladies chroniques de l'homme, y compris le cancer, la maladie de Parkinson, la maladie d'Alzheimer, la sclérose en plaques, le diabète, le vieillissement, les maladies cardiovasculaires et la maladie rénale chronique (Sara et al,2013).

#### ***1. L'exposition aux pesticides et les perturbations biochimiques***

##### ***1.1. Le statut antioxydant enzymatique (Catalase, SOD, GPx)***

Il a été rapportée que l'exposition aux pesticides organophosphorés engendre l'induction de l'activité de la SOD mitochondriale et cytosolique. Ceci pourrait être expliqué par la production de l'anion superoxyde, qui stimule l'activité de la SOD, laquelle, en dismutant  $O_2^{\circ-}$ , produit de l' $H_2O_2$  (Shanfeng et, HongZhang, 2013) .ce dernier stimule à son tour l'activité de la catalase. L'induction de l'activité catalasique ne se produit toutefois qu'à Des fortes doses des pesticides.Ceci suggère que l' $H_2O_2$  généré suite à l'exposition à des faible concentrations des pesticides était en quantité insuffisante pour induire l'activité catalasique. Ce dernier est alors pris en charge par le glutathion peroxydase (GPx) ; toutefois

## ***Chapitre III : Pesticides organophosphorés et trouble biochimiques , et maladies***

---

L'inhibition des ses enzymes se fait par la surproduction de l'anion superoxydes au par l'impact direct des pesticides (POs) sur les synthèses d'enzymes (Mevlüt et al, 2013) La production excessive et l'accumulation des espèces réactives de l'oxygène pourraient expliquer les effets secondairement inhibiteurs des fortes concentrations des pesticides sur l'activité de la SOD et de la CAT (Samira et al, 2009).

D'autres études (Astiz et al, 2009 ) ont montrent que l'anion superoxyde inhibe l'activité de la CAT, tandis que le peroxyde d'hydrogène bloque celle de la SOD

### ***1.2. La Peroxydation lipidiques***

Les pesticides organophosphorés provoquent l'augmentation de la production d'espèces réactives de l'oxygène (ERO). Qui à son tour généré le stress oxydatif dans les différents tissus (Filiz et al,2011) en fait l'un des mécanismes moléculaires sous-jacents à la toxicité de certains pesticides semble être la peroxydation lipidique (POL)

Le malondialdéhyde (MDA) est l'un des produits terminaux formés lors de la décomposition des acides gras polyinsaturés (PUFA) médiée par les radicaux libres, et l'augmentation de taux des MDA considéré comme un indicateur important de la peroxydation lipidique (Fatma et al,2010) Plusieurs études (Pareek et al, 2013, Fatma et Hoda, 2014 ; Mustafa et al , 2009 ) a signalé une augmentation des taux de MDA et mis en évidence une augmentation de la peroxydation lipidique après un traitement par les pesticides (OPS) cette augmentation a été liées avec des dommages au niveau des membranes cellulaires.

### ***1.3 Hépatotoxicité***

Des études qui ont été faite sur les pesticides ont montré que ces derniers se réagissent différemment d'un organe à l'autre (Anil et al,2013) Du à sa fonction désinfectrice Le foie est le premier organe ciblé, par les xénobiotique 'y compris les pesticides organophosphorés OPs (ping et al,2013) Il est démontré que les pesticides organophosphorés provoquent une hépatotoxicité par des changements du profil des enzymes marqueurs hépatiques comme ALP, AST, LDH et des changements histopathologiques (Fatma et Yusuf, 2013).

L'utilisation des enzymes sérologiques telles que ( l'ALP, ALT, AST, LDH) est un moyen d'évaluer les dommages du foie, les transaminases (ALAT, ASAT) sont considérées comme

### ***Chapitre III : Pesticides organophosphorés et trouble biochimiques , et maladies***

---

des enzymes importantes et nécessaires dans les processus biologiques où ils se trouvent principalement dans le cytosol de foie et l'augmentation de ses niveaux en dehors de cet organe en particulier dans le sérum sanguin indique un dommage histologique qui fait induire la fuite de ces enzymes dans la circulation sanguine (Ismail et Huseyin,2008)

Des études montrent que les pesticides organophosphorés provoquent une augmentation de l'activation de ces enzymes au niveau de sérum de rat accompagnée d'une augmentation du niveau d'oxydation (LPO) Avec une diminution des enzymes antioxydant (Sameeh et Abdel-Tawab, 2009) Les lésions tissulaires ne se limitent pas à la toxicité aiguë et chronique, le (DZ) par exemple peut provoquer des dommages biochimiques et structurelles dans le foie des souris, même à des doses inférieures à la dose LD50 (bousamia et al,2007).tandis que le reste du tissu n'a montré aucun effet ; cela est expliqué par le rôle fondamental du foie à divers stades dans la désintoxication, ce qui lui rend plus exposé aux pesticides et leurs métabolites. Selon plusieurs auteurs, la toxicité engendrée par ces pesticide s'exerce notamment via son biotransformation dans le foie par les monooxygénases à cytochrome P450 en des dérivés hautement réactifs causant un stress oxydant (Kurutas et al, 2006)

La possibilité d'affectation du tissu hépatique par le stress oxydatif résultant à l'exposition aux pesticides est en relation avec l'existence d'un équilibre entre le degré du stress oxydatif et la capacité antioxydante enzymatique (Sameeh et al,2007)

Parmi les dommages hépatohistologiques les plus importants, le changement pathologique de l'épithélium hépatique notamment la dégénérescence focale du cytoplasme, Une atrophie hépatique et une destruction de l'architecture hépatique normale ont été constatées suite à L'exposition des rats à ces pesticides (Raja et al,2008).Les dommages hépatiques engendrés par l'exposition au chlorpyrifos sont souvent accompagnés par une remarquable altération de la défense antioxydante dans le foie, ce qui laisse supposer que ces derniers sont en rapport avec une production massive de ROS induite par ces pesticides. C'est ainsi que plusieurs auteurs proposent le stress oxydant comme le mécanisme clé de la toxicité des pesticides organophosphorés (OPs) (Mahboub et Kour, 2007 ; Miyazaki et Hodgson, 2001)

## ***Chapitre III : Pesticides organophosphorés et trouble biochimiques , et maladies***

---

### ***1.4 Néphrotoxicité***

Le rein est particulièrement vulnérable à plusieurs substances toxiques comme les pesticides organophosphorés qui sont susceptibles de lui causer des dommages à différents sites et de perturber ainsi certaines de ses fonctions (George et al, 2015) L'accumulation de l'espèce réactive oxygénée (ERO) induites par le stress oxydatif au niveau des reins, provoque des modifications biochimiques, hématologiques et histopathologiques rénales (Bernard et al, 2013) Tels que ceux causés par la toxicité chronique de Méthidathion (MD) Et le glomérulonéphrite la congestion et la cirrhose du sang (Glomerular sclerosis) topique mort tubulaire focale, (Focal tubular necrosis) (Osman et al, 2015). Il est clair que les pesticides provoquent l'oxydation et la peroxydation des lipides, ce qui induit des effets indésirables dans les systèmes biologiques du foie et des reins. Bien que l'activation des (OPs) se fasse en premier temps en foie par le cytochrome CYP450, ce dernier est également hautement activé dans le rein dont le rôle de convertir les pesticides et les autres substances toxiques xénobiotiques en endogènes en substances excitable (Ping M, 2013)

L'exposition aux pesticides organophosphorés (OPs) provoque l'augmentation significative du taux de créatinine sérique et de l'acide urique chez des rats traités (Fatma et al, 2014) .La créatinine est librement filtrée dans le glomérulaire, leur excrétion est basée sur ce processus de filtration, bien que la sécrétion tubulaire est presque négligeable. Toutefois, l'augmentation légère et significative de la créatinine sérique, peut-être dû à l'insuffisance glomérulaire et des dommages tubulaires dans les reins. Acide urique et le produit final de la dégradation des acides nucléiques et des bases. Purine et pyrimidine, l'augmentation des taux de ses produits lors d'une exposition aux pesticides organophosphorés peuvent être le résultat de la production massive des ERO générés par les métabolites de ses pesticides qui considèrent plus toxique que la molécule mère (qui peuvent être liées avec les acides nucléiques et leurs dégradés), d'autre part cette augmentation peut être due à la surproduction d'acide urique et l'excrétion moins (Sameeh and Abdel-Tawa., 2010).

