



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

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



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

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة
كلية علوم الطبيعة و الحياة

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

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

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : *Toxicologie*

Intitulé :

Hepatotoxicité induite par les pesticides organophosphorés

Présenté et soutenu par : **Mezdad Rayyan**

Le : **04 /09/2019**

Ouchtati Djihad

Gueziri Boutheina

Jury d'évaluation :

Président du jury : ZAMA Djamila (Professeur- UFM Constantine1).

Rapporteur : LATRECHE Aicha (MCB- U. Abdelhamid Mehri Constantine2).

Examineurs : BOULDJADJ Radouen (MAA- UFM Constantine1).

DALICHAOUCH Souheila (MCA- U. Salah Boubnider Constantine3).

*Année universitaire
2018- 2019*

Remerciements

Au terme de ce travail, on tient à remercier en premier lieu à ‘ALLAH’ le bon dieu, le Miséricordieux de nous avoir donné la force, la volonté, et la patience d’achever cette modeste étude.

Nos remerciements les plus respectueux s’adressent à Melle. *LATRECHE Aicha* qui nous a fait l’honneur d’avoir guidé et dirigé cette étude.

Le début jusqu’à la mise en forme de ce document.

Nos remerciements sont également adressés aux membres de jury : Mme *ZAMA Djamila* d’avoir acceptée de présider le jury.

Mr *BOULDJADJ Radoueneet* Mme *DALICHAOUCH Souheila* d’avoir acceptés d’évaluer et de juger notre travail.

Un grand merci accompagné de notre profond respect et notre gratitude envers les professeurs,

Les maitres de conférence et les maitres assistant de département de biologie animal pour leurs orientations et leurs conseils éclairés durant les trois années.

Enfin, nous adressons nos plus sincères remerciements à toutes

Les personnes qui auront contribué de près ou

De loin à l’élaboration de ce mémoire.

Merci à toutes et à tous.

♥DEDICACE♥

Ce mémoire est dédié :

Que ce travail témoigne de mes respects :

♥**A** mes parents ♥

Grâce à leurs tendres encouragements et leurs grands sacrifices, ils ont pu créer le climat affectueux et propice à la poursuite de mes études.

Aucune dédicace ne pourrait exprimer mon respect, ma considération et mes profonds sentiments envers eux.

Je prie le bon Dieu de les bénir, de veiller sur eux, en espérant qu'ils seront toujours fiers de moi.

♥**A** ma sœur **YASMIN** et à mes frère **NADIR** et **NAIM**. ♥

♥**Mes** nièces **ALAA** et **ASILE** et **DJOURI**, et à mon neveux **Nazim**. ♥

♥**A** mes belles sœurs **BESMA** et **SAFIA** ♥

♥**A** mon amie **WAIL**, qui m'a toujours encouragé et qui a été compréhensif et patient. ♥

♥**A** la famille **MEZDAD** Ils vont trouver ici l'expression de mes sentiments de respect et de reconnaissance pour le soutien qu'ils n'ont cessé de me porter. ♥

♥**A** tous mes professeurs : Leur générosité et leur soutien m'oblige de leurs témoigner mon profond respect et ma loyale considération. ♥

♥**A** mes amis: **RAYANE** et **NADA**♥

♥Ils vont trouver ici le témoignage d'une fidélité et d'une amitié infinie. ♥

Rayyan

DEDICACE

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

Je dédie ce mémoire à :

A mes chers parents qui m'ont aidé à être ce que je suis, avec tant d'amour et d'affection, que dieu les protège

*A mes très chères sœurs :**Souha ,Amina,Lamis et douniazed***

A ma grande -mère que dieu la garde pour nous.

*A mes amies et mon trinôme **Rayen et Boutheina** qui sont partagées avec moi les moments difficiles pour réaliser ce travail.*

*A tous les membres de ma famille **Ouchtati**, petits et grands*

*A mon futur mari **Hamza** qui n'a plus cessé de m'encourager et de me soutenir tout au long de mes études*

A tous les membres de ma promotion. A tous mes enseignants depuis la période de primaire jusqu'à l'université

Ouchtati Djihad

Dédicace

Je dédie ce travail ...

*A vous, mes chers parents **Ammar** et **Aïcha**, votre existence illumine mes chemins, vos paroles clarifient mes doutes, vos prières guident mes pas, sans vous ce travail n'aurait pas vu la lumière.*

*A mes sœurs, **Lilia**, **Djamila**, **Karima**, **Imene**, **Zineb** et leur enfants, qui m'ont aidées à surmonter le stress, et en qui j'ai trouvé refuge dans les moments difficiles.*

*A mes frères **Tarík** et sa épouse **Meriem**, **Mokhtar** et **Salah** pour leur apport considérable dans ce travail
Et pour son soutien moral.*

*A tous les membres de la famille **GUEZIRI**
A mon fiancé **Abdelhakim** qui n'a pas cessé de m'aider et m'encourager sagement aux moments de détresse*

*A mes chères amies, **Wissem** et **Rofla**
A mon trinome **Rayyan** et **Djihad** qui sont partagées avec moi
les moments difficiles pour réaliser ce travail*

Je remercie toute les personnes que je n'ai pas pu citer leurs noms ici, et qui ont participé de près ou de loin, directement ou indirectement à la réalisation de ce travail

BOUTHÉINA

- ❖ **AChE** : AcétylCholinEstérases
- ❖ **AChE-Er** : Acétylcholinestérases érythrocytaires
- ❖ **ALAT** : Alanine aminotransférase
- ❖ **ASAT** : Aspartate-Aminotransférase
- ❖ **CAT** : Catalase
- ❖ **CYP450** : Cytochrome P450
- ❖ **CYPs** : Cytochrome P
- ❖ **DAP** : B-esterase en dialkylphosphate
- ❖ **DDT** : Dichlorodiphényltrichloroéthane
- ❖ **DZN** : Daizinine
- ❖ **ERO** : Espèces réactives de l'oxygène
- ❖ **GPx** : Glutathion Peroxydase
- ❖ **GSH** : Glutathion réduit
- ❖ **GST** : Glutathione S-Transferase
- ❖ **GTO** : Glutamo Oxaloacétique
- ❖ **H₂O₂** : Peroxyde d'hydrogène
- ❖ **LDH** : Lactates DésHydrogénases
- ❖ **MDA** : Malondialdéhyde
- ❖ **MDR** : Multidrugresistance proteins
- ❖ **NADPH** : Nicotinamine Adenine Dinucleotide Phosphate
- ❖ **O₂^{•-}** : Superoxyde
- ❖ **OMS** : Organisation Mondiale de la Santé
- ❖ **OP** : Organophosphoré
- ❖ **OPs** : Pesticides Organophosphorés

- ❖ **PON-1 :** 1-Esterase Paraoxonase
- ❖ **RE :** Reticulum endoplasmique
- ❖ **ROS :** Reactive oxygen species
- ❖ **TG :** Triglycéride
- ❖ **TGP :** Transaminase Glutamo pyruvate
- ❖ **TPS :** Glutathion-transférase
- ❖ **VEGF :** Vascular Endothelial Growth Factor
- ❖ **VLDL:** Very Low Density Lipoprotein

Figure 1 :	Pesticides les plus utilisés en Algérie.....	05
Figure 2 :	Modes d'exposition de l'homme et des milieux par les pesticides.....	07
Figure 3 :	Structure chimique générale des composés OPs.....	09
Figure 4 :	Mécanisme d'action toxique des pesticides organophosphorés.....	12
Figure 5 :	Position anatomique du foie dans l'abdomen.....	16
Figure 6 :	Face diaphragmatique ou face supérieure du foie.....	17
Figure 7 :	Face inférieure ou viscérale du foie.....	18
Figure 8 :	Segments hépatiques.....	20
Figure 9 :	Système des vaisseaux et conduits intra hépatiques.....	21
Figure 10 :	Les cellules hépatiques.....	23
Figure 11 :	Le processus de détoxification.....	27
Figure 12 :	Photomicrographie d'une coupe de foie de rat traité au chlorpyrifos, présentant une nécrose focale.....	40
Figure 13 :	Photomicrographie d'une coupe de foie de rat traité au chlorpyrifos, présentant une congestion de la veine centrale.....	42
Figure 14 :	Photomicrographie d'une coupe de foie de rats traité à l'abamectine, présentant un œdème.....	43
Figure 15 :	Photomicrographie d'une coupe de foie de rat traité au chlorpyrifos, présentant une hyperchromatique.....	44

Tableau 1: Classification et caractéristiques des groupes de pesticides.....05

LISTE DES ABREVIATIONS

LISTE DES FIGURES

LISTE DES TABLEAUX

INTRODUCTION.....01

Chapitre I : Les pesticides organophosphorés

1. Définition.....04

2. Classification.....04

3. Les pesticides en Algérie.....06

3.1. Les pesticides les plus utilisés en Algérie.....06

4. L'intérêt d'utilisation des pesticides.....07

4.1. Dans l'agriculture.....07

4.2. Dans l'industrie.....07

4.3. Dans la construction.....08

4.4. En médecine.....08

5. Les voies d'exposition aux pesticides.....08

5.1. Exposition professionnelle.....09

5.2. Exposition non professionnelle.....09

5.3. Exposition des enfants.....09

6. Les pesticides organophosphorés (OPs)..... 10

6.1. Propriété chimique des pesticides organophosphorés.....10

6.2. Mécanisme d'action des pesticides organophosphorés.....13

6.3. Toxicocinétique des pesticides organophosphorés.....15

1. Absorption.....	15
2. Distribution.....	15
3. Métabolisme.....	16
4. Elimination.....	16
6.4. Toxicité des pesticides Organophosphorés.....	17
1. Toxicité aiguë.....	17
2. Toxicité chronique.....	17

Chapitre II : Généralité sur le système hépatique

1. Le foie.....	18
2. Aspect extérieur et rapports topographiques.....	18
2.1. Anatomie morphologique.....	19
2.2. Anatomie fonctionnelle.....	22
2.2.1. La segmentation hépatique.....	22
2.2.2. Vascularisation.....	23
2.2.3. Les cellules hépatiques.....	25
3. Les fonctions du foie.....	26
3.1. Fonctions métaboliques.....	27
3.2. Fonction d'épuration et d'élimination.....	28
3.3. Fonction de stockage.....	29
3.4. Fonction biliaire	29
3.5. Fonction de détoxification.....	29

**Chapitre III: Mécanisme d'hepatotoxicité des pesticides
organophosphorés**

I. Hepatotoxicité.....34

I.1. Le plan fonctionnel.....35

I.1.1 Les enzymes cytosoliques (Les transaminases)..... 35

I.1.2 L'Albumine.....37

I.1.3 Le cholestérol.....38

I.1.4 Les triglycérides.....39

I.1.5 Les lipides.....40

I.2. Les enzymes antioxydants.....41

II. Le plan morphologique.....43

Altération histopathologique.....43

II. 1 La nécrose.....44

II. 2 L'apoptose.....46

II. 3 La congestion hépatique.....47

II. 4 L'œdème.....48

II. 5 Les altérations nucléaires.....50

Conclusion.....52

Références.....53

Résumé

Les pesticides sont des substances chimiques utilisées dans le monde entier pour lutter contre les parasites, qui détruisent les cultures et transmettent des maladies aux humains et aux animaux., ils sont utilisés en agriculture pour améliorer la production alimentaire en éradiquant les insectes indésirables et en contrôlant les vecteurs de maladies (Uzunhisarcikli et Kalender, 2011).

Les pesticides appartiennent à plusieurs classes chimiques. Parmi les pesticides courants, les composés organophosphorés (OPs) sont synthétiques, pesticides développés au cours des 50 dernières années et couramment utilisés en agriculture. En raison de leur large utilisation, ils contaminent les aliments, l'eau et l'air et ont donc des effets nocifs sur la santé de l'homme, des animaux et des poissons (Abdel-Rahman et al., 2017).

Les organophosphorés posent un véritable problème de santé publique, pas seulement pour les utilisateurs qui sont les plus exposés, mais aussi pour la population générale. En effet, les effets de faible quantité de pesticides, 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 d'Alzheimer...etc (MDRGF,2004).

Les intoxications aiguës par les pesticides de classe organophosphorés (OP) sont responsables d'une lourde mortalité mondiale, en particulier dans les pays en voie de développement à fort potentiel agricole. Ces intoxications sont à une fréquence avoisinant trois millions d'intoxications par an dans le monde entier et une mortalité de l'ordre de 200 000 personnes par an (Taleb-Senouci et al., 2009). L'Algérie n'est pas loin de ce risque. Elle est classée parmi les pays africains qui utilisent la plus grande quantité de pesticides. Récemment dans notre pays, avec l'intensification agricole, l'usage des pesticides ne cesse de se multiplier dans de nombreux domaines et en grandes quantités. Ainsi environ 400 produits phytosanitaires sont homologués en Algérie dont une quarantaine de variétés sont largement utilisées par les agriculteurs (Bordjiba et Ketif, 2009).

Les organophosphorés anticholinestérasiques peuvent se fixer aux cholinestérasés, mais également à d'autres estérasés, cette fixation bloque la dégradation de l'acétylcholine et entraîne son accumulation au niveau de la plaque motrice et des synapses du système sympathique et du système nerveux central et explique leur toxicité (Goullé et al., 2000).

Les OPs exercent leurs effets biologiques par une attaque électrophile sur les constituants cellulaires des tissus hépatiques et cérébraux avec génération simultanée d'espèces réactives de l'oxygène (ROS). Les ROS ont été impliquées dans les toxicités hépatiques et neuro induites par plusieurs PO associés à la peroxydation des lipides (LPO) et à la dégradation des phospholipides. Le stress oxydatif se produit lorsque la génération de ROS dans le corps dépasse la capacité du corps à les neutraliser et à les éliminer. La sensibilité des tissus hépatiques à ce stress dû à l'exposition aux pesticides est fonction de l'équilibre global entre le degré de stress oxydatif et le pouvoir antioxydant (Karami-Mohajeri et al., 2017).

Le foie est l'organe qui élimine les produits toxiques qui circulent dans le sang. Il assure de très nombreuses fonctions dont, essentiellement la fonction métabolique, la fonction de détoxification et la fonction de sécrétion et d'excrétion biliaire. Il métabolise tous les produits chimiques que le corps rencontre, y compris les médicaments et les pesticides. La santé du foie est essentielle parce que tout ce qui l'affecte se transmet très rapidement aux autres organes (Ceni et al., 2014).

La susceptibilité des tissus hépatiques à ce stress dû à l'exposition aux pesticides est fonction de l'équilibre global entre le degré de stress oxydatif et la capacité antioxydante. Cependant, des espèces d'oxygène réactif (ROS) ont été impliquées dans l'hépatotoxicité et la neurotoxicité induites par plusieurs OPs et sont associées à la peroxydation des lipides et à la dégradation des phospholipides (Mossa et al., 2011).

Des études récentes indiquent que l'exposition aux pesticides organophosphorés produit une hépatotoxicité en modifiant le profil des enzymes marqueurs du foie tels que les modifications ALP, AST, LDH et histopathologiques (Uzun et Kalender, 2013). Les taux élevés de ces enzymes hépatiques, ALT et AST, permettent de prédire la mortalité par maladie et toutes causes confondues et peuvent refléter des lésions hépatiques, une stéatose hépatique et / ou un stress oxydatif (Mehri et al., 2016).

L'objectif de notre étude est donc démontrer les altérations métaboliques et les lésions tissulaires et de déterminer le mécanisme cellulaire de l'hépatotoxicité des pesticides organophosphorés, loin de sa fonction anti-cholinergique. Dans ce contexte une étude bibliographique, a été menée pour déterminer ces objectifs.

Ce manuscrit s'articule autour de trois axes principaux.

✓ Le premier chapitre de notre mémoire traite les généralités sur les pesticides et leur classification avec le mécanisme et le mode d'action des organophosphorés, à la fin de cette partie on parlera de la toxicité cinétique et la toxicité (aigue, subaiguë) d'OPs.