Toutefois une augmentation du niveau de l'urée plasmatique a été rapportée, le niveau de l'urée est un indicateur important de la dégradation des lipides et l'élévation du niveau de l'urée peut être due à l'augmentation de la dégradation des protéines (Houjuan et al, 2011)

## ***Chapitre III : Pesticides organophosphorés et trouble biochimiques , et maladies***

---

### ***1.5 Cytotoxicité et Génotoxicité***

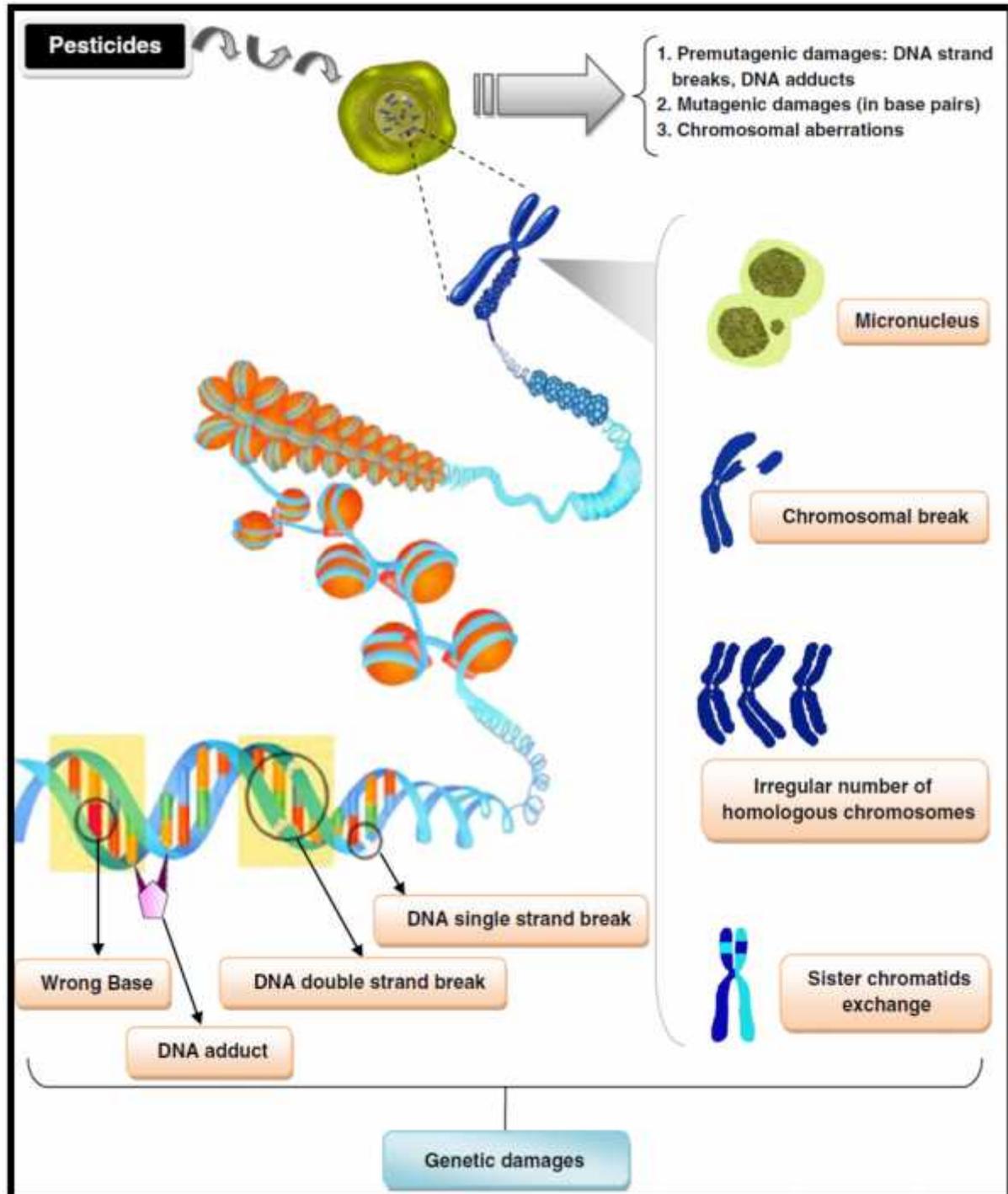
Les radicaux libres ERO et MDA contribuent à l'incidence et le progrès des cas de la cancérogenèse, et l'augmentation dans sa composition peut induire plusieurs lésions cellulaires et moléculaires, ce qui provoque l'oxydation lipidique, des mutations dans les gènes inhibiteurs de tumeurs Ou les gènes controlant les enzymes antioxydantes (Anugya et al., 2009) Les pesticides organophosphorés ont provoqué la toxicité génétique soit directement à travers l'activation métabolique, qui donne naissance à des intermédiaires électrophiles Capable d'interférer avec les acides nucléiques, ou indirectement avec d'autres techniques telles que le stress oxydatif, l'inhibition de la communication intercellulaire, la formation des récepteurs actif et autres, et dans des enquêtes menées sur les personnes exposées aux pesticides en raison de mode de vie, considèrent que les additions sur l'ADN est l'un des signes de toxicité génétique, il est observé que les additions sur l'ADN des cellules sanguines chez les personnes travaillant dans le domaine agricole qui sont exposées à un mélange de pesticides organophosphorés (Harley et al 2010 ,Lacasa~na et al, 2010 ,Sharma et al, 2012 ).à un taux de 8,5 ajouté à  $10^9$  nucléotide, plusieurs pesticides (méthyle parthion, malathion) ont montré également son potentiel à causer des mutations chez les souris, grâce à leur capacité à provoquer le changement de la succession d'ADN ,des cassures d'ADN et en plus , des anomalies au niveau des chromosomes (cellules de la moelle osseuse). Cette activité mutationnelle était due à la présence de sites électrophiles dans la molécule mère ou les produits métaboliques qui sont capable de se lier avec les sites électrophiles de plusieurs composés (Ismail et Huseyin ,2008), (Bousamia et al 2010).Les produits oxygénés des pesticides sont 2 à 8 fois plus toxiques à celle des composés mère (Gennaro et al, 2007).

Parmi les types d'activation les plus importants des pesticides organophosphorés sont Paraxon, oxon capables de créer des liens avec les bases azotées et provoquer des mutations génétiques que les radicaux libres peuvent causer aussi Ces dommages par contact direct avec les acides et les bases azotées et provoquent notamment des anomalies morphologiques sur l'ADN (formation de ponts ,les additions, cassure au niveau du double hélice...etc.) ou a travers son implication dans diverses voies métaboliques nécessaires dans la stabilité et le fonctionnement des molécules génétiques, y compris l'oxyde nitrique (Singh et al, 2010, syngh et al,2010) Ce dernier (NO) est l'un des radicaux libres les plus importants vu que son rôle fondamentale dans de nombreux processus biologiques, en particulier nerveuses, il a une

### ***Chapitre III : Pesticides organophosphorés et trouble biochimiques , et maladies***

---

grande tendance d'interagir avec les autres molécules les plus graves  $O_2, H_2O_2$  ( Surtout en raison de l'augmentation de leurs niveaux qui en résulte à l'exposition (OPs) qui va aboutir par la suite à la nitrite  $NO_3^-$ , Le nitrate  $NO_2^-$  peroxy nitrite ( $ONOO^-$ ) ,ce dernier va provoquer l'oxydation des groupes Sulphydryle, les lipides, les enzymes, l'ADN et la nitration des derniers groupes aromatiques des protéines dans des conditions physiologiques, conduisant à des dommages et de toxicité cellulaire, d'autres composés dérivés de l'oxyde nitrique comme la nitrotyrosine peuvent intervenir dans les mécanismes de la phosphorylation-déphosphorylation est l'un des mécanismes les plus importants inclus dans l'organisation des différents parcours ou changement dans la fonction des protéines (Anugya et al., 2009).L'apoptose est l'une des manifestations de toxicité cellulaire et génétique de pesticides,qui est surtout le résultat d'une toxicité aigue et chronique ,il en résulte, soit d'impact direct des formules efficaces tels que le Paraxon .des études qui ont été faite in vitro ont démontré que ce dernier provoque l'apoptose ,par induire un dysfonctionnement de la mitochondrie provoquant ainsi l'activation du Caspase 3 ou a travers la composition élevée de l'oxyde nitrique (NO) sous l'influence des pesticides, le NO est un catalyseur de l'apoptose ,la haute concentration de (NO) stimule la cytochrome C qui active à son tour la caspase3 / 9 (L'une des manifestations de l'apoptose), ou à travers L'inhibition de l'activité de différents types d'enzymes antioxydants (Baha et al., 2009).



**Figure 8 :** Un modèle schématique des dommages génétiques, y compris les effets premutagenic, mutagènes et chromosomiques par l'exposition aux pesticides organophosphorés (Mostafalou et Abdollahi, 2013).

## ***Chapitre III : Pesticides organophosphorés et trouble biochimiques , et maladies***

---

### ***2. L'Exposition aux pesticides et effets sur la santé***

#### ***2.1 Les Pesticides organophosphorés (POs) et cancer***

L'Agence International de la Recherche sur le cancer (CIRC) a mené plusieurs études sur l'incidence des cancers chez les personnes exposées aux pesticides organophosphorés en quelque sorte au cours de leur vie ( Baldi et Lebailly, 2007). Sur la base de plusieurs preuves fournies par des études épidémiologiques de la santé et de l'agriculture associé à l'exposition aux pesticides, Certains pesticides ont montré des interférences potentielles avec le bon fonctionnement des régulations hormonales et perturbateurs endocriniens. Leur implication dans la genèse des différents types de tumeur ont été rapportés comme le cancer du sein, le cancer de la prostate, cancer du poumon, le cancer du cerveau, cancer colorectal, cancer du testicule, cancer du pancréas, cancer de l'œsophage, cancer de l'estomac, cancer de la peau et non-Hodgkin lymphome Par ailleurs de nombreux des pesticides organophosphorés sont en fait des facteurs générant des Espèces réactives de l'oxygène ERO immédiatement (Soodabeh et al 2013)

Les propriétés cancérigènes de pesticides organophosphorés peuvent être influencées par une série de facteurs de complexes, y compris l'âge, le sexe, la susceptibilité individuelle, la quantité et la durée de l'exposition, et des contacts simultanés avec d'autres produits chimiques cancérigènes (Zepeda et al,2013). Cependant, les mécanismes cancérigènes de pesticides peuvent être explorés leur potentiel d'affecter le matériel génétique directement via l'induction de détérioration structurelle ou fonctionnelle des chromosomes, ADN et des protéines histones, ou de perturber indirectement le profil de l'expression génique par la dépréciation des organites cellulaires comme les mitochondries et le réticulum endoplasmique, récepteurs nucléaires, endocrinien, et les autres facteurs impliqués dans le maintien de l'homéostasie cellulaire (George et Shukla, 2011;. Rakitsky et al, 2000)

##### ***2.1.1 Cancer de la prostate***

D'après les données de la littérature, une augmentation du risque existe chez les agriculteurs, les ouvriers d'usines de production de pesticides et les populations rurales (entre 12 et 28% selon les populations). due à l'exposition des matières actives comme :

## ***Chapitre III : Pesticides organophosphorés et trouble biochimiques , et maladies***

---

coumaphos, fonofos, ... etc. Qui sont actuellement interdites d'usage. Pour certaines d'entre elles, un excès de risque est observé uniquement chez les agriculteurs ayant des antécédents familiaux de cancer de la prostate (Azza et al 2013).

### ***2.1.2 Cancers hématopoïétiques***

D'après les données de la littérature, une augmentation de risque de lymphomes non hodgkinien et de myélomes multiples existe chez les professionnels exposés aux pesticides organophosphorés du secteur agricole et non agricole. Les pesticides organophosphorés et certains organochlorés (lindane, DDT) sont suspectés. Bien que les résultats soient moins convergents, un excès de risque de leucémies ne peut être écarté (bozena et al, 2012). Concernant les autres localisations cancéreuses étudiées, l'analyse de l'ensemble des études reste difficile. Plusieurs raisons peuvent être évoquées : une incidence faible (cancer du testicule, tumeurs du cerveau et maladie de Hodgkin) ou l'existence d'un facteur de confusion important (comme par exemple, l'exposition aux ultraviolets de la population agricole, facteur de risque reconnu pour le mélanome (Elsharkawy et al, 2013).

### ***2.1.3 Les Pesticides OPs et leucémies***

Les résultats de la plupart des études suggèrent un lien entre l'exposition aux organophosphorés et le risque de leucémies .Les leucémies sont une prolifération néoplasique de cellule médullaire précurseur des leucocytes, bloquées à différents stades de différenciation il en résulte un envahissement progressif de la moelle, du sang, voire de certains organes (Michałowicz et al,2010). Cet Envahissement est à l'origine du tableau clinique d'insuffisance médullaire. On peut distinguer les leucémies selon leur évolution (aiguë ou chronique) et l'origine lymphoïde ou myéloïde des cellules néoplasiques (Szatkowska et al, 2012). Les données des études concernant le lien entre l'exposition aux pesticides organophosphorés que le produit des ERO provoque la leucémie sont très nombreuses et ne cessent de s'accumuler. Entre 1992 et 2009, sept méta-analyses ont été publiées, incluant entre 5 à 30 enquêtes épidémiologiques publiées entre 1979 et 2005 (Ponczek, Wachowicz, ,2005). Selon les activités professionnelles considérées, trois méta analyses portent sur une exposition dans le secteur professionnel agricole, deux concernent l'exposition dans le secteur industriel de production de pesticides et deux se rapportent à l'exposition professionnelle dans le secteur

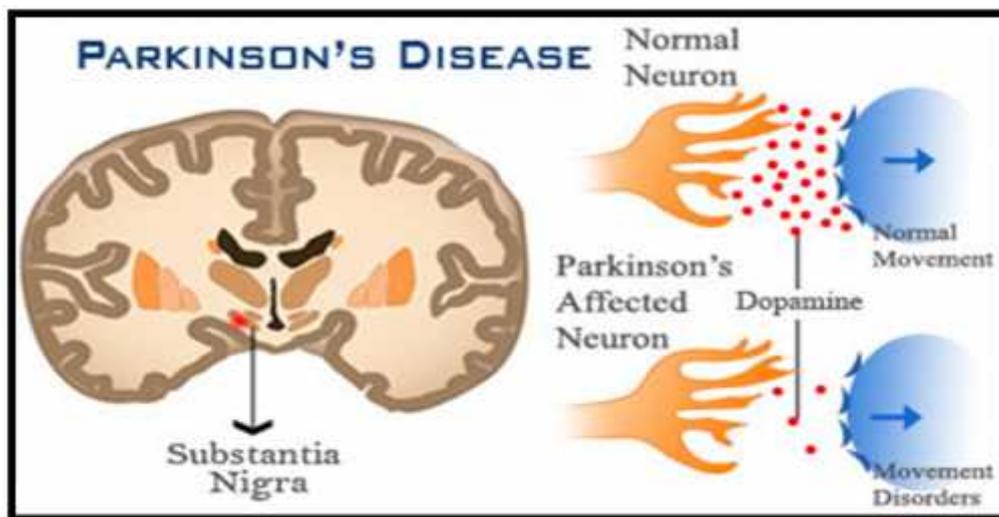
## ***Chapitre III : Pesticides organophosphorés et trouble biochimiques , et maladies***

---

agricole et non-agricole. Au sein de la cohorte prospective, l'incidence des leucémies et la mortalité observées chez les exploitants agricoles applicateurs de pesticides, les applicateurs professionnels, et chez leurs conjoints, exposés aux pesticides dans leur ensemble, ne sont pas statistiquement différentes de celles de la population générale. Cependant, quand ces valeurs sont exprimées en incidence et mortalité relative, une augmentation statistiquement significative du risque est observée pour la mortalité (Banerjee et al, 2014).

### ***2.2. Les Pesticides OPs et maladie de Parkinson***

La maladie de Parkinson est une maladie neurodégénérative d'origine multifactorielle faisant intervenir des facteurs environnementaux et génétiques. Parmi les facteurs de risques environnementaux, les résultats d'études épidémiologiques et toxicologiques sont en faveur d'une association entre l'exposition aux pesticides et la maladie de Parkinson (Frederic M et al 2013) sont caractérisés par la dégénérescence des neurones dopaminergiques dans la substance noire par une perte sélective des neurones DAergiques de la substance noire compacta (SNc), ce qui mène à une diminution de la production de Dopamine (DA) (voir figure 9). Ces neurones font parties d'une boucle de rétroaction qui gère les activités motrices, la voie nigro-striée (Geneviève bureau ,2006) La cause de cette dégénérescence n'est pas bien connue, mais certaines études (Bonetta, 2002; Freire and Koifman, 2012; Van Maele-Fabry et al., 2012 ; Brown et al. ,2006 ) ont montré que le stress oxydatif causée de l'exposition a pesticide organophosphorés et la dysfonction mitochondriale joue un rôle principal dans le développement de ce trouble d'apparition tardive



**Figure 9** : localisation et mécanisme pathologique de maladie de Parkinson (Freire and Koifman, 2012)

### **2.3. Pesticides OPs et maladie d'Alzheimer**

La maladie d'Alzheimer est une pathologie associée au vieillissement qui est caractérisée par l'accumulation du peptide  $\beta$ -amyloïde et la dégénérescence de neurones dans des régions cérébrales telles que l'hippocampe, ce qui entraîne des troubles cognitifs plus ou moins importants. De multiples facteurs sont suspectés de contribuer à ce processus dégénératif, comme le stress oxydatif et la production de formes toxiques de  $\beta$ -amyloïde. (Cutler R et al 2014).