✓ Le deuxième chapitre de ce mémoire est consacré à l'étude de l'aspect anatomo-histologique du foie et de ses fonctions vitales dans le corps.

✓ Le dernier chapitre traite l'hépatotoxicité induite par les pesticides organophosphorés.

1. Définition

L'étymologie du mot pesticide s'est construite sur le modèle des nombreux mots se terminant par le suffixe « -cide » qui a pour origine le verbe latin « caedo, cadere » et qui signifie « tuer ». On lui a adjoint la racine anglaise Pest (animal, insecte ou plante nuisible) ou le mot français peste (fléau, chose pernicieuse qui corrompt, maladie), provenant tous deux du latin « Pestis » qui désignait le fléau en général, et une maladie dangereuse (López et al., 2005).

Les pesticides ont comme caractéristique principale de lutter contre des organismes nuisibles (animaux, végétaux, champignons) mais ils peuvent aussi réguler la croissance des végétaux, avoir des propriétés défoliantes ou dessicantes, ou encore améliorer le stockage ou le transport des produits de culture. Leurs définitions précises et leurs classifications sont diverses en fonction des contextes d'utilisation et des réglementations. (Baldi et al., 2013).

2. Classification

Le monde des pesticides est très complexe et avec des classes chimiques extrêmement diverses et l'utilisation de ces substances en agriculture mais aussi en voirie et en jardinerie est massive. Les organophosphorés, les organochlorés et les carbamates représentent les trois principaux groupes chimiques synthétiques des pesticides. Les pesticides peuvent être également regroupés selon les cibles vers lesquelles ils sont plus particulièrement destinés : les herbicides, les fongicides, les insecticides, les nématocides, les acaricides, les rodenticides, les molluscides et les algicides.

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

Pesticides	Classe	Exemple	Utilisation/action	Caractéristique
Insecticides	organochlorés	Lindane, Chlordane	paralyse et mort des insectes	Bioaccumulation Bioamplification
	Organophosphorés	Parathion Diazinone Malathion	Neurotoxique	Persistances dans les milieux Hydrosoluble
	Carbamates	Carbaryl Aldicarbe	Neurotoxique	Hydrosolubles
Herbicides	Triazines	Atrazine	Agit sur la photosynthèse utilise dans les cultures de maïs	Très hydrosoluble Toxique pour le phytoplancton et les algues d'eau douce
	Dérive des pyridines	Parquat	Dés herbant de la vigne	lésions pulmonaires irréversibles
	Les urées substituées	Diuron	inhibiteur de la photosynthèse	Toxicité faible pour l'homme
Fongicides	les acides organiques	Glyphosate	Dés herbant total	toxicité faible due à la pénétration difficile dans les feuilles
		Pentachlorophénole (pcp)	tue les champignons lignivores	Hautement toxique pour l'homme

3. Les pesticides en Algérie

En Algérie, la fabrication des pesticides a été assurée par des entités autonomes de gestion des pesticides: Asmidal, Moubydal. L'usage des insecticides, des fertilisants, des engrais, des détergents, et autres produits phytosanitaires (les pesticides) se répond de plus en plus avec le développement de l'agriculture, mais aussi dans le cadre des actions de lutte contre les vecteurs nuisibles. Mais avec l'économie de marché actuelle, plusieurs entreprises se sont spécialisées dans l'importation d'insecticides et divers produits apparentés. Ainsi, environ 100 produits phytosanitaires sont homologués en Algérie, dont une quarantaine de variétés sont largement utilisées par les agriculteurs. C'est la loi n° 87-17 du 1er août 1987, relative à la protection phytosanitaire, qui a instauré au départ les mécanismes qui permettent une utilisation efficace des pesticides. (Bouziani, 2007).

3.1. Les pesticides les plus utilisés en Algérie

Les pesticides les plus utilisés en Algérie sont les fongicides et les insecticides contrairement aux pays développés où les herbicides occupent la première place. Malgré cette faible utilisation, il a été relevé en matière de santé, un taux relativement élevé de cas d'allergie parmi les utilisateurs de pesticides et qui peut s'expliquer (Dahoun Tchoulak et Moussaoui, 2003).

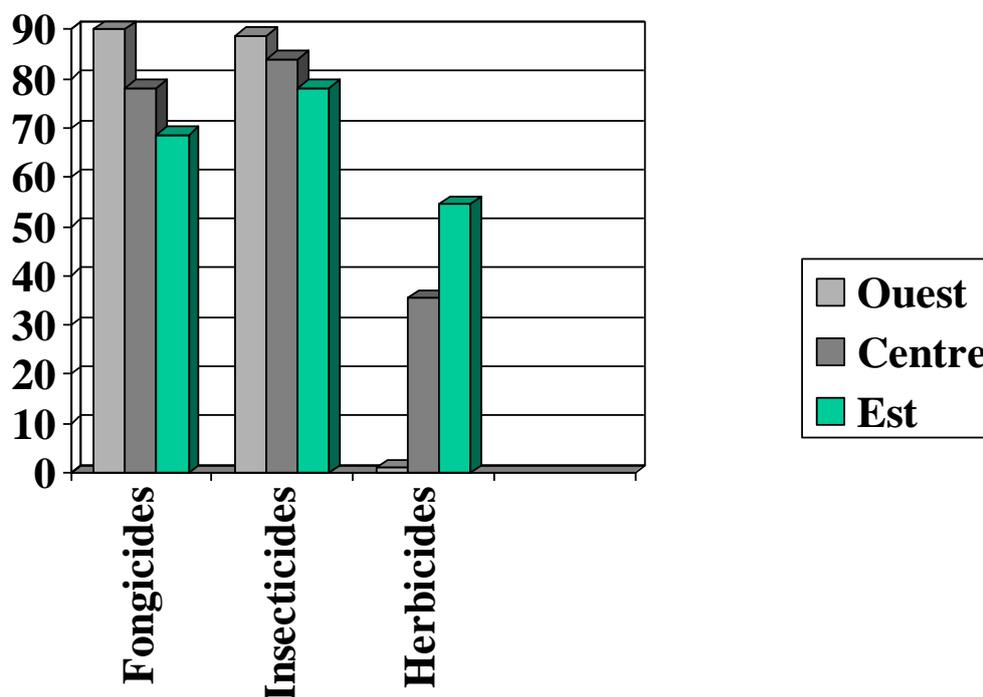


Figure.1: Pesticides les plus utilisés en Algérie
(Dahoun Tchoulak et Moussaoui, 2003)

4. L'intérêt d'utilisation des pesticides

Les pesticides sont utilisés dans différents domaines:

4.1. Dans l'agriculture: les pesticides sont utilisés pour lutter contre les insectes, les parasites, les champignons et les herbes estimés nuisibles à la production et la conservation de cultures et produits agricoles ainsi que pour le traitement des locaux (Buckley et al., 2011).

4.2. Dans l'industrie: en vue de la conservation des produits en cours de fabrication (textiles, papier) vis-à-vis des moisissures dans les circuits de refroidissement, vis-à-vis des algues et pour la désinfection des locaux.

4.3. Dans la construction: pour protéger le bois et les matériaux.

4.4. 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. (Camard et Magdelaine, 2010).

5. Les voies d'exposition aux pesticides

Les pesticides sont capables de pénétrer dans l'organisme par différentes voies. Trois modes d'exposition possibles sont à examiner (figure 2). Ces modes sont : Orale (alimentation), respiratoire (air) et cutanée. Les chiffres de l'OMS indiquent que la contamination des aliments par les pesticides est la voie d'exposition de loin la plus importante. Les évaluations de risque attribuent 90 % de l'exposition à l'alimentation contre 10 % à l'eau et une part moindre à l'air 17% (Gérin et al., 2003).

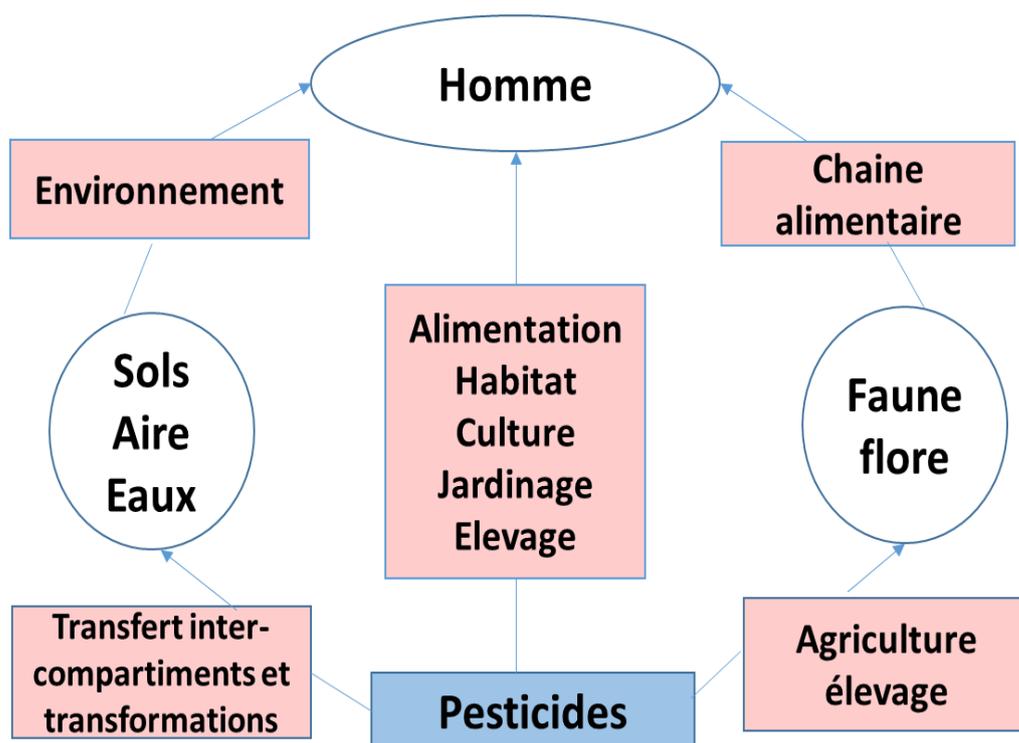


Figure 2 : Modes d'exposition de l'homme et des milieux par les pesticides (CPP, 2002).

5.1. Exposition professionnelle

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

5.2. Exposition non professionnelle

Peu d'études ont évalué l'exposition de la population non professionnelle aux pesticides. Pour le grand public, divers facteurs viennent contribuer à l'exposition générale aux pesticides : proximité d'une zone de traitement, usage domestique mal maîtrisé (traitements insecticides dans les maisons par exemple), mauvaises pratiques de jardinage (exposition lors du traitement et via l'autoconsommation) et l'ingestion de pesticides via l'alimentation. La consommation alimentaire de pesticides se fait via l'eau, les produits animaux (lait, viande, poisson, etc.) ou végétaux et peut-être aiguë ou chronique. La connaissance précise du risque « pesticides » global pour le grand public nécessite de renseigner indépendamment les différentes solutions d'exposition. Les expositions sont multiples car chaque facteur agit sur l'intensité du risque et les facteurs peuvent se combiner entre eux (CPP, 2002).

5.3. Exposition des enfants

Les enfants peuvent être exposés aux pesticides lors de la grossesse via le placenta suite à l'exposition de la mère mais aussi après la naissance (Moreira et al., 2010), soit directement par exposition aux pesticides à usage domestique ou habitant dans une zone agricole ou encore par le lait maternel, soit indirectement pour les enfants de parents professionnellement exposés. Il est à noter que l'alimentation a été montrée comme une source d'exposition majeure des enfants aux pesticides organophosphorés (Lu et al., 2008).

6. Les pesticides organophosphorés (OPs)

Parmi les pesticides, les composés organophosphorés (OPs) sont les plus utilisés et les plus variés sur le marché actuellement, ils représentent plus de 40 % des insecticides employés aujourd'hui dans le monde (Andreescu, 2002). Ces esters et amides d'acides (thio) phosphoriques ou (thio) phosphonique, dont les noms de matières actives sont le plus souvent identifiables par leur terminaison en "phos" ou en "thion", appartiennent à la famille des anticholinestérasiques. En 1854, le chimiste français P. de Clermont décrit, pour la première fois, la synthèse du tétraéthyl et pyrophosphate, qui deviendra, en 1944, le premier pesticide organophosphoré commercialisé en Allemagne. Les progrès des pratiques agricoles et des connaissances scientifiques amènent à la découverte du parathion, par le chimiste allemand G.Schrader, également en 1944. Du fait de sa forte toxicité tant pour les animaux que pour les insectes, de nombreux autres pesticides, moins toxiques, verront le jour à partir des années 50. Dans les années 1970, l'interdiction de l'utilisation des pesticides organochlorés comme le DDT (dichloro-diphényl-trichloroéthane, hautement rémanent et extrêmement bioaccumulable). a favorisé la diffusion des organophosphorés, qui s'imposent rapidement par une très grande efficacité, notamment contre les insectes, et leur comportement dans l'environnement est considéré comme relativement inoffensif quand on les oppose aux organochlorés.

Employés essentiellement comme insecticides ou acaricides, la forte toxicité des pesticides organophosphorés a entraîné leur substitution par les carbamates et les pyréthrinoides (Wandhammer, 2012).

6.1. Propriété chimique des pesticides organophosphorés

Les composés OPs diffèrent beaucoup par leur structure chimique. Le détail de leur structure et leur confère des propriétés physico-chimiques et toxicologiques propres à chacun. Cependant, ils ont tous en commun une structure chimique générale similaire.

Cette structure se présente comme suit :

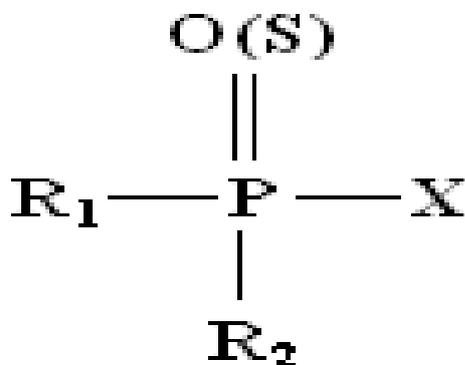


Figure.3: Structure chimique générale des composés OPs(Casarett et Doull, 2010).

Les groupements « R1 et R2 » sont habituellement de simple groupe alkyl ou aryl (des groupements basiques). Le groupement « X » est un groupement acide qui est très distinct d'un composé à un autre. Les groupements « R1 et R2 » et le groupement «X» peuvent être directement reliés au phosphore ou indirectement reliés via un atome d'oxygène «O» ou de soufre «S».

On peut subdiviser les OPs en trois groupes, en fonction du type de substituant en X (nomme en anglais « leaving group » (Costa, 2006):

- **Les OP aliphatiques** (par exemple : dichlorvos, malathion, acéphate, déméton dicrotophos, diméthoate, éthion, formothion, mévinphos, monocrotophos, naled, ométhoate, phorate, phosphamidon, trichlorfon)
- **Les OP ont cyclé phenyl** (Par exemple : phosalone, parathion, éthyl parathion, méthyl parathion, bromophos, chlorfenvinphos, fénitrothion, fenthion, fonofos, isofenphos, profénofos, protiophos)
- **Les OP a heterocycle** (dont : chlorpyrifos, diazinon, étrimfos, isoxation, quinalphos, méthidation, phosmet)

Les molécules principalement connues sont le glyphosate, le chlorfenvinphos, le chlorpyrifos, le dichlorvos, l'éthion, le guthion, le malathion et le méthyl parathion. Ils étaient utilisés comme insecticides mais sont abandonnés depuis les années 2000 (directive CE/91/414) à cause de leur pouvoir fortement écotoxique malgré une rémanence de courte durée dans l'environnement (Le Bivic, 2017).

On peut citer certains d'entre eux :

- **Malathion** : est un pesticide organophosphoré largement utilisé dans le monde, il est employé comme insecticide en agriculture et en usage vétérinaire, et appliqué pour l'extermination des poux chez l'homme. En tant qu'insecticide, le malathion est utilisé pour contrôler les pucerons, les mouches, les sauterelles, les poux, les fourmis, les araignées et les moustiques (Roberts, 2002).
- **Le chlorfenvinphos** : C'est un insecticide de la famille des organophosphorés, qui est appliqué pour différents types de culture tels que : légumières (chou, pomme de terre, betterave), arbres fruitiers (pommier), mais plus spécifiquement contre le doryphore de la pomme de terre, la mouche de chou ou de l'asperge, trois légumes cultivés aux environs de Strasbourg.
- **La phosalone** : et le méthyl-parathion sont des insecticides (puceron, tordeuse, chenille...) employés pour la protection de grandes cultures : betteraves, céréales, pomme de terre, mais aussi pour la protection de la vigne et des arbres fruitiers. Ils sont d'ailleurs souvent utilisés en combinaison (Thiam et al., 2007).

6.2. Mécanisme d'action des pesticides organophosphorés

Le principal mécanisme d'action des composés OP dépend de l'action toxique de ces produits qui s'exerce par inhibition des acétylcholinestérases dans la conséquence est l'accumulation d'acétylcholine au niveau des sites actifs (Thabet et al., 2009). Malheureusement, leur action n'est pas totalement spécifique aux insectes, les OPs peuvent causer des effets similaires chez les plus hautes formes de vie, l'humain n'y échappant pas.

Les OP, très lipophiles, franchissent aisément toutes les barrières biologiques et se fixent de façon covalente aux cholinestérases de la jonction synaptique des fibres du système nerveux central, non dosables en pratique courante. Ils se fixent également aux acétylcholinestérases érythrocytaires (AChE-Er) et aux pseudo cholinestérases ou « butyrylcholinestérases » du foie et du plasma. Ces dernières sont très sensibles mais peu spécifiques, renseignant généralement sur une exposition à un inhibiteur des cholinestérases. Même si une faible quantité franchit la barrière hématoencéphalique, elle suffit pour inhiber en quelques secondes pratiquement toute l'activité acétylcholinestérasique (AChE) (Worek et al., 2005).

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'aux non fonctionnements des synapses (si la sur stimulation 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 inhibiteurs de l'acétylcholinestérase peuvent être classés selon leurs modes d'action, on cite les inhibiteurs pseudo-irréversibles, irréversibles, analogue d'état de transition et les inhibiteurs réversibles. L'inhibition de l'AChE par de nombreux neurotoxiques tels que les métaux lourds et les organophosphorés provoque une transmission permanente de l'influx nerveux, causant de nombreuses anomalies telles que la paralysie et même la mort. Parmi les inhibiteurs de l'AChE, les plus connus sont certains gaz de combat et les insecticides organophosphorés et carbamates.

Le mécanisme d'inhibition par ces derniers est basé sur la formation d'un complexe carbamylé ou phosphorylé qui est plus stable que la forme acétylée. Cependant la forme carbamylée s'hydrolyse rapidement (inhibition réversible) alors que la réactivation de la forme phosphorylée est beaucoup plus lente (inhibition quasi-irréversible) voire impossible (inhibition irréversible) selon la nature de l'organophosphoré.

Le mécanisme d'inhibition de l'acétylcholinestérase par les organophosphorés est représenté ci-dessous:

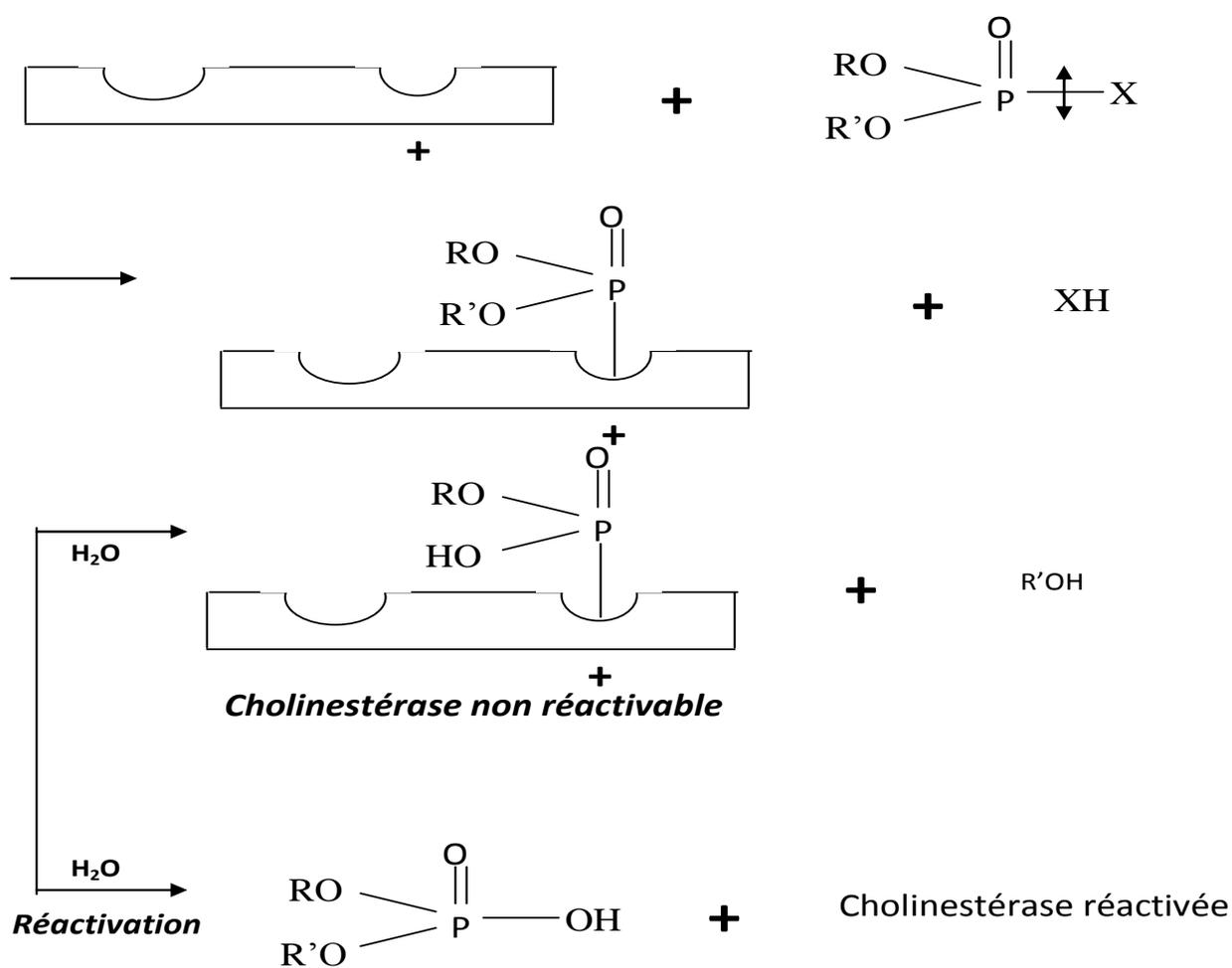


Figure.4: Mécanisme d'action toxique des pesticides organophosphorés (Benboudiaf, 2011).

L'inhibition commence par la formation du complexe enzyme-inhibiteur (complexe de Michaelis), suivie par la phosphorylation qui inactive l'enzyme de manière irréversible. (Benziane, 2014).

L'inhibition peut être suivie en faisant varier le temps d'incubation de l'enzyme avec l'inhibiteur et en déterminant l'activité enzymatique résiduelle en présence de substrat. L'enzyme phosphorylée peut ensuite subir une désalkylation spontanée provoquant une inhibition irréversible de l'enzyme, ce processus est généralement qualifié de vieillissement ou « aging » (Ben Oujji, 2012).

6.3. Toxicocinétique des pesticides organophosphorés

1. Absorption

L'organisme peut absorber les composés OP par la voie cutanée, la voie respiratoire et par la voie orale. La voie cutanée est la plus importante route d'exposition professionnelle. L'absorption par la voie digestive provient soit de l'absorption de pesticides en aérosol soude l'ingestion accidentelle ou de l'ingestion volontaire. Ce type d'absorption peut être considéré comme négligeable. La voie respiratoire peut représenter une voie de pénétration assez importante si le composé a une pression de vapeur relativement élevée ou s'il est appliqué dans un espace confiné et mal aéré. L'absorption par inhalation est relativement rapide mais représente habituellement une faible proportion de l'exposition totale et peut souvent être négligée (Moreau, 2001).

2. Distribution

Après l'absorption, les organophosphorés sont transportée par le sang vers les tissus .la demi –vie plasmatique des POS est courts (10 minutes pour le dichlorvos par exemple) et par conséquent les POS 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 des 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 (Nurulain et al., 2013), les urines le cerveau (Xu et al., 2017). Le foie et les reins (Mossa et al., 2015; Nasr et al., 2015). Enfin, les données indiquent que les POS peuvent être retrouvés dans les organes de reproduction humains, ce qui présente un risque d'interférence avec le processus de reproduction (Aligon et al., 2010).

3. Métabolisme

Le métabolisme des composés OP est habituellement rapide, mais le caractère liposoluble de ces composés leur confère la capacité de s'accumuler au niveau de différents organes ou tissus (Moreau, 2001). Cette métabolisation se fait par deux voies différentes. L'une d'entre elles est la désulfuration oxydative de la double liaison avec le phosphore, par un cytochrome P450 du foie (qui est spécifique à l'OP), qui donne lieu au métabolite oxon. On parle de bio activation puisque l'on passe à une forme active, capable d'interagir avec les cholinestérases. Ce métabolite est hydrolysé par une A-estérase : par une oxonase 1 (PON-1) ou par une B-estérase en dialkylphosphate (DAP) et un métabolite organique inactif. S'il' organophosphoré n'est pas converti en oxon, il peut, par une seconde voie, être directement hydrolysé par un cytochrome P450 en son métabolite organique inactif et en dialkylthionate (Jalady et Dorandeu, 2013).

4. Elimination

La plus grande partie de la dose est éliminé dans les 24heures, pour moitié dans les fèces et pour moitié dans les urines (Review, 2009). Par ailleurs 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 (Benboudiaf, 2011).

6.4. Toxicité des pesticides Organophosphorés

L'exposition aux pesticides peut se présenter sous deux formes essentielles:

6.4.1. Toxicité aiguë (À court terme)

La toxicité aiguë résulte d'une exposition ponctuelle d'une manière accidentelle ou volontaire à une dose importante de pesticides susceptible d'induire des effets immédiats ou peu de temps après l'exposition (Bencheikh, 2010). Les signes symptomatiques les plus souvent rencontrés lors d'une intoxication aiguë sont les céphalées, les nausées, les vomissements, les étourdissements, la fatigue, la perte d'appétit et les irritations cutanées ou oculaires, difficultés respiratoires, convulsions et même coma (Samuel et Michaud, 2000). Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS) il y a chaque année dans le monde un million d'empoisonnements graves par les pesticides, à l'origine d'environ 220 000 décès par an (Cherin et al., 2012).

Les troubles aigus dû aux pesticides frappent les muqueuses et la peau (40 % des cas étudiés), le système digestif (34 % des cas), le système respiratoire (20 %), le reste de l'organisme (24 %). Les pesticides organophosphorés et les carbamates sont à l'origine des cas d'empoisonnements par les pesticides les plus fréquents (Seidle, 2010).

6.4.2. Toxicité chronique (À long terme)

La toxicité chronique est induite par une exposition prolongée à de petites quantités des substances incriminées et à leur accumulation dans l'organisme pouvant dépasser le seuil de concentration toxique. De ce fait cette exposition chronique peut induire de nombreux effets tels que les effets sur la reproduction, le développement, le système immunitaire et endocrinien mais aussi des effets cancérigènes et mutagènes (Samuel, 2001).

1. Le foie

Le foie constitue l'organe solide le plus volumineux du corps, il est de consistance ferme mais fragile et est doté d'une surface lisse et entouré d'une capsule fibreuse dite capsule de Glisson (Versier, 2003).

Cet organe est essentiel du corps puisqu'il traite l'élimination des toxines de tout l'organisme. Lorsqu'il est sain, il constitue une véritable petite usine de transformation chimique, qui préserve le corps en le purifiant et protège le système immunitaire du risque de surcharges (Lukas, 2007).

2. Aspect extérieur et rapports topographiques

Le foie se situe dans la loge sous phrénique droite de la cavité abdominale, limité par le diaphragme en haut et en dehors, le colon transverse et le méso colon transverse en bas, La région cœliaque en dedans (Klotz et al., 2000).

C'est un Organe très malléable, il se moule sur les parois de l'abdomen et les viscères voisins ; ces éléments sont en grande partie responsables de sa morphologie externe. Il est entouré partiellement de péritoine et enveloppé d'une capsule fibreuse, la capsule de Glisson, qui se creuse en sillons délimitant quatre lobes et qui s'invagine, sur sa face inférieure, pour former le hile hépatique ; c'est au niveau du hile, que pénètrent et sortent les vaisseaux sanguins et les nerfs, et que sortent les vaisseaux lymphatiques et les canaux biliaires (Castaing et Veilhan, 2008).

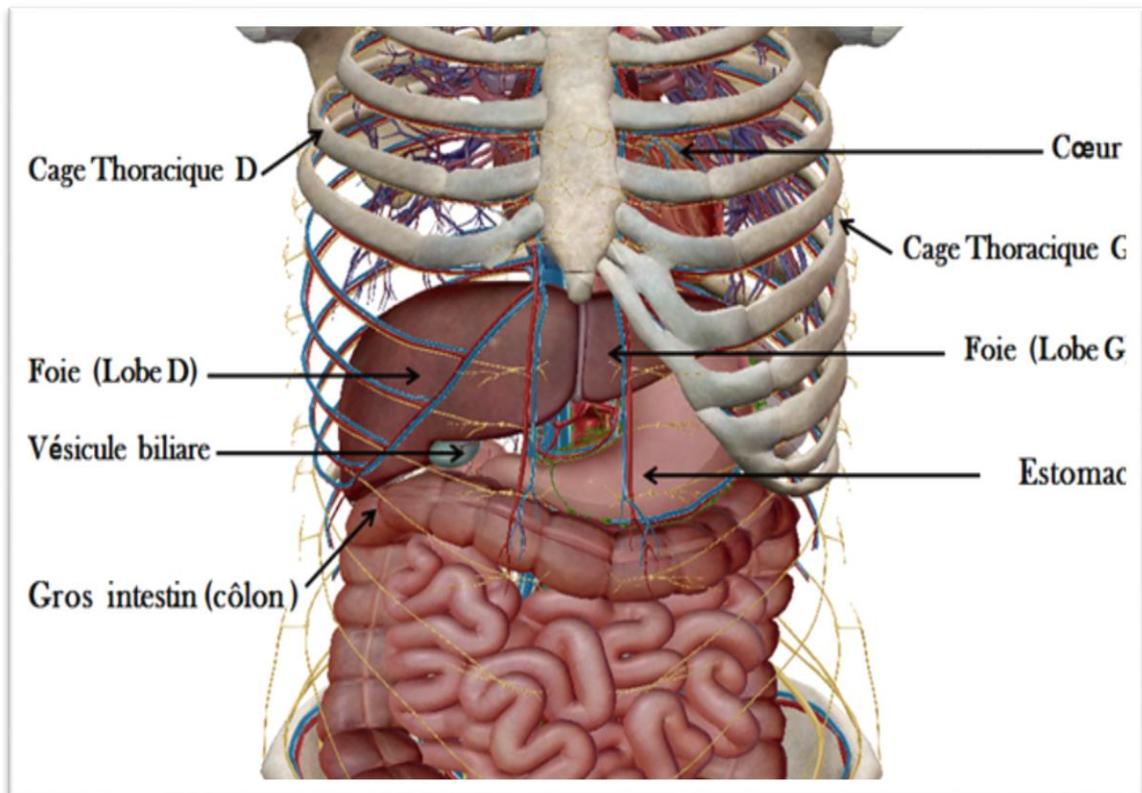


Figure 5 : position anatomique du foie dans l'abdomen
(Human Anatomy ATLAS, 2013).