Les pesticides organophosphorés sont le principal facteur de l'environnement associés à l'étiologie des troubles neurodégénératifs chez l'homme (Fouzia D ,2013). Il ya peu d'études qui ont réalisé sur le rôle des pesticides organophosphorés dans le développement de La maladie d'Alzheimer par rapport à la maladie de Parkinson. Une étude de Jones a été publiée en 2010 à montre que Les personnes âgées vivant dans une zone agricole qui a contribué à l'enquête pendant 10 ans ont montré un risque d'atteindre de la maladie d'Alzheimer. Et lorsque les chercheurs ont testé le SNC affecté par les pesticides on trouve une relation directe et significative entre l'exposition aux pesticides l'inhibition des\_AchE et le développement d 'Alzheimer .d'autre étude écologique de (Parron et al. 2011) à montre que les personnes qui vivent dans les zones à usage fréquent des pesticides avait un risque élevé de la maladie d'Alzheimer.

## ***Chapitre III : Pesticides organophosphorés et trouble biochimiques , et maladies***

---

### **2.4. Les pesticides OP<sub>s</sub> , grossesse et développement de l'enfant**

Il existe de nombreuses études épidémiologiques suggérant un lien entre l'exposition prénatale aux pesticides organophosphorés et le développement de l'enfant, à court et moyen terme (nathalie B, 2014) .Les effets des pesticides organophosphorés lors d'expositions périnatales L'analyse des publications relatives aux études des effets sanitaires liés aux expositions aux pesticides organophosphorés(pendant la grossesse et/ou la petite enfance) montre que ces expositions provoquent de stress oxydatif capables d'induire certains effets sur les issues de grossesse (fausse-couches, malformations congénitales, restriction de croissance intrautérine, petit poids de naissance, petit périmètre crânien) mais aussi sur le développement cognitif ou moteur de l'enfant et son comportement à plus long terme. L'analyse récente publiée par l'INSERM montre que c'est surtout pour certaines familles de Pesticides que la présomption d'effets est la plus forte, et en particulier pour les organophosphorés organochlorés, carbamates, et triazines, les plus étudiés (insern2013)

### **2.5. L'infertilité**

Nombreuses nouvelles études scientifiques montrent une diminution de taux de reproduction dans la société humaine De 50 à 60% depuis l'année 1960 jusqu'à nos jours (Ranjan et al,2014). Des hypothèses biologiques ont été avancées en lien avec l'exposition des pesticides organophosphorés susceptibles de porter atteinte à la fonction de reproduction (Ranawat et al 2009). Parmi elles, figurent des reprotoxiques mais aussi ce qui est convenu d'appeler des perturbateurs endocriniens, c'est-à-dire des substances présentant des propriétés hormonales (xénohormones) ou capables d'interférer avec la synthèse, le métabolisme, le transport et l'action des hormones. Les pesticides organophosphorés, possédant ce type de propriétés, largement utilisés tant dans un contexte professionnel que domestique, ont retenu fortement l'attention comme hypothèse explicative, au moins partielle, du déclin séculaire de la qualité séminale (Turner et al 2008). Les résultats des nombreuses études, conduites sur les liens entre fécondité masculine et l'exposition aux pesticides organophosphorés, Elle entraîne la production de radicaux libres oxygénés ou dérivés actifs de l'oxygène (DAO) extrêmement toxiques du fait du stress oxydatif qu'ils génèrent, pour l'appareil génital, les glandes annexes et les spermatozoïdes. Le liquide séminal possède un pouvoir antioxydant, qui contrebalance les effets du stress oxydatif la production très élevée ou très prolongée de DAO peut

### ***Chapitre III : Pesticides organophosphorés et trouble biochimiques , et maladies***

---

submerger les défenses antioxydantes entraînant alors une infertilité (Bashan et al, 2009, Rajeswary et al 2007, Metwally et al 2011)

## *Conclusion*

---

Les pesticides organophosphorés (OPs) sont des pesticides organiques de synthèse utilisés essentiellement comme insecticides. Ces pesticides organophosphorés agissent sur les synapses à acétylcholine en perturbant leur fonctionnement. Leur mécanisme d'action neurotoxique implique l'inhibition de l'AChE .l'enzyme responsable de la dégradation d'acetylcholine.

Les troubles pathologiques dues à la toxicité des OPs ne se limitent pas à des troubles nerveuse ; mais incluent aussi certains troubles biochimique (telle que les perturbations des taux des enzymes ,l'apparaissons des molécules toxiques ; des lésions histologiques (lésion membranaires ,perturbation des perméabilité , perte des formes fonctionnelles.....etc. ) , déséquilibre du système antioxydant enzymatique associée à des productions massives des ERO , ces derniers causent l'apparaissons au aggravé plusieurs maladies telles que Parkinson . d'Alzheimer et cancer et certaines d'autres manifestations pathologiques .

Tous ces indices mis en évidence le rôle crucial de stress oxydatif dans la toxicité des pesticides organophosphorés et le considéré comme le mécanisme moléculaire clés.

## *Les Références*

---

### A

Alain massart ,(2011). Supplémentation en oméga 3 et antioxydant et stress oxydant au cours d'un entraînement de judo.these présenté pour obtenir le grade de : Docteur de l'université d'Orléans.

Achour S ; Khattabi A ; Rhalem N ; Ouammi L ; Mokhtari A ; Soulaymani A ; Soulaymani Bencheikh R . (2011). « L'intoxication par les pesticides chez l'enfant au Maroc : profil épidémiologique et aspects pronostiques (1990-2008) », Santé Publique. 23 :195-205.

Anupama O; Santosh K ; Nalini S. (2011) .Effect of combined exposure of commonly used organophosphate pesticides on lipid peroxidation and antioxidant enzymes in rat tissues Pesticide Biochemistry and Physiology 99 : 148–156.

Almasiova V., Holovska K., Tarabova L., Cigankova V., Lukacinova A., Nistiar F. (2012). Structural and ultrastructural study of the rabbit testes exposed to carbamate insecticide. Journal of Environmental Science and Health, Part A: Toxic/Hazardous Substances and Environmental Engineering. 47 :1319-1328.

Aly N., El-Gendy K., Mahmoud F., El-Sebae A.K. (2010). Protective effect of vitamin C against chlorpyrifos oxidative stress in male mice. Pesticide Biochemistry and Physiology. 97:7-12.

Amajad I K; Anna O. (2012) Monocrotophos induced oxidative damage associates with severe acetylcholinesterase inhibition in rat brain NeuroToxicology 33 156–161.

Kouzayha A.(2013). Développement des méthodes analytiques pour ladétection et la quanti cation de traces des HAP et de pesticides dans l'eau. Application a l'évaluation de la qualite des eaux libanaises. Analytical chemistry. Universite Sciences et Technologies – Bordeaux.

Astiz M; Maia J.T.; Carlos A M; (2009).The impact of simultaneous intoxication with agrochemicals on the antioxidant defense system in rat. Pesticide Biochemistry and Physiology 94 93–99.

Anil.P.,Ashok,G.,Roshan.I.,BadriPrakash,N.(2013).AntioxidantandhepatoprotectiveactivityofFagoniaschweinfurthii(Hadidi)Hadidiextractincarbon tetrachloride inducedhepa tototoxicity in HepG2celllineandrats. Journal of Ethnopharmacology,150 :973 981

Azza A; Attia A;Reda H;ElMazoudy A ;Nahla S;El-Shenawy B.(2013). Antioxidant role of propolis extract against oxidative damage of testicular tissue induced by insecticide chlorpyrifos in rats. Pesticide Biochemistry and Physiology 103 :87–93

## *Les Références*

---

Agrawal A, Sharma B.,(2010). Pesticides induced oxidative stress in mammalian systems: a review. *Int. J. Biol. Med. Res.* 1: 90 -104.

### *B*

Bozena,S., Marta,K., Jaromir,M., Paulina,S.,Bogumiła,H., Bo\_zena,B .(2012).Impact of chlorfenvinphos, an organophosphate insecticide on human blood mononuclear cells (in vitro). *Pesticide Biochemistry and Physiology* 102 :175–181

Brown, T.P., Rumsby, P.C., Capleton, A.C., Rushton, L., Levy, L.S., 2006. Pesticides and Parkinson's disease – is there a link? *Environ. Health Perspect.* 114, 156–164.

Bouhadra K ,2011 .Etude de l'effet des antioxydants naturels et de synthèse sur la stabilité oxydative de l'huile d'olive vierge .mémoire de magister .