2.1. Anatomie morphologique

Macroscopiquement, le foie est rouge brun. Il a une surface lisse et brillante, une consistance molle.

Il est classique de décrire 03 faces au foie: supérieure, inférieure et postérieure.

✓ La face diaphragmatique ou face supérieure

Convexe, lisse, unie et regarde à la fois en haut, en avant et à droite. Elle est limitée en avant par le bord antérieur du foie, en arrière par la ligne réflexion du feuillet supérieur du ligament coronaire. La face diaphragmatique du foie est divisée en deux lobes, droit et gauche, par le ligament suspenseur du foie qui est un repli du péritoine, tendu de la face supérieure du foie au diaphragme.

Le lobe droit est fortement convexe. Le lobe gauche est beaucoup plus petit que le droit, moins saillant et présente même, vers sa partie moyenne, sur le centre phrénique, en regard du péricarde, une légère inflexion appelée empreinte cardiaque parce qu'elle est déterminée par le cœur (Hanri et André, 2002).

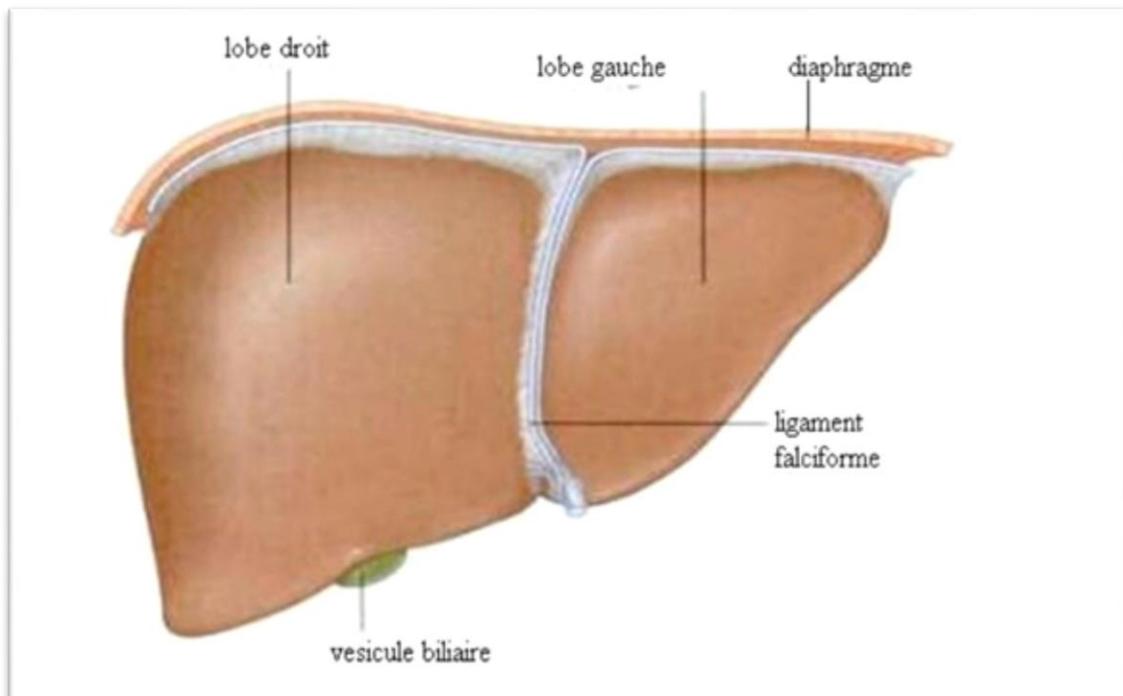


Figure 6 : Face diaphragmatique ou face supérieure du foie (Drake et al., 2015).

✓ **Face inférieure ou viscérale**

La face inférieure ou face viscérale est oblique en bas, en avant et vers la gauche. Elle est parcourue par trois sillons qui dessinent la lettre H:

- Un sillon transversal correspondant au hile hépatique
- Un sillon antéropostérieur droit correspondant au lit de vésicule biliaire ou fossette cystique

- Un sillon antéropostérieur gauche qui contient dans sa moitié antérieure le ligament rond puis la partie antérieure de la branche porte gauche, et dans sa moitié postérieure le ligament d'Arantius (Mouad, 2013).

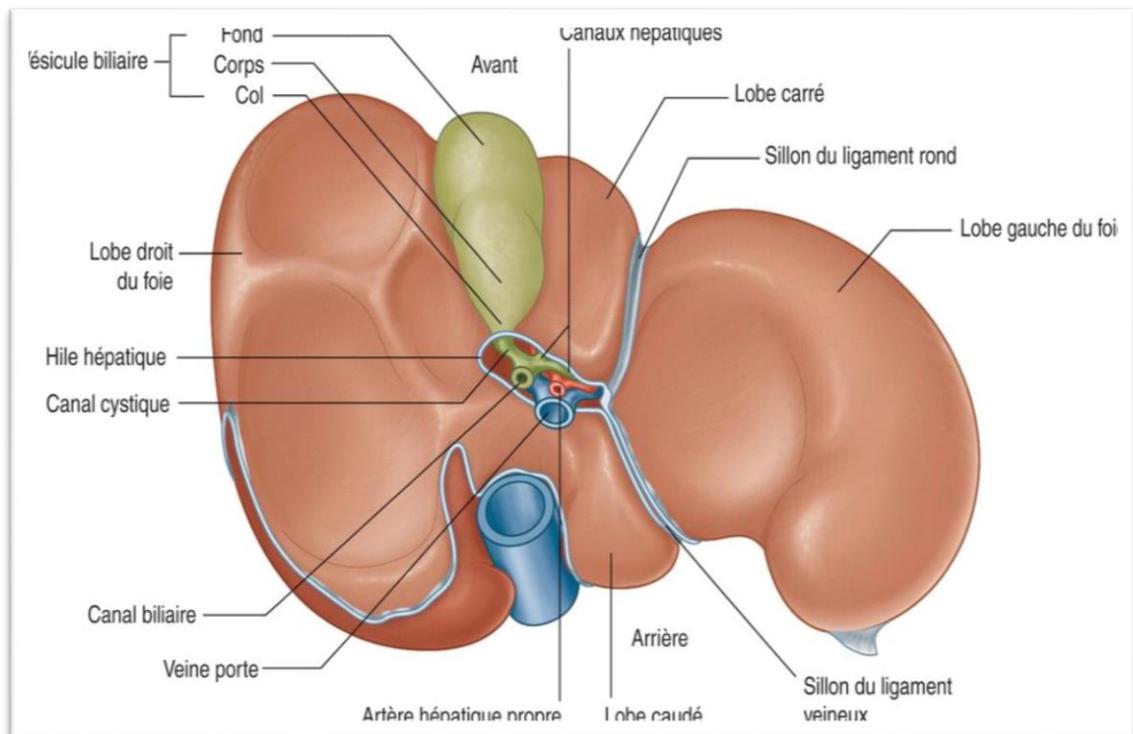


Figure 7 : Face inférieure ou viscérale du foie (Beaugeri et Sokol, 2014).

✓ La face postérieure

Elle est pratiquement verticale et se moule sur la face intérieure et la veine cave et sur la convexité de la colonne vertébrale (Castaing et Veilhan, 2008).

Elle est marquée par la présence de deux sillons :

- Un sillon vertical droit, où se loge la veine cave inférieure amarrée au foie par les veines sus-hépatiques.
- Un sillon vertical gauche, qui prolonge le sillon d'arantius (Mellal, 2010).

2.2. Anatomie fonctionnelle**2.2.1. La segmentation hépatique**

La segmentation hépatique la plus utilisée est celle décrite par Couinaud, qui sépare le foie en 8 unités fonctionnelles. Chaque unité reçoit une artère et une veine porte (apportant respectivement un flux sanguin de 30 et 70 %), et est drainé par une veine sus-hépatique (Favelier et al., 2015).

Le segment I correspond au lobe de Spiegel et à la partie du foie en avant de la veine cave;

Le segment II correspond au secteur postérieur gauche ;

Les segments III et IV correspondent au secteur antérieur gauche ;

Le segment V correspond à la partie inférieure et le segment VIII à la partie supérieure du segment antérieur droit ;

Le segment VI correspond à la partie inférieure et le segment VII à la partie supérieure du segment postérieur droit.

Le système de segmentation du foie est à ce jour le plus utilisé ; car mieux adapté à la chirurgie, et plus précis dans la localisation et le suivi des lésions intra-parenchymateuses (Germain et al.,2013).

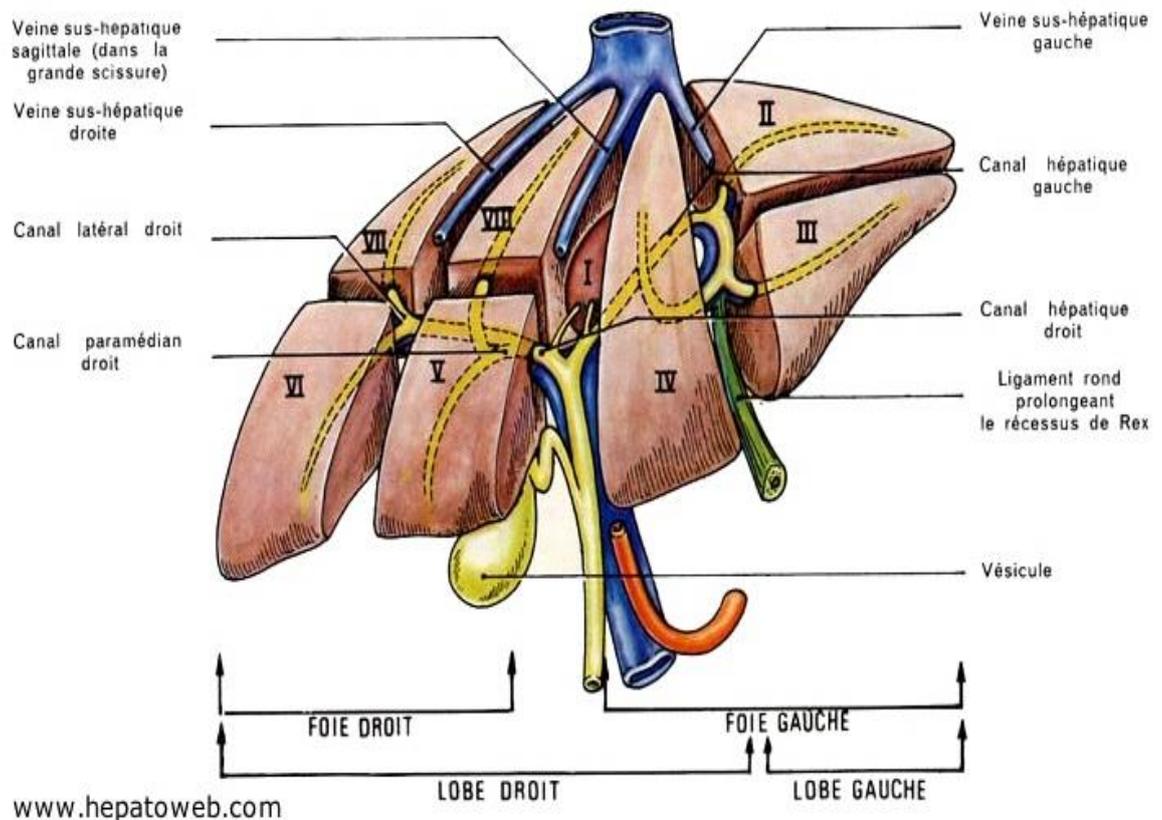


Figure 8: Segments hépatiques (Deugnier, 2005).

2.2.2. Vascularisation

Le foie possède une double vascularisation afférente, artérielle et portale, et une vascularisation afférente par les veines sus-hépatique, entre les deux se disposent les capillaires sinusoides, en étroite relation avec les hépatocytes (Dadoune et al., 2000).

✓ L'artère hépatique

Elle naît de l'aorte par l'intermédiaire du tronc cœliaque. Elle se ramifie à l'intérieure du foie en de nombreux rameaux qui accompagnent les ramifications correspondantes de la veine porte. L'artère hépatique amène au foie un sang riche en oxygène indispensable à la vie et à l'activité des cellules du foie. C'est la circulation nutritionnelle de l'organe.

✓ La veine porte

C'est un tronc veineux volumineux qui draine la totalité du sang veineux provenant du tube digestif. Cette veine se ramifie à l'intérieure du foie en un très grand nombre de branche qui cheminent autour des lobules hépatiques puis baignent les cellules hépatiques. Le système de la veine porte apporte au foie un sang riche en substances alimentaires que les cellules hépatiques vont transformer et stocker : ce système représente donc la circulation fonctionnelle du foie.

✓ Les veines sus-hépatiques

Elle recueille la totalité du sang venu du foie. Leurs branches initiales drainent chaque lobule hépatique. Leur confluence forme des veines de plus en plus volumineuses. Les veines sus-hépatiques se jettent dans la veine cave inférieure près de sa terminaison dans l'oreillette droite (Lacombe, 2006).

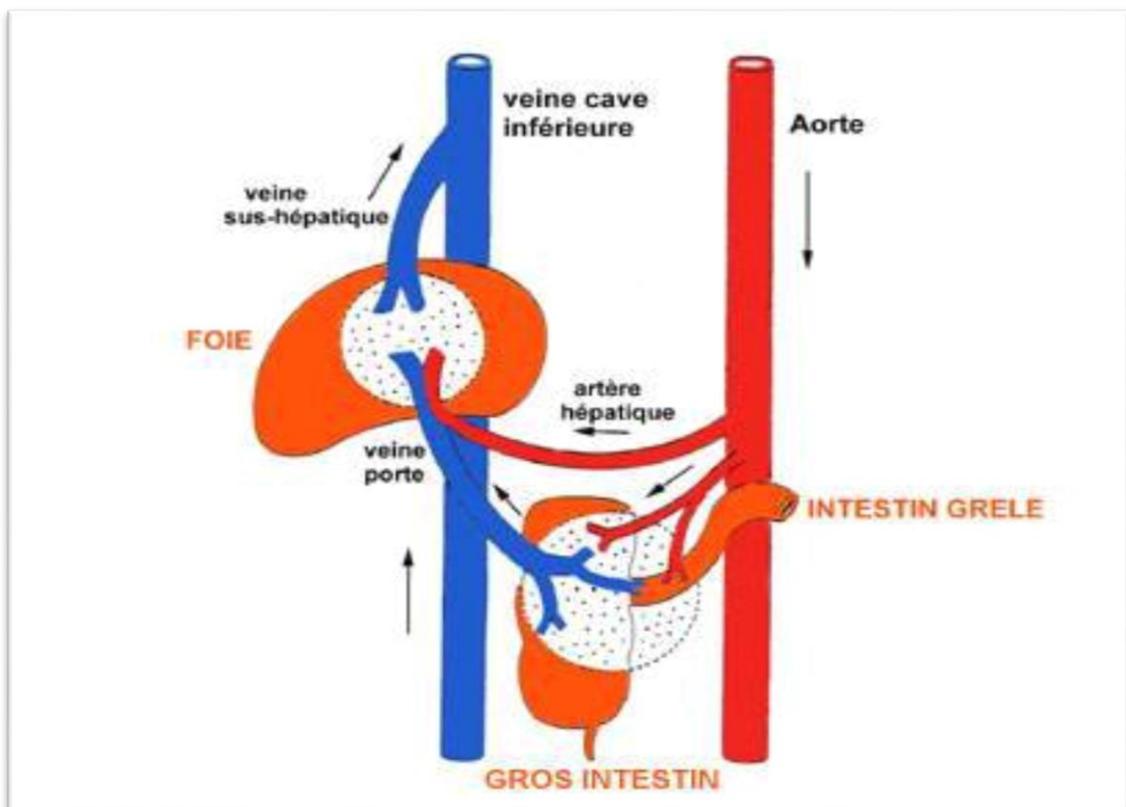


Figure 9 : Système des vaisseaux et conduits intra hépatiques (Nataf,2016).