Barouki R. Environnement et santé : les leçons des pesticides. *Médecine/sciences.* 2013 ; 29 : 235-6

Belyagoubi Nabila, (2011).Activité antioxydante des extraits des composés phénoliques de dix plantes médicinales de l'Ouest et de Sud-ouest Algerien,Thèse présentée pour l'obtention de grade de doctor en biologie

Badraoui R ; Sahnoun Z ; Bouayed A ; Hakim A ; Fki M ; Rebaï T. (2007) .Peut état des antioxydants épuisement par Tetradifon induire génotoxicité secondaire chez les rats Wistar femelles par le stress oxydatif. *Pesticide Biochemistry and Physiology.* 88 : 149–155.

Bashan, N., Kovsan, J., Kachko, I., Ovadia, H., Rudich, A., 2009. Positive and negative regulation of insulin signaling by reactive oxygen and nitrogen species. *Physiological Reviews.* 89

Buckley NA, Eddleston M, Li Y, Bevan M, Robertson J. Oximes (2011) for acute organophosphate pesticide poisoning. *Cochrane Database Syst Rev*;16 :85-50.

Ben oujji N ;(2012). Développement de biocapteurs enzymatiques associés à des polymères à empreinte moléculaire (MIPs) pour la détection sélective et sensible des organophosphorés utilisés en oléiculture. Thèse présentée pour l'obtenir diplôme de doctorat.

Bourbia A H S. (2013). Évaluation de la toxicité de mixtures de pesticides sur un bioindicateur de la pollution des sols *Helix aspersa*. Thèse présentée pour obtenir diplôme de doctorat. Braquenier J B (2009). Etude de la toxicité développementale d'insecticides organophosphorés. Analyse comportementale de la souris CD1 .thèse présente pour l'obtention de grade de doctorat.

Benzidane C. (2012) .Effet toxique des résidus des pesticides utilisés Sur la flore de la région de Sétif. Mémoire Présentée Pour obtenir le diplôme de Magister.

## *Les Références*

---

- Bonnefont R D ;Thérond P ; Delattre J. (2003). Radicaux libres et antioxydants. Biochimie pathologique. Flammarion, Paris. 317.
- Bonetta, L., (2002). Pesticide–Parkinson link explored. Nat. Med. 8 : 1047-1050.
- Banerjee, B.D., Seth, V., Bhattacharya, A., Pasha, S.T., Chakraborty, A.K., (2014). Biochemical effects of some pesticides on lipid peroxidation and free-radical scavengers. Toxicol. Lett. 107,33–47.
- Bernard L ; Ziad M. (2013) Diagnostic, suivi biologique de l'insuffisance renale chronique et prise en charge de l'insuffisance renale chronique terminale revue francophone des laboratoires . toxicologier and chimique 5 : 1-4.

## C

- Cutler RG, Kelly J, Storie K, Pedersen WA, Tammara A, Hatanpaa K, Troncoso JC, Mattson MP. (2014)Involvement of oxidative stress-induced abnormalities in ceramide and cholesterol metabolism in brain aging and Alzheimer's disease. Proc.Natl. Acad. Sci. , 101: 2070-2075
- Chidiebere U; Blizat R ;Soula G. (2014). Erythrocyte osmotic fragility and lipid peroxidation following chronic co-exposure of rats to chlorpyrifos and deltamethrin, and the beneficial effect of alpha-lipoic acid. Toxicology Reports 1:373–378.
- Camard J P ; Magdelaine C. (2010). Produits phytosanitaires risques pour l'environnement et la santé connaissances des usages en zone non agricole. Institut d'aménagement et d'urbanisme, Observatoire regional de santé d'Île-de-France (IAU/ORS).58-62.
- Crumpton, TL ; Seidler FJ; Slotkin TA. (2000). Is oxidative stress involved in the developmental neurotoxicity of chlorpyrifos. Developmental Brain Research 121:189–195.
- Chidiebere U; Blizat R ;Soula G. (2014). Erythrocyte osmotic fragility and lipid peroxidation following chronic co-exposure of rats to chlorpyrifos and deltamethrin, and the beneficial effect of alpha-lipoic acid. Toxicology Reports 1:373–378.
- Costa, L. G. (2006). Current issues in organophosphate toxicology. Clin Chim Acta 366 :1-13.
- Cutler RG, Kelly J, Storie K, Pedersen WA, Tammara A, Hatanpaa K, Troncoso JC, Mattson MP. (2014)Involvement of oxidativestress-induced abnormalities in ceramide and cholesterol metabolism in brain aging and Alzheimer's disease. Proc. toxicology. Clinique chimique 14 :12-13

## *Les Références*

---

### *D*

Demura C, B. Métaisb,c, C. Canletb,c, M. Tremblay-Francob,c, R. Gautierb,c F. Blas-Y-Estradab,c, C. Sommerb,c, L. Gamet-Payrastreb,c,(2013)

Dietary exposure to a low dose of pesticides alone or as a mixture: The biological metabolic fingerprint and impact on hematopoiesis *Toxicology* 308 74– 87.

Dawood Shah M; Iqbal M.(2010) . Diazinon-induced oxidative stress and renal dysfunction in rats *Food and Chemical Toxicology* 48: 3345–3353.

Damien A ; Bonneau J ; Garcia J ; Gomez D ; Le Gofa D. (2010).Estimation des exposition de la population générale aux insecticides : Les Organochlorés , Les Organophosphorés et les Pyréthrinoides .EHESP quebec 205 : 24-36.

Djellouli F. (2013).Aspect qualitatif et quantitatif des lipoprotéines sériques chez les agriculteurs utilisant les pesticides. Mémoire pour l'obtention du diplôme de magister en biologie.

Dikalov S., Griendling K.K., Harrison D.G. (2007). Measurement of reactive oxygen species in cardiovascular studies. *Hypertension*. 49 : 717-727.

Delattre J., Beaudoux J.L., Bonnefont-Rousselot D. (2005). Radicaux libres et stress oxydatif induit par pesticides organophosphorés. *Food and Chemical Toxicology* 52 177–180

### *E*

Elsharkawy ,Eman, E, A., Doha ,Y .,Neveen, A., El-Nisr ,B.(2013). Sub-chronic exposure to chlorpyrifos induces hematological, metabolic disorders and oxidative stress in rat: Attenuation by glutathione.*environmental toxicologyand pharmacology* 35 :218–227

Elise PORTES .(2008) . Synthèse et Etudes de Tétrahydrocurcuminoïdes : Propriétés Photochimiques et Antioxydantes, Applications à la Préservation de Matériaux d'Origine Naturelle.these présenté pour obtenir le grade de docteur. l'universite bordeaux i)

El azzouzi H. (2013). Processus Physico-chimiques d'Elimination des pesticides dans l'environnement : Cas de l'Imazéthapyr thèse présentée pour obtenir le doctorat.

El-Khawaga O.Y. (2012). Protective effects of tannic acid against methomyl-induced oxidative stress. *J. Biotechnol. Biomaterial*. 2(2): 127

## *Les Références*

---

Ezzahiri B, M. Bouhache, M. Mihi (2009). Index. phytosanitaire Maroc Troy Seidle, Sally Robinson, Tom Holmes, Stuart Creton, Pilar Prieto, Julia Scheel, and Magda Chlebus(2010). Cross-Sector Review of Drivers and Available 3Rs Approaches for Acute Systemic Toxicity Testing. *Toxicol Sci.* 116(2): 382–396.

El-Demerdash F.M., Dewer Y., Elmazoudy R.H., Attia A.A. (2013). Kidney antioxidant status, biochemical parameters and histopathological changes induced by methomyl in CD-1mice. *Experimental and Toxicologic Pathology.* 65: 897-901.

El-Fakharany I.I., Massoud A.H., Derbalah A.S., Saad Allah M.S. (2011). Toxicological effects of methomyl and remediation technologies of its residues in an aquatic system. *Journal of Environmental Chemistry and Ecotoxicology.* 3 :332-339.

El-Demerdash F.M. (2011) . Lipid peroxidation, oxidative stress and acetylcholinesterase in rat brain exposed to organophosphate and pyrethroid insecticides. *Food and Chemical Toxicology* 49 :1346–1352.

## *F*

Fatma G;Yusuf K.2013. Chlorpyrifos induced hepatotoxic and hematologic changes in rats: The role of quercetin and catechin. *Food and Chemical Toxicology* 55 . 549–556 .

Filiz D., Fatma, G, U., Dilek, D., Yusuf, K., 2011. Subacute chlorpyrifos-induced oxidative stress in rat erythrocytes and the protective effects of catechin and quercetin. *Pesticide Biochemistry and Physiology* 99 ,77–81.

Fatma, G. U ; Filiz ,D ; Suna, K ;Hatice, B ;Yusuf, K., 2010.Protective effect of catechin and quercetin on chlorpyrifos-induced lung toxicity in male rats. *Food and Chemical Toxicology* 48 1714–1720.

Freire C., Koifman, S., (2012). Pesticide exposure and Parkinson's disease: epidemiological evidence of association. *Neurotoxicology* 33 : 947–971.

Fernandez V ;Tapia G ; Varela P ; Romanque P ; Cartier-Ugarte D ; Videla L.A. (2006). Thyroid hormone-induced oxidative stress in rodents and humans: A comparative view and relation to redox regulation of gene expression. *Comp. Biochem. Physiol. Part C.* 142 : 3-4.

Fatma M. El-Demerdasha , Hoda M. Nasrb.(2010). Antioxidant effect of selenium on lipid peroxidation, hyperlipidemia and biochemical parameters in rats exposed to diazinon. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* 28 :89– 93

## *Les Références*

---

Fatma, E., Youssef, D., Reda, H., ElMazoudy, C., Azza, A., Attia, K. (2014).antioxidant status, biochemical parameters and histopathological Changes induced by methomyl in CD-1 mice. *Experimental and Toxicologic Pathology* 65 :897– 901

Fatma M. El-Demerdasha , Hoda M. Nasrb.(2010). Antioxidant effect of selenium on lipid peroxidation, hyperlipidemia and biochemical parameters in rats exposed to diazinon. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* 28 . 89– 93

Favier A. (2003). Le stress oxydant : Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. *Mécanismes biochimiques. L'actualité Chimique.* 108-115.

Fetoui H., Makni M., Garoui E.M., Zeghal N. (2010). Toxic effects of lambda-cyhalothrin, a synthetic pyrethroids pesticide, on the rat kidney: involvement of oxidative stress and protective role of ascorbic acid. *Experimental and Toxicologic Pathology.* 62: 593-599.

Ferri KF ;Kroemer G. (2001) Mitochondria--the suicide organelles. *Bioessays.*23: 111-115.

## *G*

George Hilal, Caroline Albert et Michel Vallée (2015) mécanismes impliqués dans la néphrotoxicité *Biochimistes cliniques*;42(3):29-35

Goto M; Ueda K ; Hashimoto T ; Fujiwara S ; Matsuyama K; Kometani T; Kanazaw K. (2008). A formation mechanism for 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine mediated by peroxidized 2'-déoxythymidine. *Free Radical Biology and Medicine.* 45: 1318-1325.

Grandjean D. (2005). Comprendre le stress oxydatif cellulaire chez le chien. *Le Nouv. Prat.Vét.* 22: 11-15.

Gamet-Payraastre Laurence (2011). Effets physiopathologiques des mélanges de pesticides. *Original Research Article Cahiers de Nutrition et de Diététique.* Volume 46, Issue 2 : 82-85

Garg D.P., Kiran R., Bansal A.N., Malhotra A. and Dhawan D.K. (2008). Role of vitamin E in mitigating methomyl acute toxicity in blood of male Wistar rats. *Drug and Chemical Toxicology.* 31: 487-499.

Gbadegesin M.A., Owumi S.E., Akinseye V., Odunola O.A. (2014). Evaluation of hepatotoxicity and clastogenicity of carbofuran in male Wistar rats. *Food and Chemical Toxicology.* 65: 115-119.

## *Les Références*

---

Gaétan C et all, (2005). Évaluation de l'exposition humaine aux organophosphorés et des risques associés à l'aide de biomarqueurs Urinaires .Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail.

### *H*

Halliwell B., Gutteridge J.M.C. (2007). Free Radicals in Biology and Medicine. 4th edition. Oxford University Press, USA. 704p.

Houjuan, X., Shu ,L., Zhilei ,W., Xuejiao ,G., Shiwen ,X., Xiaolong ,W.(2012).Histopathological changes and antioxidant response in brain and kidney Of common carp exposed to atrazine and chlorpyrifos. Chemosphere 88 : 377–383

Harley, K.G., Huen, K., Schall, R.A., Holland, N.T., Bradman, A., Barr, D.B., Eskenazi,B.(2011). Association of organophosphate pesticide exposure and paraoxonase with birth outcome in Mexican-American women. PLoS One 6 : 23-30.

Hayden, K.M., Norton, M.C., Darcey, D., Ostbye, T., Zandi, P.P., Breitner, J.C., Welsh-Bohmer, K.A., (2010). Occupational exposure to pesticides increases the risk of incident AD: the Cache County study. Neurology 74 :1524–1530.

### *I*

Iyer P. (2010) . Developmental and reproductive toxicology of pesticides. In: Krieger,R. (Ed.), Handbook of Pesticide Toxicology. Academic Press, San Diego. 1: 375–420.

Isabelle B ; Jessup M ; Lavalleyé A. (2013). Pesticides effets sur la santé .inserm . ISBN 978-2-85598-906-X.

### *J*

Jean-baptiste braquenier. (2009).Etude de la toxicité développementale d'insecticides organophosphorés : Analyse comportementale de la souris CD1 –thèse présentée pour l'obtention de grade de doctorat)

Jalady A.-M., Dorandeu F. (2013) Interest of the cholinesterase assay during organophosphate poisonings Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation 32 : 856–862

## *Les Références*

---

Justine, Odile, Carole pastre,(2005). intérêt de la supplementation en antioxydants dans l'alimentation des carnivores domestiques, these presente pour obtenir le grade de docteur veterinaire

Jones, N., (2010). Alzheimer disease: risk of dementia and Alzheimer disease increases with occupational pesticide exposure. *Nat. Rev. Neurol.* 6 : 3-5.

### *K*

Kurutas EB, Doran F, Ciralik H. 2006 The effect of endosulfan on lactic dehydrogenase enzyme system in liver of musculus: a histochemical study. *Eur J Gen Med*; 3 : 148-51

Kojo S., 2004.Vitamin C: basic metabolism and its function as an index of oxidative stress, *Curr. Med. Chem.* 11 1041–1064

Kalender S., Uzun F.G., Durak D., Demir F., Kalender Y. (2010). Malathion-induced hepatotoxicity in rats: The effects of vitamins C and E. *Food and Chemical Toxicology.* 48: 633-638.

Kono Y, Fridovich I. Superoxide radical inhibits catalase. *J Biol Chem* 1982 ; 257 : 5751-4.

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.

Konickx LA, Worek F, Jayamanne S, Thiermann H, Buckley NA, Eddleston M. (2013).Reactivation of plasma butyrylcholinesterase by pralidoxime chloride in patients poisoned by WHO Class II toxicity organophosphorus insecticides. *Toxicol Sci* 14 :5-10

### *L*

Landier C, Ernouf P ; O'Byrne P ; Furet Y ; Codjia M. (2013). Intoxication aiguësévère par les organophosphorés. *Étude toxicocinétique* .14 : 213-215

Laurent E. (2008) .Matériaux mésomorphes à empreinte moléculaire pour le développement d'un capteur de pesticides .Thèse présenté pour l'obtention de Doctorat de l'université de toulouse

## *Les Références*

---

Laurent E. (2008) .Matériaux mésomorphes à empreinte moléculaire pour le développement d'un capteur de pesticides .Thèse présenté pour l'obtention de Doctorat de l'université de toulouse.

Lacasañna, M., Lopez-Flores, I., Rodriguez-Barranco, M., Aguilar-Garduño, C., Blanco-Muñoz, J., Pérez-Méndez, O., Gamboa, R., Gonzalez-Alzaga, B., Bassol, S., Cebrian, M.E. (2010). Interaction between organophosphate pesticide exposure and PON1 activity on thyroid function. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 249 : 16–24.

## *M*

Michałowicz J, C. Vijayarathy, M. Fernandez-Cabezudo, G. Petroianu. (2010). Pentachlorophenol and its derivatives induce oxidative damage and morphological changes in human lymphocytes (in vitro), *Arch. Toxicol.* 84 379–387.

Metwally S. A., Hekma, A. A., Hala, M., Hamdy, A., 2011. The Protective Effect of Linseed Oil Against Carbendazim Induced Testicular Toxicity in Rats. *European Journal of Scientific Research.* 49 :208-224.

Mustafa, C Ahmet, B Mehmet ,E .B Fatih, A Lacine ,T. (2009). Protective roles of vitamin E (a-tocopherol), selenium and vitamin E plus selenium in organophosphate toxicity in vivo: A comparative study. *Pesticide Biochemistry and Physiology* . 96 113–118.

Mahaboob Khan S, Kour G. 2007. Subacute oral toxicity of chlorpyrifos and protective effect of green tea extract. *Pestic Biochem Physiol.* 89 : 118-23.