2.2.3. Les cellules hépatiques

Le foie est doté de cellules parenchymateuses, les hépatocytes et de quatre types cellulaires non parenchymateux lui conférant une hétérogénéité cellulaire (Benhamou et al., 2008).

Les cellules non parenchymateuses

- ✓ **Cellules endothéliales sinusoidales** : Les cellules endothéliales qui longent les sinusoides possèdent de larges pores avec un diamètre de 0,1 à 0,3 μm , ce qui leur permet de faire passer des molécules entre le sang et les hépatocytes (Cogger et al., 2010). Le principal facteur pour maintenir les cellules endothéliales dans un état différencié et fonctionnel est le VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), principalement produit par les hépatocytes et les cellules étoilées (Deleve et al, 2004).
- ✓ **Cellules perisinusoidal stellaires** : riche en graisses (cellules d'Ito) sont des réserves dérivées rétinoides tels que la vitamine A (Senoo, 2004)
- ✓ **Cellule de Kupffer** : fusiformes, sont des macrophages tissulaires, elles constituent une partie importante du system réticulo-endothélial, parmi leurs principales fonctions se trouvent la phagocytose de particules étrangère ; l'élimination d'endotoxines et d'autres substances nocives, la modulation de la réponse immunitaire par la libération de médiateurs et d'agents cytotoxiques et la présentation de l'antigène (Crispe, 2003).
- ✓ **Les cellules épithéliales biliaires** : ce sont les cellules polarisées qui constituent le canal biliaire elles concourent à la sécrétion de la bile (Benhamou et al., 2008).

Les cellules parenchymateuses

- ✓ **Les hépatocytes** : Les hépatocytes sont les cellules qui assurent la majorité des fonctions métaboliques du foie, constituant la majeure partie du parenchyme hépatique. Les hépatocytes sont de forme polyédrique et possèdent une durée de vie d'environ 300 jours. Ce sont de grosses cellules de 20 à 40µm. Dans les conditions physiologiques, très peu d'hépatocytes se divisent, avec en moyenne 1 division pour 20 000 cellules (Koniaris et al., 2003).

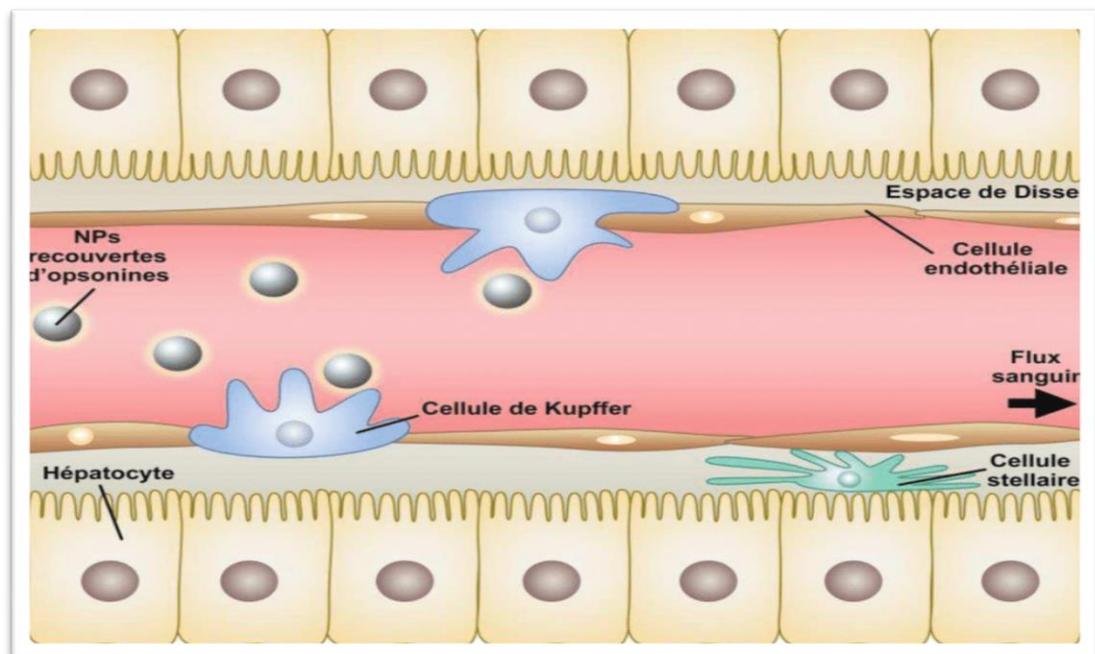


Figure10: Les cellules hépatiques (Pisani, 2017).

3. Les fonctions du foie

Le foie, avec ses multiples fonctions, est un organe essentiel à la vie. Il synthétise des protéines, emmagasine des vitamines et des sels minéraux, et participe à la détoxification de beaucoup de molécules de l'organisme. Avec toutes ces activités, la fonction métabolique du foie est intense et produit une grande quantité de chaleur (Brooker, 2000).

3.1. Fonctions métaboliques**✓ Métabolisme des glucides**

Les hépatocytes jouent un rôle important dans le métabolisme des glucides en assurant le maintien d'une glycémie normale. Pour cela, lorsque la concentration sanguine en glucose atteint un niveau trop élevé, celui-ci est converti en glycogène (glycogénèse) et emmagasiné dans les hépatocytes; quand, au contraire, cette concentration devient trop faible, les cellules hépatocytaires dégradent en glucose les réserves intra-hépatiques de glycogène (glycogénolyse). Également, les hépatocytes peuvent synthétiser le glycogène à partir des lipides ou des protéides (néoglucogénèse), et convertir en glucose différentes substances non glucidiques telles que des acides aminés (gluconéogénèse) (Thomson, 2000).

✓ Métabolisme des lipides

Les lipides peuvent être également stockés dans le foie sous la forme de triglycérides ou bien décomposés en sous fonction des besoins, ce qui produit des acides gras libres (Schäffeler et Nicole, 2004).

✓ Métabolisme des protéines

Le foie joue également un rôle important dans le métabolisme des protéines. Il synthétise presque toutes les protéines plasmatiques (sauf les gammaglobulines), notamment l'albumine, les alpha globulines et les beta globulines, les facteurs de coagulations, les protéines de transport spécifiques et la plupart des lipoprotéines plasmatiques. La vitamine K est indispensable au foie car elle lui permet d'effectuer la synthèse de la prothrombine et de certains autres facteurs de coagulations. Les acides aminés sont essentiels également, puisqu'ils représentent les éléments constitutifs de la synthèse des protéines (Brunner et al., 2011).

✓ Métabolisme hormonal

Toutes les hormones administrées par voie orale sont d'abord attaquées par l'acidité gastrique, puis par l'action métabolisant du foie. Jusqu'à 80% de la progestérone orale est convertie en sous-produit (métabolites) dans le tractus digestif et le foie. Un processus connu sous le nom de métabolisme de premier passage. L'importance de cet effet dans le foie est en bonne partie responsable de l'attrait qu'exercent les formes non orales de substituons hormonale. L'administration transdermique se rapproche davantage de la façon dont les hormones circulent naturellement dans le corps, permettant aux hormones d'atteindre les tissus avant d'être métabolisées par le foie (Gillson et Marsden, 2006).

3.2. Fonction d'épuration et d'élimination

Le foie est le principal organe d'épuration. Pour cela le foie dispose de nombreux enzymes qui permettent la dégradation et l'épuration selon deux voies principales :

- **Élimination rénale** : les produits de dégradation du métabolisme facilement hydrosolubles seront rejetés par les hépatocytes dans les capillaires sinusoides. Delà, ils parviennent par la circulation générale au niveau des reins et quittent l'organisme dans les urines.
- **Élimination biliaire** : les produits de dégradation peu hydrosolubles, et donc peu solubles dans le sang, seront rejetés dans les canalicules biliaires par la face des hépatocytes opposée aux capillaires sinusoides. Grâce à l'action émulsifiante des acides biliaires, ils peuvent être mis en solution dans la bile et parvenir dans l'intestin avec cette dernière. Ils seront alors éliminés dans les selles (Schaffler et Menche, 2004).

3.3. Fonction de stockage

Le foie semble également le lieu de stockage de certaines vitamines hydrosolubles, B12 et C, ou liposolubles, A et K ; des oligoéléments minéraux, fer et cuivre en particulier (Tortora et Derrickson, 2007). Les hépatocytes libèrent ces substances à mesure qu'elles sont requises dans d'autres parties du corps (Chikhi et Bensegui, 2002).

3.4. Fonction biliaire

La formation de la bile représente la fonction exocrine du foie. La bile est la principale voie d'excrétion et d'élimination des métabolites toxiques, des pigments biliaires (bilirubine et ses dérivés), du cholestérol et de ses dérivés. Des métabolites d'hormones stéroïdes. Elle est nécessaire à la digestion et à l'absorption des lipides grâce aux propriétés amphiphiles des acides biliaires qui émulsifient les graisses dans la lumière intestinale en agissant comme un détergent biologique. Le foie produit par jour et de façon continue entre 500 à 800 ml de bile. Elle est stockée dans la vésicule biliaire entre les apports alimentaires et libérée par contraction de la vésicule lors des repas. La bile formée par l'hépatocyte est une solution aqueuse riche en électrolytes, en composés organiques et en enzymes. Elle contient de la bilirubine et des micelles formées de sels biliaires, de cholestérol et de phospholipides (Durand et Beaudeau, 2011).

3.5. Fonction de détoxification

Le foie est l'organe principal de détoxification pour de nombreuses substances intrinsèques et extrinsèques dont les métabolites sont partiellement excrétés dans la bile. Le foie représente donc, avec les reins, l'organe d'excrétion principal pour les déchets du métabolisme. Il est structuré en lobules hépatiques centrés sur des veines centrales (Lüllmann-Rauch, 2008).

Le réticulum endoplasmique lisse des hépatocytes, et dans une moindre mesure des cellules Kupffer, contient un grand nombre d'enzymes d'hydroxylation comme les cytochromes P450 (Véronique, 2010).

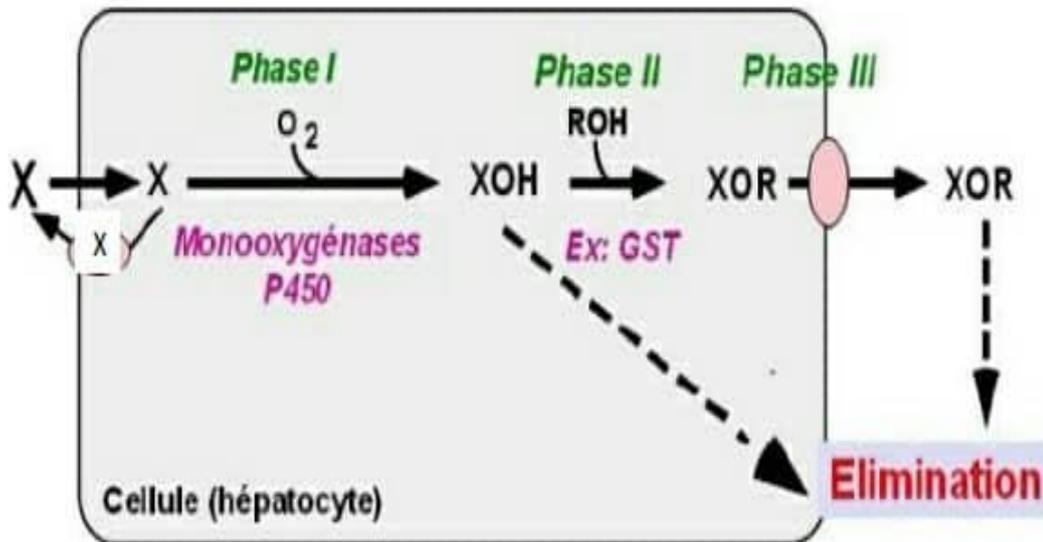


Figure 11 : Le processus de détoxification (Jocelyn, 2011).

La détoxification hépatique se déroule en trois phases :

Phase I : Fonctionnalisation

Le métabolisme de cette phase, dit de fonctionnalisation, qui va avoir tendance à transformer la molécule lipophile en une molécule plus polaire, par l'ajout d'un oxygène. C'est lors de cette étape que, typiquement, les enzymes de la famille du cytochrome P450 sont impliquées (Slama, 2017).

Les cytochromes P450 sont une superfamille importante de mono-oxygénases hémiques, on a trouvé plus de 50 enzymes de ce type codées dans le génome humain. Principalement localisés dans le réticulum endoplasmique du foie et de l'intestin, mais on les trouve aussi dans les mitochondries de certains autres tissus. (Botham et al., 2017).

Ces cytochromes jouent un rôle central dans la biotransformation, le métabolisme et/ou la détoxification des xénobiotiques (composés étrangers à l'organisme) (Gueguen et al., 2006).

Une mono-oxygénase à cytochrome P450 est constituée de 4 éléments indispensables à son activité :

- Une hémoprotéine, le cytochrome P450 dont l'hème est une ferroporphyrine IX, porteuse d'un atome de fer à l'état oxydé.

- Une apoprotéine à laquelle est fixée l'hème, de composition variable ce qui est responsable de la diversité de ces enzymes et de leur polymorphisme génétique.

- Une enzyme réductrice, la NADPH-cytochrome-P450 réductase qui est une flavo protéine donneuse d'électrons à plusieurs cytochromes P450 qui l'entourent.

- une phospholipide, la phosphatidyl choline qui assure la cohésion du complexe enzymatique (Klitz, 1998).

Les CYPs sont largement impliqués dans le métabolisme des xénobiotiques (polluants environnementaux, pesticides, médicaments...). On estime à plus de 90% les réactions du métabolisme des xénobiotiques catalysés par ces enzymes. Parmi les iso formes exprimées chez l'Homme, 12 sont largement impliquées dans le métabolisme des xénobiotiques. On retrouve les CYP1A1, 1A2, 2A6, 2A13, 2B6, 2C8, 2C9, 2C18, 2C19, 2D6, 2E1 et 3A4. (Bellamri, 2016).

Relation entre fonction des CYP et stress oxydatif

Les mécanismes de la détoxification peuvent parfois entraîner des effets indésirables. En fait, l'organisme peut former par bio activation des métabolites réactifs, composés plus toxiques que les composés primaires. Lors de réactions de biotransformation dans l'organisme, des xénobiotiques peuvent être activés en métabolites réactifs. Les métabolites réactifs électrophiles sont formés principalement par oxydation (quinone-imine, époxydes) ; les réactions réductrices pouvant également conduire à la formation d'espèces chimiques toxiques (radicaux libres).

Les radicaux libres étant formés par la présence d'un électron célibataire au cours du métabolisme réductif de certains xénobiotiques. Certains composés sont oxydés en métabolites dits électriques, c'est-à-dire ceux qui manquent d'électrons et de corrélations avec des molécules nucléophiles telles que les protéines et les acides nucléiques. Par exemple, les CYPs peuvent induire la conversion de nombreux composés aromatiques en époxydes dans le foie. Au cours des réactions de phase I, en particulier celles catalysées par les CYP, de nombreuses ERO peuvent être produites au cours du cycle d'oxydation. Il existe également d'autres CYPs qui vont automatiquement former des ERO au cours du métabolisme. Les ERO sont en majorité prises en charge par les systèmes antioxydants de la cellule. Toutefois, en cas d'un débordement de ces processus, le stress oxydant généré peut conduire à de nombreuses altérations par liaison des ERO aux macromolécules cellulaires telles que les protéines, les lipides ou encore l'ADN. Ces réactions sont susceptibles d'affecter le devenir de la cellule.