Mostafalou S, Abdollahi M, (2013). Pesticides and human chronic diseases: Evidences, mechanisms, and perspectives. *Toxicology and Applied Pharmacology* 268 (2013) 157–177

Mossa A-T.H., Heikal T.M., Omara E.A.Z. (2014). Liver damage associated with exposure to aspirin and diazinon in male rats and the ameliorative effect of selenium. *Biomed. Aging* 40 :23-26

Mac Laren D. (2007). *Advances in sports and exercise science series. Nutrition and Sport. Antioxidants and free radicals by Close GL and Mc Ardle F. Elsevier.*

messaadia a (2014) L'effet protecteur d'un antioxydant naturel contre le stress Oxydatif induit par le nitrate d'ammonium chez les rats. thèse de obtention dedoctorat

Mishra B; Badade Z.G; Rastogi S.K; Singh S. (2013). Antioxidant status and oxidative stress in organophosphate pesticide poisoning .*IOSR Journal of Dental and Medical Sciences (IOSR-JDMS)* .7: 20-24.

## *Les Références*

---

McMichael M. (2007). Oxidative stress, antioxidants, and assessment of oxidative stress in dogs and cats. *JAVMA*. 231: 714-720.

Margaret E. Sears and Stephen J. Genies(2012). Environmental Determinants of Chronic Disease and Medical Approaches: Recognition, Avoidance, Supportive Therapy, and Detoxification. *J Environ Public Health*. 35 :67-98.

Moussaoui K.M ; Boussahe R ; Tchoulak Y; Haouchine O; Benmami M ; Dalachi A N. (2001). Utilisation, évaluation et impacts des pesticides en Algérie. *Ecole Nationale Polytechnique* 78 :105-118

Miyazaki Z, Hodgson GC. 2001Chronic toxicity of dursban and its metabolites, 3, 5, 6-trichloro-2-pyridinol in chickens. *Toxicol App Pharmacol* ; 23 : 391-8.

Mevlüt S\_ U. 2013.Chlorpyrifos-induced changes in oxidant/antioxidant status and haematological parameters of *Cyprinus carpio carpio*: Ameliorative effect of lycopene *Chemosphere* 90 : 2059–2064

### *N*

Nagat A; Kawther G; Fatma M; Abdel Khalek S. (2010).Protective effect of vitamin C against chlorpyrifos oxidative stress in male mice *Pesticide Biochemistry and Physiology* 97 :7-12.

### *O*

OPARA, E.S, (2002).Oxidative stress, micronutriments, diabetes mellitus and its complications. *Jof the Royal Soc for the promotion of Health*, , 122, 28-34.)

Ognjanovic B.I., Markovic S.D., Pavlovic S.Z, Zikic R.V, Stajin A.S, Saicic Z.S. (2008). Effect of chronic cadmium exposure on antioxidant defense system in some tissues of rats: protective effect of selenium. *Physiol. Res*. 57: 403-411

Osman ,s irfan, a nermin ,k bekir ,y onur ,a . ramazan, y .h namik, D . (2005). Nephrotoxicity in rats induced by organophosphate insecticide methidathion and ameliorating effects of vitamins E and C. *Pesticide Biochemistry and Physiology* 83: 21–28.

OMS. (1991). Rapport des l'organisation mondiale de la santé. L'Utilisation des pesticides en agriculture et ses conséquences pour la santé publique. ISBN 92 4 256139 8 (Classification NLM WA 240).

Ojha A; Srivastava N. (2014) .In vitro studies on organophosphate pesticides induced oxidativeDNA damage in rat lymphocytes A. *Mutation Research* 761:10–17.

## *Les Références*

---

### *P*

Ping Ma, Yang Wu, Qiang Zeng, Yaping Gan, Jiaoe Chen, Xin Ye, Xu Yang,(2013)Oxidative damage induced by chlorpyrifos in the hepatic and renal tissue of Kunming mice and the antioxidant role of vitamin E Food and Chemical Toxicology ,58: 177–183

Ponczek, M.B. Wachowicz B, (2005)The impact of reactive oxygen species and nitrogen with proteins, Adv. Biochem. 51 140–145

Parron T; Requena M ; Hrendez A.F ; Alarc n R. (2011). Association betweenEnvironmental exposure to pesticides and neurodegenerative diseases. Toxicol. Appl. Pharmacol. 256: 379–385.

Powers S., Jackson M. (2008). Exercise-induced oxidative stress: cellular mechanisms and impact on muscle force production. Physiol. Rev. 88: 1243-1276

Prabu S.M., K. Shagirtha K., Renugadevi J. (2011). Quercetin in combination with vitamins (C and E) improve oxidative stress and hepatic injury in cadmium intoxicated rats. Biomedicine & Preventive Nutrition. 1: 1-7.

Pareek A, Godavarthi A, Issarani R, PrakashNagori B,3013. Antioxidant and hepatoprotective activity of Fagonia schweinfurthii (Hadidi) Hadidi extract in carbon tetrachloride induced hepatotoxicity in HepG2 cell line and rats. Journal ofEthnopharmacology150(2013)973–98

### *R*

Ross JH, Driver JH, Lunchick C, Wible C, Selman F (2006). Pesticide exposure monitoring databases in applied risk analysis. Rev Environ Contam Toxicol. 186 : 107-32.

Ranawat, P., Bansal, M. P. Chainy, G. B, (2009). Apoptosis induced by modulation in selenium status involves p38 MAPK and ROS: implications inspermatogenesis Molecular and Cellular. Biochemistry loval. 12 : 83-95

Ranjan, B., Daundkar, P.S.(2014),Ameliorative effect of selenium on carbendazim induced oral sub-chronic testicular toxicity in bucks, Acta Biochimica polonica 10 :10-16

## *Les Références*

---

Rajeswary, S., Kumaran, B., Ilangovan, R., Yuvaraj, S., Sridhar, M., Venkataraman, P., Srinivasan, N., Aruldas, M. M., (2007) Modulation of antioxidant defense system by the environmental fungicide carbendazim in Leydig cells of rats. *Reproductive Toxicology*. 24 :371-380.

Robineau P, Mercier T (2012). Quelle évaluation pour les produits phytopharmaceutiques Which assessment for plant protection products *Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement* 6 : 927–933.

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.

Ragin, C., Davis-Reyes, B., Tadesse, H., Daniels, D., Bunker, C.H., Jackson, M., Ferguson, T.S., Patrick, A.L., Tulloch-Reid, M.K., Taioli, E., (2013). Farming, reported pesticide use, and prostate cancer. *Am. J. Mens Health* 7(2), 102–109.

## **S**

Shanfeng Ling n, HongZhang.(2013) .Influences of chlorpyrifos on antioxidant enzyme activities of Nilaparvatalugens . *Ecotoxicology and Environmental Safety*98.187–190

Sameeh, A. M ; Abdel-Tawab, H. M.(2010).Oxidative damage, biochemical and histopathological alterations in rats exposed to chlorpyrifos and the antioxidant role of zinc. *Pesticide Biochemistry and Physiology* 96 :14–23

Mostafalou S; Mohammad Abdollahi. (2013) Pesticides and human chronic diseases: Evidences, mechanisms, and perspectives *Toxicology and Applied Pharmacology* 268 ,157–177

Sameeh ,A. M ; Abdel-Tawab, H. Mossa. (2009).Lipid peroxidation and oxidative stress i rat erythrocytes induced by chlorpyrifos and the protective effect of zinc. *Pesticide Biochemistry and Physiology* 93 34–39.

Szatkowska, B. Bukowska, B. Huras, (2012) Influence of chlorfenvinphos, an organophosphate insecticide, on human red blood cells (in vitro). *Pest. Biochem. Physiol.* 50 :98-102

Sharma, E., Mustafa, M., Pathak, R., Guleria, K., Ahmed, R.S., Vaid, N.B., Banerjee, B.D. (2012). A case control study of gene environmental interaction in fetal growth restriction with special reference to organochlorine pesticides. *Eur. J. Obstet.Gynecol. Reprod. Biol.* 161 :163–169.

## *Les Références*

---

Singh, S., Kumar, V., Singh, P., Thakur, S., Banerjee, B.D., Rautela, S., Grover, S.S., Rawat, D.S., Pasha, S.T., Jain, S.K., Rai, A. (2011). Genetic polymorphisms of GSTM1, GSTT1 and GSTP1 and susceptibility to DNA damage in workers occupationally exposed to organophosphate pesticides. *Mutat. Res.* 725 : 36-42.

Singh, S., Kumar, V., Singh, P., Banerjee, B.D., Rautela, S., Grover, S.S., Rawat, D.S., Pasha, S.T., Jain, S.K., Rai, A. (2012). Influence of CYP2C9, GSTM1, GSTT1 and NAT2. *Toxicology and Applied Pharmacology* 273 : 130-137.

Soodabeh, S., Mohammad, A. (2013). Toxicological and pharmacological concerns on oxidative stress and related diseases. *Toxicology and Applied Pharmacology* 273 : 442-455

Samira C, Nassima B, Essaid L, Mesbah L, 2009. Stress oxydatif induit par deux pesticides : l'endosulfan et le chlorpyrifos. *Environnement, Risques & Santé – Vol. 8, n° 5, 425-432*

Seidle, T., Robinson, S., Holmes, T. et al. (2010). Cross-sector review of drivers and available 3Rs approaches for acute systemic toxicity testing. *Toxicology and Applied Pharmacology* 16, 382-396.

Saoudi M., Messarah M., Boumendjel A., Jamoussi K., El Feki A. (2011). Protective effects of vitamin C against haematological and biochemical toxicity induced by deltamethrin in male Wistar rats. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 74: 1765-1769.

Sanae A, Asmae K, Naïma R, Lahcen O, Abdelrhani Mo, Abdelmajid S. (2011). Rachida Soulaymani Bencheikh « L'intoxication par les pesticides chez l'enfant au Maroc : profil épidémiologique et aspects pronostiques (1990-2008) », *Santé Publique*, 3 : 195-205.

Sameeh A M; Abdel-Tawab H; Mossa. (2009) .Lipid peroxidation and oxidative stress in rat erythrocytes induced by chlorpyrifos and the protective effect of zinc. *Pesticide Biochemistry and Physiology* 93: 34-39

Serratrice. (2005). G, Verschueren A. *Système nerveux autonome. EMC-Neurologie* 2:55-80.

Samira C, Nassima B, Essaid L, Mesbah L, 2009. Stress oxydatif induit par deux pesticides : l'endosulfan et le chlorpyrifos. *Environnement, Risques & Santé – Vol. 8, n° 5, 425-432*

# *T*

## *Les Références*

---

Troy Seidle, Sally Robinson, Tom Holmes, Stuart Creton, Pilar Prieto, Julia Scheel, and Magda Chlebus(2010). Cross-Sector Review of Drivers and Available 3Rs Approaches for Acute Systemic Toxicity Testing. *Toxicol Sci.* 116(2): 382–396.

Thabet A; Damien A ; Bonneau J ; Garcia J ; Gomez D ; Le Gofa D. (2009). Estimation des expositions de la population générale aux insecticides : Les Organochlorés, Les Organophosphorés et les Pyréthrinoides .EHESP quebec 2010 :24-36.

Truchon G, Tardif R, Lavoue 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<sup>ème</sup> édition, Québec: L'institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail (IRSST) ,57 :12-36

Turner, T. T., Lysiak, J. J., 2008. Oxidative stress: a common factor in testicular dysfunction. *Journal of Andrology.* 5, 488-498.

### *U*

Uzunhisarcikli M., Kalender Y. (2011). Protective effects of vitamins C and E against hepatotoxicity induced by methyl parathion in rats. *Ecotoxicology and Environmental Safety.* 74: 2112-2118.

### *V*

Van Maele-Fabry, G., Hoet, P., Vilain, F., Lison, D., 2012. Occupational exposure to pesticides and Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Environ. Int.* 46, 30–43.

Victor VM, Rocha M, Banuls C, Sanchez-Serrano M, Sola E, Hernandez-Mijares A (2009). Mitochondrial complex impairment in leukocytes from PCOS patients with insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 94: 3505-3512.

Ventura C ; Venturino A ; Miret N ; Randi A ; Rivera E ; Núñez M ; Cocca. (2015). Chlorpyrifos inhibits cell proliferation through ERK1/2 phosphorylation in breast cancer cell lines. *Chemosphere* 120: 343–350.

### *W*

Walid Ben Ameer, Souad Trabelsi, Yassine El Megdiche, Sihem Ben Hassine, Badreddine Barhoumi, Béchir Hammami, Ethel Eljarrat, Damia Barceló, Mohamed Ridha Driss (2013). Concentration of polychlorinated biphenyls and organochlorine pesticides in mullet (*Mugil cephalus*) and sea bass (*Dicentrarchus labrax*) from Bizerte Lagoon (Northern Tunisia). *Chemosphere.* 90(9): 2372-2380.

## *Les Références*

---

Wade k a ; Latame J.t ; Eyer P; Worek F; Mohamed F; Senarathna L; Meyer .(2013). Organophosphorus poisoning (acute). Clin Evid .13: 45-55.

### **Z**

Zepeda, R.J., Castillo, R., Rodrigo, R., Prieto, J.C., Aramburu, I., Brugere, S., Galdames, K., Noriega, V., Miranda, H.F.(2012). Effect of carvedilol and nebivolol on oxidative stress-related parameters and endothelial function in patients with essential hypertension. Basic Clin. Pharmacol. Toxicol. 111, 309–316.

## *Résumé*

---

L'utilisation des pesticides organophosphorés en agriculture est devenue systématique en Afrique pour optimiser les rendements des cultures, ils provoquent d'autre part des pollutions graves de l'environnement, qui ont des conséquences sur la santé humaine. Notre étude est portée sur l'exposition aux pesticides organophosphorés qui sont des facteurs de risque de l'augmentation du stress oxydatif, qui en résulte du déséquilibre de la balance « pro-oxydants/antioxydants » en faveur des oxydants.

Il est démontré que les personnes exposées aux pesticides ont plus de risques de développer des troubles physiologiques, biochimiques et maladies telles que l'hépatotoxicité, Néphrotoxicité, le cancer, la maladie de Parkinson, la maladie d'Alzheimer et l'infertilité.

L'objectif de ce travail est de mettre en évidence les conséquences néfastes du stress oxydatif induit par l'utilisation des pesticides organophosphorés.

Afin d'éviter l'exposition de ces denrées qui sont à l'origine d'intoxication chez l'homme et les animaux, il est donc recommandé de respecter les délais d'emploi des pesticides avant la récolte.

L'ensemble des données collecté dans ce travail nous a permis d'établir le lien entre l'utilisation des pesticides et le stress oxydatif qui est un problème majeur de la santé publique.

**Mots clé :** pesticides organophosphorés, Stress oxydant, la santé humaine.

## *Abstract*

---

The use of pesticides has been crucial for agricultural development and the control of food resources; they cause serious environmental problems, and affect human health. Our study focuses on exposure to organophosphorus pesticides that are risk factors for increased oxidative stress, resulting from imbalance "pro-oxidant / antioxidant" in favor of oxidants.

There is evidence that people exposed to pesticides are more susceptible to develop, biochemical disruption hepatotoxicity, nephrotoxicity and cytotoxicity and different diseases such as, cancer, Parkinson's, Alzheimer's disease.

The toxicity of organophosphorous insecticides (OPs) results from inhibition of cholinesterase (AChE ) enzymes has been widely employed to indicate exposure to OPs. Several studies have demonstrated significant correlations among OPs-toxicity and generation of reactive oxygen species ROS, Which in turn generate the oxidative stress

The objective of this work is to reveal the harmful effects of oxidative stress induced by organophosphate pesticides then prove a link between stress and pesticide toxicity, Besides

Oxidative stress has recently been implicated as a factor in the mortality and morbidity induced by organophosphorus (OP) and considerate like a molecular mechanism of OPs toxicity.

All data collected in this study allowed us to establish the link between pesticide use and oxidative stress ,which is a major problem of public health.

Keywords: organophosphorus pesticides, Oxidative stress, human health,

---

أصبح استخدام المبيدات العضوية الفسفورية ضروريا لتحسين المحاصيل الزراعية وزيادة خاصة في الدول الأفريقية ن الاستخدام المفرط وغير العقلاني لهذه المبيدات بيئي ، تأثير .

هذه التطرق الى العلاقة بين التوتّر التأكسدي وسمية لمبيدات عضوية الفسفورية، حيث اشارت العديد من الدراسات الى ان الأشخاص المعرضين للمبيدات الفوسفورية هم أكثر عرضة للإصابة فسيولوجية، بيوكيميائية كالسمية الكبدية والكلى، الجينية والخلوية العديد من الأ ومرض الزهايمر .....

كل هذه الاضطرابات بعيدة كل البعد عن تثبيط انزيم الاستيلكولين استراز AChE تدخل آلية خلوية اخرى تتمثل في استحداث التوتّر التأكسدي وذلك من خلال زيادة انتاج الجذور الحرة والمتسببة في اكسدة المركبات الخلوية متسببة في اضطراب في نشاطها , زيادة الى ختلل الناتج في الجهاز الانزيمي المضاد وهو ما بينته مختلف الدراسات الحديثة . وهو ما يؤكد ان التوتّر التأكسدي يعد الآلية الخلوية المفتاحية لسمية المبيدات العضوية الفسفورية.

مفتاحية : المبيدات العضوية اتية الإجهاد التأكسدي