Les métabolites réactifs vont réagir avec différents composants de l'organisme et conduire à des altérations. Les radicaux libres très réactifs, peuvent se lier de manière irréversible aux macromolécules hépatiques (protéines, lipides insaturés). L'atome d'hydrogène d'un acide gras poly-insaturé peut également être éliminé. Après remaniement de la position d'une double liaison de l'acide gras, le radical lipidique réagit avec l'oxygène pour former un radical peroxyde qui, à son tour, réagira avec un autre acide gras polyinsaturé pour former un hydro peroxyde et un nouveau radical lipidique. Ce phénomène se propage et forme le peroxyde lipidique.

Phase II : Conjugaison.

Le rôle du métabolisme de phase II est de rendre les molécules hydrosolubles ce qui donc, leur permet d'être éliminées par le rein. Les réactions de conjugaison sont principalement dues aux enzymes cytosoliques situées essentiellement dans le foie mais également dans les poumons et les reins. Les réactions de conjugaison consistent en un transfert des groupements polaires sur la molécule soit, principalement, par l'acide glucuronique (glucurono-conjugaison), soit par la glycine

(glycono-conjugaison), soit par le sulfate (sulfono-conjugaison), soit par d'autres radicaux (méthyl, acétyl, etc.) (Aubrun et Duperret, 2013).

Phase III: Expulsion des conjuguées.

Cette phase consiste à évacuer les composés hydrophiles dans la bile. Cela est réalisé par transport actif des composés grâce à des systèmes enzymatiques capables de prendre en charge des molécules très variées et, en particulier, de nombreux médicaments, modifiant ainsi leur action. Parmi ces enzymes, on retrouve les MDR (multidrug resistance proteins). MDR1 et MDR3 sont présentes au niveau de la membrane des cellules canaliculaires mais leur action sont en réalité très différentes (Martin et al., 2017).

Chapitre III Mécanisme d'hépatotoxicité des pesticides organophosphorés

Le foie est un site majeur de la biotransformation des produits chimiques exogènes. (Pesticides, médicaments et métaux), ce qui entraîne la formation de métabolites qui peuvent être plus ou moins toxiques que le composé père. Il fait également partie de tractus gastro-intestinal, ce qu'il le rend l'organe le plus exposé à des toxines ingérées (Acker and Souza ,2012). L'interaction de Ces derniers y compris les OPs avec les composés hépatiques provoque l'hépatotoxicité.

I. Hépatotoxicité

L'hépatotoxicité est définie comme le pouvoir qu'a une substance (comme les médicaments) de provoquer des dommages au foie. La toxicité du foie se manifeste sous forme d'inflammation (on parlera d'hépatite) ou encore de nécrose (mort des cellules du foie), dans les cas plus sévères. La stéatose hépatique survient lorsque il y a accumulation des acides gras dans le foie (Therrien, 2009).

Plusieurs pesticides organophosphorés peuvent provoquer des lésions à certain organe comme le foie et les reins. Cela due probablement par L'activation du ces OPs par CYP450 principalement dans le foie. (Ping et al., 2013). Les lésions hépatiques causées par les OPs, impliquent généralement le développement du stress oxydatif. (Acker and Souza., 2012).

Il est bien évident que le OPs provoque le stress oxydatif, par une production excessive d'espèces oxygène réactif (ROS) entraînant un déséquilibre entre la production de radicaux libres et les antioxydants cellulaires. En revanche certaines études (Uchendu et al., 2012 ; El-Shenawy and Al-Ghamdi., 2014 ; Uzun et al.,2013 ; Singh and Panwar., 2014 ; smida et al ., 2017), Ont montré que les antioxydants peuvent améliorer, protéger et éliminer les dommages oxydatifs causés à une organe ou molécule précise (Wilson Magdy et al., 2016).

Chapitre III Mécanisme d'hépatotoxicité des pesticides organophosphorés

L'hépatotoxicité induite par les OPs se manifeste sur deux plans :

- ✓ Plan fonctionnel.
- ✓ Plan morphologique.

I.1 Le plan fonctionnel

Le foie est l'organe cible des pesticides organophosphorés, il joue un rôle essentiel dans le métabolisme et la détoxification des pesticides. Cela conduit à la formation de métabolites qui peuvent être plus ou moins toxique que le composé parent (Mossa et al., 2015 ; Ncibi et al., 2008). Cette biotransformation diffère selon le type de pesticide. Chez les organophosphorés contenant un soufre lié au phosphore, elle se fait par désulfuration oxydative par le cytochrome P450 au niveau du foie (Costa, 2006). Ce système enzymatique du cytochrome P450 joue un rôle primaire dans la biotransformation de la plupart des composés exogènes est responsable des principales modifications des composés xénobiotiques (Zhu et al., 2014).

Les OPs, induisent un stress oxydatif conduisant la production de radicaux libres et altèrent le système enzymatique antioxydant. (Attia et al., 2012). Certaines études ont montré que même une faible dose de l'OPs induisait une interaction antagoniste potentielle sur l'induction du stress oxydatif et des dégâts sur plusieurs organes (Xu et al., 2017).

I.1.1 les enzymes cytosoliques (Les transaminases)

Les transaminases sont des enzymes ayant une activité métabolique à l'intérieur des cellules. Ces enzymes sont présentes dans plusieurs tissus (foie, cœur, reins, muscles...) reflétant ainsi l'activité et la destruction des cellules de ces organes (Baba Ahmed et al., 2010). L'augmentation de leur taux dans le sang témoigne d'une lésion cellulaire, le plus souvent dans le foie, parfois dans le cœur, les muscles ou les reins (Roche, 2016).

Chapitre III Mécanisme d'hépatotoxicité des pesticides organophosphorés

On en distingue deux types :

- ❖ **ALAT**, Alanine aminotransférase. Autrefois appelée Transaminase Glutamo pyruvate (TGP ou SGP) ; est une enzyme cytoplasmique qui catalyse une réaction réversible impliquée dans la désamination de l'alanine en pyruvate (Stockham et scott, 2008). Elle est présente essentiellement dans les hépatocytes, dans le cytoplasme, et accessoirement dans les muscles et le rein. Il n'y a pas d'iso-enzymes spécifiques d'un tissu donné. Sa demi-vie d'élimination plasmatique est d'environ 45 heures (Dufour et al., 2000).
- ❖ **ASAT**, Aspartate-Aminotransférase. Autrefois appelée Transaminase Glutamo Oxaloacétique (GTO ou SGOT) ; est une enzyme cytoplasmique et mitochondriale qui catalyse une réaction réversible impliquée dans la désamination de l'aspartate en oxaloacétate pour son entrée dans le cycle de Krebs (Stockham et scott, 2008). Est une enzyme non seulement exprimée par les hépatocytes, mais aussi par le cœur, le muscle squelettique, le cerveau et le sang. Donc cette enzyme, en plus d'être moins sensible dans la détection de pathologies hépatiques, est moins spécifique que l'ALAT (Dos Santos et Tran, 2017).

Les taux d'AST ou d'ALAT constituent une aide précieuse principalement pour le diagnostic de la maladie du foie. Bien qu'ils ne soient pas spécifiques aux maladies du foie, ils peuvent être utilisés en association avec d'autres enzymes pour surveiller l'évolution de divers troubles du foie (Huang et al., 2006).

Le tissu hépatique est le principal organe ciblé par l'intoxication des pesticides organophosphorés (Karami-Mohajeri et al., 2017). D'après des études antérieures, réalisées sur des rats adultes, ont montré que l'exposition à l'OPs a entraîné une augmentation dans l'activité enzymatique de l'ALT, l'AST et de la LDH plasmatique. Ces augmentations peuvent être dues à une hépatotoxicité qui entraîne une altération de la perméabilité membranaire de l'hépatocytes qui conduit à une fuite de ces enzymes lysosomales dans le flux sanguin (Magdy et al., 2016; Al-Otaibi et al., 2019).

Chapitre III Mécanisme d'hépatotoxicité des pesticides organophosphorés

Raina et ses collaborateurs ont confirmé que l'AST, l'ALT, l'ALP et la LDH plasmatiques augmentaient après une exposition à de fortes doses d'OPs et cela conduit à des lésions hépatiques (Raina et al., 2015).

Le taux élevé des enzymes plasmatiques est un indicateur courant d'hépatite, de lésions hépatocellulaires et d'obstruction biliaire, en particulier dans les cas d'ALT, d'AST, tandis que l'ALP, bien que non spécifique, est davantage associée aux activités des muscles squelettiques, à la résorption osseuse et au remodelage (Ola-Davies et al., 2018).

I.1.2 L'Albumine

L'albumine est une protéine synthétisée par le foie et représente 50% de l'ensemble des protéines plasmatiques. La synthèse de cette protéine est soumise à une régulation très fine par le statut nutritionnel, l'insuline, le cortisol, le glucagon ou les hormones thyroïdiennes. La demi-vie est de deux à trois semaines puis la molécule est catabolisée par le système réticulo-endothélial (Farrugia, 2010). C'est une protéine multifonctionnelle, joue un rôle essentiel dans la physiologie et la détoxification, notamment par sa spécificité de ligand et sa capacité à lier un grand nombre de substances endogènes ou exogènes, comme les médicaments (Boisramé-Helms et al., 2014). Il a été rapporté que l'exposition aux pesticides organophosphorés peut diminuer le niveau d'albumine chez les individus et cela augmente les troubles de la fonction hépatique (Li et al., 2010 ; Uzun et al., 2013).

D'autres études, réalisées sur des rats adultes, ont montré une diminution dans les taux d'albumine. Les résultats de cette étude suggèrent que l'exposition à le diazinon, peut influencer le métabolisme de l'albumine (Mansour et al., 2017). Alors l'OPs se lie de manière covalente à l'albumine dans des conditions physiologiques et que les adduits OPs-albumine pourraient donc être utiles en tant que biomarqueurs de l'exposition à l'OPs. Quand le pesticide organophosphoré est de faibles doses il établit une liaison covalente avec Tyr 411 d'albumine (Ding et al., 2008).

Chapitre III Mécanisme d'hépatotoxicité des pesticides organophosphorés

L'albumine est un piègeur de OPs subissant une réaction covalente avec OP. En tant que tel, l'albumine contribue à la détoxification de l'OP (Li et al., 2007).

I.1.3 Le cholestérol

Le cholestérol, un lipide essentiel pour les cellules eucaryotes animaux, joue un rôle important dans de nombreux processus cellulaires, notamment la régulation des propriétés membranaires, la stéroïdogénèse, la synthèse des acides biliaires et la transduction du signal. Comptant pour 30% à 40% du total des lipides cellulaires, le cholestérol est transporté de manière dynamique dans les cellules et distribué de manière inégale dans les structures membranaires cellulaires. Seulement 0,5% à 1% du cholestérol cellulaire total est présent dans la membrane du RE et sa concentration est plus élevée dans l'appareil de Golgi et plus élevée (60% à 80%) dans la membrane plasmique (Chu et al., 2015).

Le foie a une importance capitale dans le métabolisme des lipides de la manière intégrée avec les organes et les tissus du corps. Il est le principal site de production de cholestérol. Il synthétise un certain nombre de lipides, comme les lipoprotéines, le cholestérol ; il dégrade le cholestérol en acides biliaires et produit les triglycérides (Molinier, 2007). Les résultats de la plupart des études (Zidan, 2015 ; Du et al., 2016 ; Kalender et al., 2010) suggèrent que les OPs entraînent généralement une augmentation du taux de cholestérol et de lipides totaux. Cette augmentation sérique peut être attribuée aux effets du pesticide sur la perméabilité des membranes de cellules hépatiques. En outre, l'augmentation du taux de cholestérol total dans le sérum peut être attribuée au blocage des voies biliaires du foie, ce qui a entraîné une réduction ou une inhibition de sécrétion du cholestérol dans le duodénum.

L'augmentation dans le taux de cholestérol peut être un signe de dommages du foie. Cependant, certains pesticides entraînent une diminution du taux de VLDL-cholestérol et de triglycérides. OPs sont connus pour induire divers troubles histopathologies. Notamment hépatique (Gokcimen et al., 2007).

L'infiltration cellulaire inflammatoire, l'hémorragie, la calcification, dégénérescence vacuolaire, la dilatation des sinusoides, la congestion vasculaire et la nécrose, changements compatibles avec les variations des divers paramètres biochimiques qui ont également été observés. De tels dommages au foie peuvent résulter des effets toxiques, du malathion par exemple, qui perturbe les mécanismes de détoxification du foie. En outre, il est possible que le pesticide organophosphoré, affecte négativement le système du cytochrome P450 ou le système mitochondrial système de transport membranaire des hépatocytes. (Kalender et al., 2010).

I.1.4 Les triglycérides

Les triglycérides sont formés d'une molécule de glycérol estérifiée par trois molécules d'acides gras d'origine à la fois exogène et endogène par la synthèse qui est réalisée au niveau du foie et de l'intestin. Les TG sont une source importante d'énergie et constituent généralement une partie importante de L'apport calorique d'un individu (Chevallier, 2009). Comme évoqué plus haut, l'exposition aux OPs causer des dommages aux niveaux des hépatocytes (Gokcimen et al., 2007).

En plus, il provoque une augmentation significative du taux de triglycérides plasmatiques. Plusieurs études (Ahmadi-Naji et al., 2017; Sarhan et al., 2011; Ibrahim et El-Saad et Elgerbed , 2010) ont signalé une augmentation des taux de TG chez les animaux de laboratoire qui traités avec différents pesticides organophosphorés. Cette élévation des triglycérides sériques ou plasmatiques conduit à une inhibition de l'activité de l'enzyme lipase des triglycérides hépatiques et des lipoprotéines plasmatiques (El-Demerdash et Nasr, 2014).

I.1.5 Les lipides

La définition des lipides est très large puisqu'elle représente toutes les molécules non solubles dans l'eau. Ce caractère lipophile provient de leurs chaînes hydrocarbonées. Les groupements fonctionnels, oxygénés, phosphorés ou azotés, intégrés dans certains lipides augmentent leur polarité. De manière schématique, pour une molécule fonctionnalisée, plus le squelette hydrocarboné est grand plus la molécule sera apolaire et donc soluble dans les solvants organiques les plus apolaires (hexane, benzène, etheréthylique, chloroforme...) (Leray2010).

Des études qui ont été faite sur les pesticides ont montré que l'exposition à ces derniers entraîne une augmentation dépendante de la concentration de lipides, ce qui est dû à une augmentation de l'accumulation de triglycérides dans les hépatocytes. Cette accumulation accrue de triglycérides intracellulaires conduit à la stéatose hépatique (Xu et al., 2012 ; He et al., 2015). Il semble que la raison d'augmentation de l'acide gras dérive à la fois de novo-lipogénèse et à une accumulation accrue d'acides gras libres qui provient de sources extracellulaires (Howell et al., 2016).

L'altération du profile (selon Sharbidre) lipidique peut être due à la forte concentration d'acides gras dans les cellules, c'est la peroxydation lipidique qui est un des principaux résultats de la lésion induite par les radicaux libres. La peroxydation des lipides a deux conséquences majeures : les dommages structurels des membranes cellulaires et la production de produits oxydés, dont certains sont chimiquement réactifs et peuvent modifier de façon covalente les macromolécules cellulaires. Ces produits réactifs sont considérés comme les principaux effecteurs de lésions tissulaires de la peroxydation lipidique l'un des effets les plus dommageables des radicaux libres et de leurs produits dans les cellules est la peroxydation des lipides membranaires, dont le MDA est un indicateur. MDA est le produit final de la peroxydation lipidique et un indice de diagnostic sensible du dommage oxydatif dans les cellules (Sharbidre et al., 2011).

I.2. Les enzymes antioxydants

Les antioxydants sont des molécules capables de ralentir ou d'empêcher l'oxydation d'autres molécules par ROS ou d'autres événements chimiques. Les défenses anti-oxydantes sont extrêmement importantes car elles représentent l'élimination directe des pro-oxydants, fournissant ainsi un maximum protection des sites biologiques. Les antioxydants comprennent les systèmes enzymatiques et les systèmes non enzymatiques (Ma et al., 2013).

L'antioxydant peut éliminer les dommages oxydatifs d'une cible organe ou molécule par la première ligne de défense qui réagit contre le stress oxydatif qui consiste les enzymes antioxydants SOD, CAT et GSH-Px, qui convertissent le superoxyde les radicaux en peroxyde d'hydrogène puis en eau et oxygène moléculaire. Une diminution de l'activité de ces enzymes change le statut redox des cellules. Ainsi, il est possible qu'une augmentation dans l'activité de ces enzymes contribue à l'élimination des ROS induites par l'exposition aux pesticides organophosphorés à partir de la cellule (Stara et al., 2012), SOD et CAT sont connus pour jouer un rôle important dans ROS de balayage. SOD catalyse la destruction des superoxydes en H₂O₂, tandis que le CAT réduit les H₂O₂ dans l'eau et l'oxygène pour prévenir le stress oxydatif et pour maintenir l'homéostasie cellulaire. En plus, GST joue rôle essentiel dans le processus de détoxification (Mossa et al., 2015).

Il a été rapportée que l'exposition aux pesticides organophosphorés provoque une augmentation très importante du taux de MDA et une diminution de l'activité de la catalase (CAT) et une réduction de la glutathion GSH et de la Super Oxyde Dismutase SOD, Ont également été notées une diminution des activités de glutathion peroxydase GPX (Selmi et al., 2018 ; Chneikher et al., 2018). Cela indique qu'il y'a un dysfonctionnement des enzymes hépatiques, pourrait être due à une production excessive d'O₂ • qui serait rapidement convertie en H₂O₂ par SOD et à l'eau par CAT et GPx dans

Chapitre III Mécanisme d'hépatotoxicité des pesticides organophosphorés

le foie (Al-Harbi, 2016). Ainsi l'augmentation de la MDA dans le foie après l'exposition au OPs est probablement imputable à la production excessive de ROS, qui pourrait être liée à la fuite d'enzymes hépatocytaires. Les mitochondries sont la principale source de production de ROS (El-Shenawy, 2010). Ces résultats suggèrent que l'OPs affectent le système antioxydant, et induisent des dommages hépatiques tels que la cytotoxicité et la peroxydation lipidique par conséquent l'augmentation de la production d'espèces réactives de l'oxygène dans les cellules, entraîne une propagation du stress oxydatif (Chenikhar et al., 2018).

L'antioxydant peut améliorer, protéger et éliminer les dommages oxydatifs d'une organe ou molécule cible (El-Shenawy et Al-Ghamdi, 2014). Dans des nombreuses études, le traitement concomitant aux rats exposés à l'OPs avec de la vitamine C et de la vitamine E a fortement réduit le taux de MDA et augmenté considérablement les activités SOD, CAT et GST. Ce traitement à établir tous ces paramètres à des niveaux presque normaux (Eken et al., 2017 ; Mossa et al. 2011; Uzunhisarcikli et Kalender 2011). Ainsi que pour le safran et le crocin, ils sont réduits efficacement les niveaux de MDA et de GSH dans le sérum et augmentés de la SOD et du CAT hépatique. Il a été montré que la crocétine et la crocine peuvent agir comme antioxydant *in vivo*, spécialement dans le foie (Asdaq et Inamdar, 2010).

Plusieurs études (Etemad et al., 2014 ; El-Sharaky et al., 2009 ; Uzunhisarcikli et al., 2011) ont signalé que le zinc protégeait les organites membranaires des hépatocytes des perturbations. Les enzymes hépatiques phosphatase alcaline, AST et ALT n'augmentaient pas chez les rats traités avec un supplément de CPF et de zinc, Ainsi que pour le gingembre et le miel (le miel c'est un produit naturel des abeilles, mélange de sucres, protéines, minéraux et vitamines et beaucoup d'autres composés bioactifs. Les constituants antioxydants de miel, y compris les phénoliques, les flavonoïdes, l'acide ascorbique, les protéines certaines enzymes (glucose oxydase, catalase et peroxydase), les caroténoïdes et les produits des réactions de Maillard). Ils améliorent les effets toxiques du chlorpyrifos (CPF) au niveau du foie, y compris AST, ALT, ALP, triglycérides, cholestérol total, VLDL-C.

Chapitre III Mécanisme d'hépatotoxicité des pesticides organophosphorés

Ils sont diminués le taux de cholestérol total de manière significative et les triglycérides et le taux de VLDL-cholestérol ont augmenté de manière significative. Ce sont des agents prometteurs pour la prévention de la toxicité induite par les OPs en renforçant les enzymes antioxydants et les métaboliseurs de phase II et en réduisant l'ampleur de la peroxydation des lipides (Tanvir et al., 2015).

Enfin, Elzoghby a confirmé que l'ajout de vitamine C et les flavonoïdes de thé vert peuvent protéger la toxicité hépatique par l'inhibiteur des dommages oxydatifs et ramener les enzymes hépatiques à la normale. Donc ils peuvent réduire l'hépatotoxicité d'OPs, et ils normalisent également l'altération de la fonction hépatique (Elzoghby et al., 2014).

Donc les antioxydants peuvent protéger les lésions hépatiques par le stress oxydatif, qui est défini, en général, comme la formation excessive d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) et / ou un déséquilibre entre la production de ROS et les systèmes biologiques, capables de détoxifier les organismes hautement réactifs. Intermédiaires (Cemek et al., 2012).

II. Le plan morphologique

Altération histopathologique

Les études histopathologiques ont été largement utilisées comme biomarqueurs pour les études toxicologiques et également pour la toxicité des pesticides. Des tests de la fonction hépatique ont corroboré les lésions histopathologiques observées. De plus, il est reconnu que les insecticides OP entraînent divers changements histopathologiques dans le tissu hépatique (Uzun et Kalender, 2013).

Chapitre III Mécanisme d'hépatotoxicité des pesticides organophosphorés

Des études antérieures, réalisées sur le foie des rats traités avec Diazinone (DZN) ont présenté de nombreuses altérations histopathologiques graves, notamment des lésions structurelles (Al-Attar, 2015).

D'autres études montrent que l'OPs induisait la génération de radicaux libres (ROS) causant des dommages oxydatifs aux macromolécules et à la membrane cellulaire, accompagnés d'altérations histopathologiques.

Une corrélation significative est montée entre l'exposition au OPs (comme l'Ethion et le Methidathion (MD) et le risque accru des changements histopathologiques hépatiques dans le foie d'animaux traités, par induction de stress oxydatif. Ces altérations histopathologiques peuvent être prévenues par l'administration d'antioxydants tels que les vitamines E et C (Bhatti et al., 2010).

Ces résultats impliquaient la capacité d'OPs à induire une hépatotoxicité. Au contraire, addition des produits antioxydants réduit le stress oxydatif grâce à ses propriétés antioxydants, en améliorant ainsi l'intégrité structurelle de la membrane cellulaire et atténuant éventuellement les modifications histopathologiques ainsi que les perturbations biochimiques (Heikal et al., 2012).

II. 1 La nécrose

La nécrose est une mort cellulaire non-programmée, initialisée par des facteurs physicochimiques externes tels que le manque d'oxygène, la chaleur, l'acidification, le choc osmotique, les stress mécaniques et les cycles de congélation/décongélation (Belizario et al. , 2015). Aussi, selon la disponibilité des caspases ou de l'ATP, qui sont tous deux requis pour l'apoptose, il peut y avoir conversion de l'apoptose à la nécrose (Galluzzi et Kroemer, 2008).

Il est clair que les pesticides organophosphorés provoquaient une nécrose, ce qui pourrait provoquer une augmentation du nombre de globules blancs et de cythrombique. Cette possibilité est confirmée par l'étude histopathologique des rats traités au malathion, qui a révélé une hémorragie hépatique,

Chapitre III Mécanisme d'hépatotoxicité des pesticides organophosphorés

chez des sujets nécrosés (kalender et al., 2010 ; Ogutcu et al., 2008).

De plus, Mamun et ses collaborateurs (2015) ont constaté qu'une exposition de rats mâles au OPs avait causé une inflammation du portail, une congestion centrizonale et une nécrose hépatocytaire focale dans le foie des rats.

L'OPs génère des niveaux élevés de ROS. Ces espèces perdent des électrons au profit d'entités cellulaires qui sont riches. Ceci provoque un changement des protéines et des bases d'ADN, favorise la rupture des brins d'ADN et provoque la peroxydation lipidique (LPO) qui perturbe l'intégrité de la membrane cellulaire et induit une dysfonction mitochondriale (Saulsbury et al., 2009).

Ainsi, les ROS bloquent et détruisent les fonctions vitales des composants essentiels de la cellule. Donc, incapables de résister à ces dommages, les hépatocytes meurent par nécrose. Cette nécrose révèle une défaillance des mécanismes de défense et d'adaptation des hépatocytes. De plus, les lysosomes sont des organites contenant de la lipase, de la protéase et de l'oxydase (qui digèrent les glucides complexes). La membrane de ces organites peut également subir une LPO par ROS, et il y a un déversement d'enzyme liposomale dans le cytoplasme hépatocytaire qui provoque des hépatocytes nécrotiques. Dans la nécrose, il y a une augmentation du volume cellulaire causée par la dilatation et le gonflement des organites intracellulaires, en particulier les mitochondries et le réticulum endoplasmique. Ainsi, les hépatocytes hypertrophiés observés dans notre étude peuvent être en cours de nécrose. D'un autre côté, pour lutter contre les lésions hépatiques, les hépatocytes augmentent leur métabolisme pour fournir beaucoup d'énergie afin de réparer les dommages survenus ; ce raisonnement peut expliquer l'hypertrophie observée (Flehi-Slim et al., 2015).

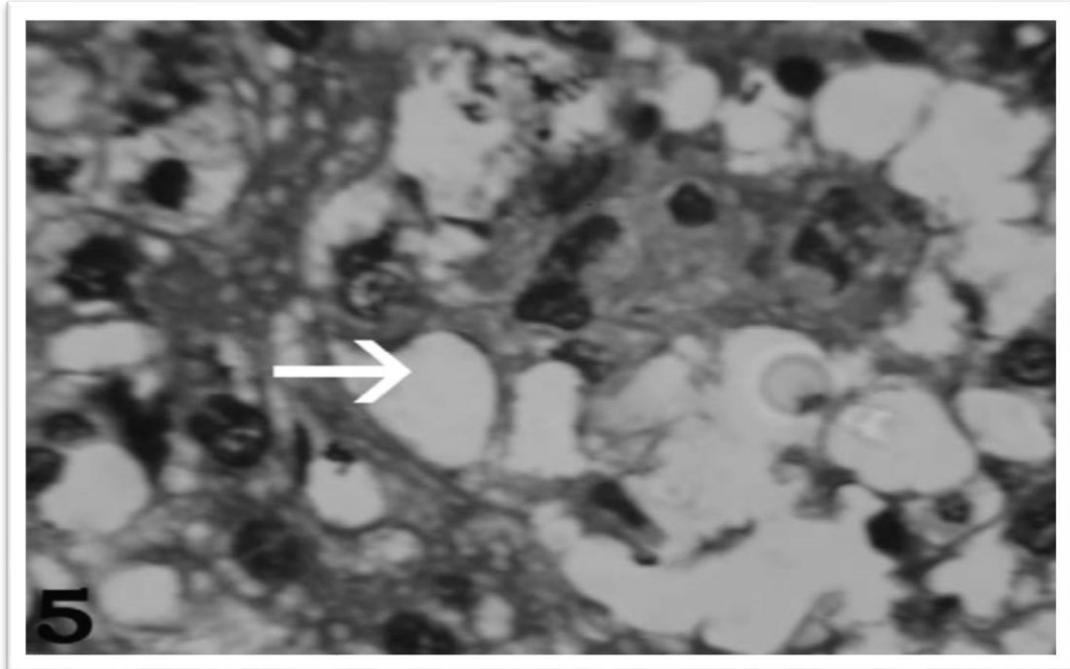


Figure 12 : Photomicrographie d'une coupe de foie de rat traité au chlorpyrifos, présentant une nécrose focale (flèche).(Tripathi et Srivastav, 2010).

II. 2 L'apoptose

L'apoptose constitue le principal type de mort cellulaire programmée. Elle peut se produire chez des cellules saines au cours de l'embryogenèse ou pour le maintien de l'homéostasie tissulaire, chez des cellules malades ou endommagées, ou encore pour éliminer les cellules immunitaires en surnombre après l'élimination d'un pathogène (Negroni et al. , 2015).

L'apoptose est une voie fondamentale et contrôlée de mort cellulaire qui se produit dans des conditions physiologiques et pathologiques. Il a été rapporté que des facteurs de stress environnementaux tels que les pesticides et les substances toxiques peuvent induire l'apoptose. On a également signalé que les OPs induisaient l'apoptose dans des études *in vivo* et *in vitro* (Kankaya et Kaptaner, 2014 ; Mohamed, 2017 ; EI-Ghonaimy, 2015).

Chapitre III Mécanisme d'hépatotoxicité des pesticides organophosphorés

En produisant des radicaux libres et provoquant une augmentation du niveau de peroxydation des lipides dans le système biologique.

Il est nécessaire de maintenir l'équilibre entre la production de ROS et d'antioxydants. Lorsque la génération de ROS dépasse la capacité antioxydante des cellules, un stress oxydatif se produit. Il est évident que le stress oxydatif joue un rôle crucial dans les lésions hépatiques et constitue un autre mécanisme de toxicité des pesticides (Zhang et al., 2017).

La mort cellulaire toxique est induite par deux mécanismes principaux: la nécrose et l'apoptose, qui peuvent être distingués par leurs caractéristiques morphologiques et biochimiques. L'apoptose joue également un rôle important dans la mort cellulaire toxique et la nécrose généralisée survenant dans la zone de lésion (Alp et al., 2016). Fiore et ses collaborateurs (2013) ont démontré que l'apoptose induite par les OPs d'induire un arrêt mitotique monopolaire associé au fuseau, ce qui favorise l'apoptose (Fiore et al., 2013).

II. 3 La congestion hépatique

L'hépatopathie congestive est également appelée foie de noix de muscade et congestion passive chronique du foie, qui est un dysfonctionnement du foie dû à une congestion veineuse, généralement causée par une insuffisance cardiaque congestive (Debora, 2018). L'OPs sont connus pour induire divers troubles histopathologiques. (Gokcimen et al., 2007). Certaines études (Kalender et al., 2010 ; Flehi et al., 2015) suggèrent que les OPs ont signalé une dilatation des sinusoides, congestion vasculaire et nécrose dans le foie de rat. Ces changements sont tout à fait compatibles avec le changement dans divers paramètres biochimiques. Donc, il provoque une toxicité hépatique.

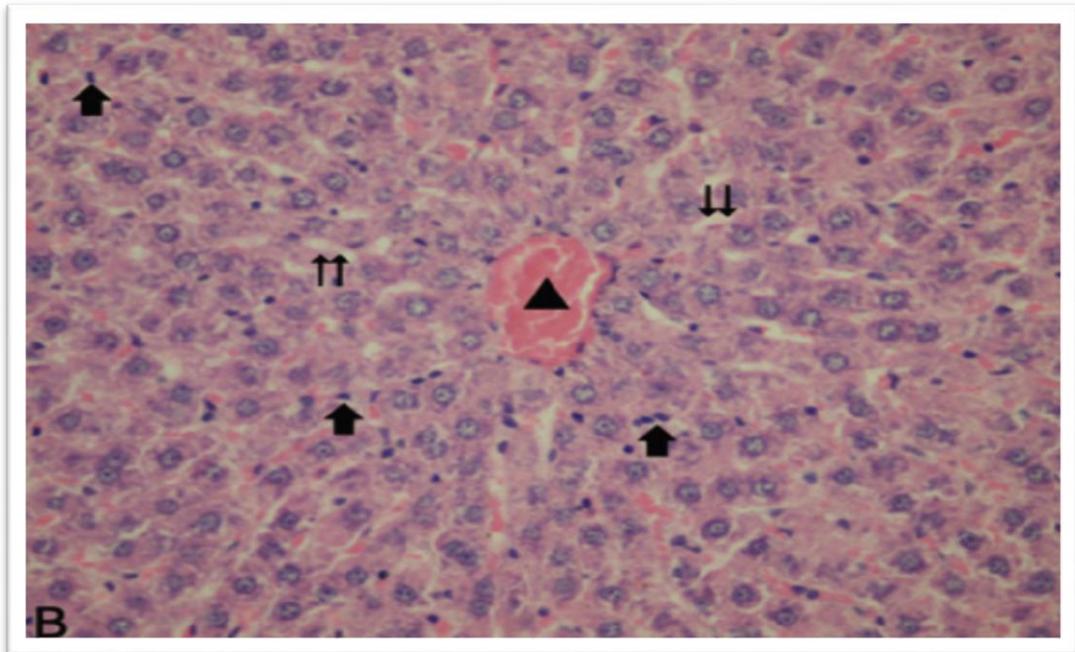


Figure 13 : Photomicrographie d'une coupe de foie de rat traité au chlorpyrifos, présentant une congestion de la veine centrale (deux flèche)
(Uzun et Kalender, 2013).

II. 4 L'œdème

Il n'existe pas de définition standard de l'œdème périphérique. Il est communément identifié par ce que l'on appelle "la piqûre" qui se produit lorsque la pression est exercée manuellement à divers endroits dans les extrémités inférieures. L'aspect physique de l'œdème périphérique est une manifestation de l'augmentation du volume interstitiel. Cependant, le volume interstitiel doit augmenter de manière significative avant que l'œdème ne devienne évident, et une fois que l'œdème est présent, de petites modifications supplémentaires du volume interstitiel peuvent entraîner une augmentation disproportionnée de la gravité de l'œdème (Sica, 2003).

Une étude réalisée sur des rats mâles et femelles a révélé que l'administration d'OPs a provoqué l'apparition d'un œdème ou zone portail (Mossa et al., 2011).

Chapitre III Mécanisme d'hépatotoxicité des pesticides organophosphorés

Une autre étude a montré que les organophosphorés induisent la formation d'un œdème et de certaines zones hémorragiques dans les cellules du foie (Ezzi et al., 2016).

Les pesticides organophosphorés entraînent une augmentation du poids absolu du foie (Elzoghby et al., 2014) et du poids relatif du foie chez des animaux de laboratoire.

Plusieurs études ont rapporté que l'augmentation du poids du foie était liée à l'induction enzymatique du cytochrome-p450. Cette augmentation du poids du foie résultait d'une réaction métabolique induite par les OPs, qui peut être due à un œdème tissulaire (Uzunhisarcikli et Kalender, 2011).

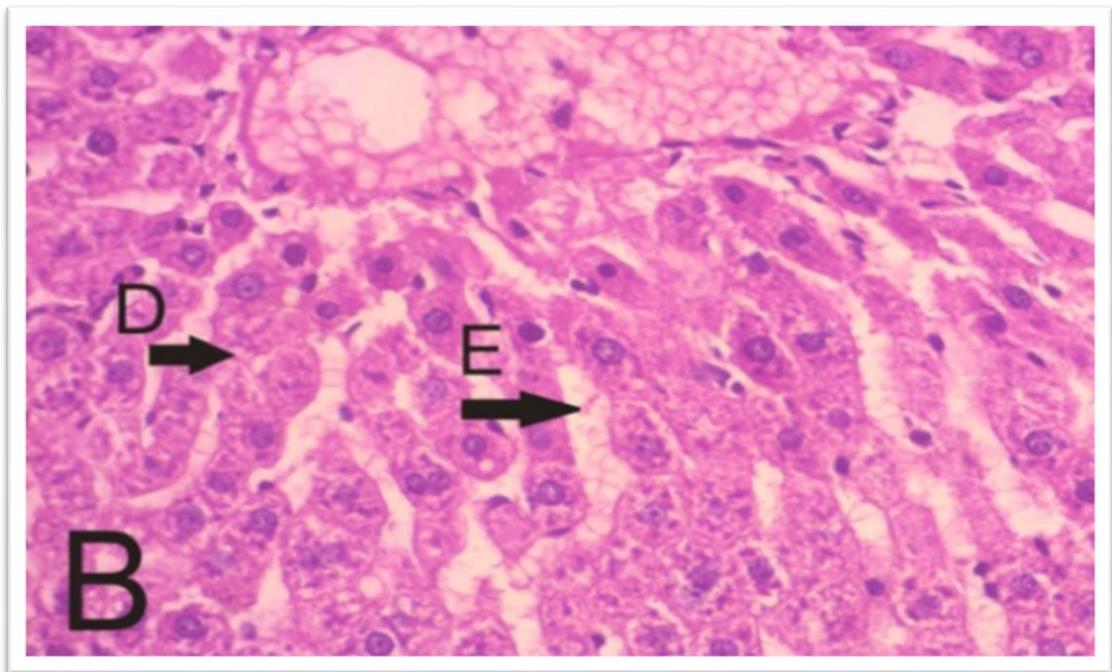


Figure 14 : Photomicrographie d'une coupe de foie de rats traité à l'abamectine, présentant un œdème (E) (Magdy et al., 2016).

II. 5 Les altérations nucléaires

L'administration d'OPs favorise les lésions cellulaires notamment les altérations nucléaires. Les changements constatés étaient principalement vacuolisation hépatocytaire, dégénérescence des hépatocytes et de leurs noyaux, hyperchromatique et noyaux hypertrophiés à un stade précoce du traitement. Cependant, variable l'intensité de ces changements a été constatée en fonction des doses et de la durée du traitement (Tripathi et Srivastav, 2010).

La prolifération des hépatocytes, les noyaux hyperchromatiques ont été détectés uniquement dans les coupes de foie des rats traités avec une dose plus élevée d'OPs (Ezzi et al., 2016).

Satar et ses collaborateurs ont montré que le traitement par le méthamidophos a entraîné des changements (grave) dans les cellules du foie et des organes des rats. Par une augmentation de la teneur en chromatine dans certains noyaux de cellules hépatiques et une densité cytoplasmique; ces cellules sont également devenues un écart en raison de la dégradation des matrices mitochondriales. (Satar et al., 2004).

D'autre étude (Rush et al., 2010) sur l'hyperchromatisme nucléaire est en cours accord avec qui ont démontré que la condensation de la chromatine est un facteur important caractéristique de l'apoptose en culture corticale primaire exposé aux insecticides organophosphorés.

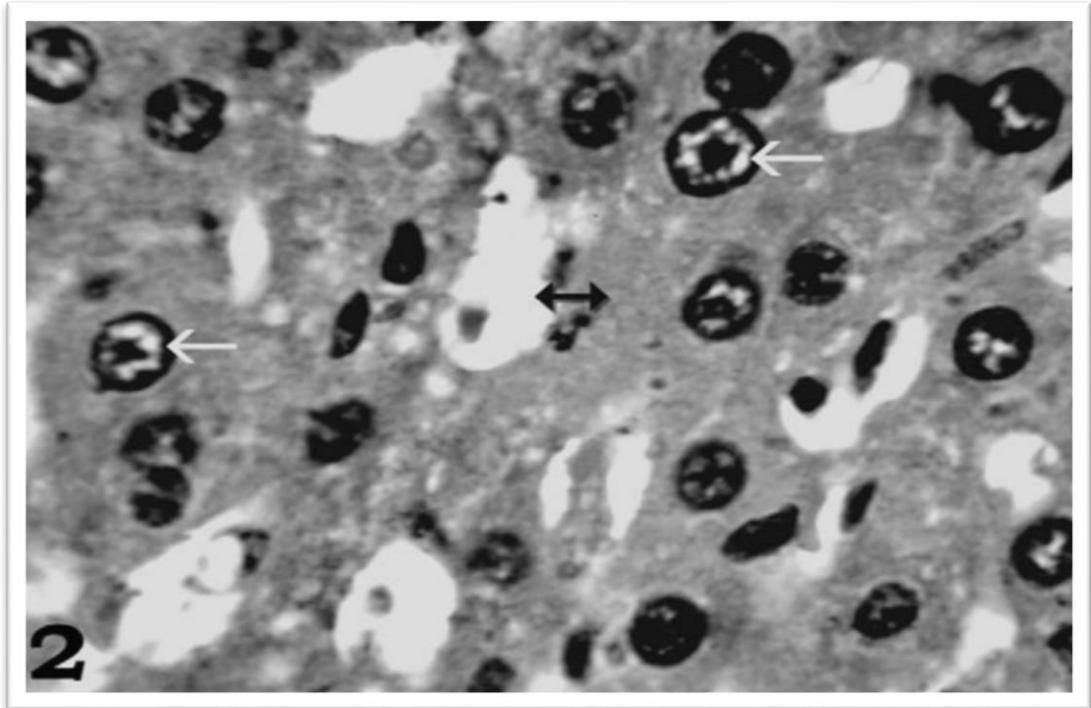


Figure 15 : Photomicrographie d'une coupe de foie de rat traité au chlorpyrifos, présentant une hyperchromatiques (flèches) (Tripathi et Srivastav, 2010).

Le foie est le premier organe ciblé par les xénobiotiques y compris les OPs qui provoquent une hépatotoxicité par des changements du profil des enzymes marqueurs hépatiques comme ALP, AST, ALAT, LDH et des altérations histopathologiques comme la nécrose, la congestion hépatique ,altération nucléaires. Ces lésions causées par les OPs, implique généralement le développement du stress oxydatif.

Les organophosphorés induisent un stress oxydatif dans les systèmes biologiques, qui joue un rôle crucial dans les lésions hépatiques et constitue un autre mécanisme de toxicité des pesticides.

L'hépatotoxicité causées par ces derniers produits par la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) on provoquant une augmentation très importante du taux de MDA et une diminution de l'activité des enzymes antioxydants (CAT, GSH et SOD). Cela indique qu'il y'a un dysfonctionnement des enzymes hépatiques via des dommages oxydatif cellulaires

- Abdel-Rahman, G. H., El-Metwally, A. E., El-Hallawany, H. A., & Ali, A. H. (2017).** Protecting Role of Selenium on the Cytotoxic Effect of Profenofos on Rabbit Fertility. *Alexandria Journal for Veterinary Sciences*, 54(1).
- Acker C.I., Souza A.C. G., Santos M .P . d., Mazzanti .C. M., Nogueira C.W. (2012).** Diphenyl diselenide attenuates hepatic and hematologic toxicity induced by chlorpyrifos acute exposure in rats *Environ Sci Pollut Res* 19:3481–3490 DOI 10.1007/s11356-012-0882-4.
- Ahmadi-Naji, R., Heidarian, E., & Ghatreh-Samani, K. (2017).** Evaluation of the effects of the hydroalcoholic extract of *Terminalia chebula* fruits on diazinon-induced liver toxicity and oxidative stress in rats. *Avicenna journal of phytomedicine*, 7(5), 454.
- Al-Attar, A. M. (2015).** Effect of grapeseed oil on diazinon-induced physiological and histopathological alterations in rats. *Saudi journal of biological sciences*, 22(3), 284-292.
- Al-Harbi, M. S. (2016).** Fipronil induced hepatotoxicity, genotoxicity, oxidative stress and the possible ameliorative effect of Ginseng. *Br. J. Pharm. Res*, 14, 1-14.
- Aligon, D., Bonneau, J., Garcia, J., Gomez, D., & Le Goff, D. (2010).** Estimation des expositions de la population générale aux insecticides: Les organochlorés, les organophosphorés et les pyréthrinoides. *Ecole des Hautes Etudes en santé publique*.
- Al-Otaibi, A. M., Al-Balawi, H. F. A., Ahmad, Z., & Suliman, E. M. (2019).** Toxicity bioassay and sub-lethal effects of diazinon on blood profile and histology of liver, gill and kidney of catfish, *Clarias gariepinus*. *Brazilian Journal of Biology*, 79(2), 326-336.
- Alp, H., Pinar, N., Dokuyucu, R., Sahan, M., Oruc, C., Kaplan, I., ... & Ceyran, A. B. (2016).** Protective effects of intralipid and caffeic acid phenethyl ester (CAPE) on hepatotoxicity and pancreatic injury caused by dichlorvos in rats. *Biochemical genetics*, 54(6), 803-815.

- Andrescu S. (2002).** Biocapteurs à acetylcholinesterase pour la détectio sensible et spécifique des insecticides organophosphorus. Thèse de doctorat de l'université de Perpignan.
- Asdaq, S. M. B., & Inamdar, M. N. (2010).** Potential of Crocus sativus (saffron) and its constituent, crocin, as hypolipidemic and antioxidant in rats. *Applied biochemistry and biotechnology*, 162(2), 358-372.
- Attia, A. A., ElMazoudy, R. H., & El-Shenawy, N. S. (2012).** Antioxidant role of propolis extract against oxidative damage of testicular tissue induced by insecticide chlorpyrifos in rats. *Pesticide biochemistry and physiology*, 103(2), 87-93.
- Aubrun, F., & Duperret, S. (2013).** Hépatologie aiguë en anesthésie, réanimation, urgence. Arnette.P191.
- Baba Ahmed, F.Z ., Merzouk, H., Bouanane, S., Benkalfat, N. B., Merzouk, S. A., Mulengi, J. K., & Narce, M. (2010).** Évaluation de la toxicité aiguë de la 2-hydroxy-méthyl-1 (N-phtaloyltryptophyl) aziridine chez le rat Wistar. In *Annales de Toxicologie Analytique* (Vol. 22, No. 3, pp. 115-121). EDP Sciences.
- Baldi, I., Cordier, S., Coumoul, X., Elbaz, A., Gamet-Payrastre, L., Lebailly, P., & Van Maele-Fabry, G. (2013).** Pesticides: Effets sur la santé, une expertise collective de l'Inserm. Ed. INSERM.
- Beaugeri, L., & Sokol, H. (2014).** Les fondamentaux de la pathologie digestive. CDU-HGE/Editions Elsevier-Masson-Octobre. P4.
- Beaune PH. (2008).** Qu'est-ce que la Pharmacogénétique?.laboratoire INSERM U490.Paris .France.
- Belizário, J., Vieira-Cordeiro, L., & Enns, S. (2015).** Necroptotic cell death signaling and execution pathway: lessons from knockout mice. *Mediators of inflammation*, 2015.
- Bellamri, M. (2016).** Activation métabolique et génotoxicité des Amines Hétérocycliques Aromatiques (AHA) chez l'Homme (Doctoral dissertation, Rennes 1). P16.

- Ben Ouji, 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. P32-33.
- Benboudiaf S. (2011).** Les intoxications aux organo-phosphores. Cours 5ème année pharmacie. Département de Pharmacie Faculte de Medecine de Constantine.
- Bencheikh S (2010).** Les pesticides: définition, classification et données de toxicovigilance. Société Empreintes Edition. 4: 1-16.
- Benhamou, J. P., Erlinger, S., Belghiti, J., Durand, F., & Vilgrain, V. (2000).** Maladies du foie et des voies biliaires. Flammarion médecine-sciences.
- Benziane, A. D. (2014).** Effet d'un régime enrichi en chlorpyrifos chez le rat Wistar: étude de l'activité enzymatique des cholinestérases comme indicateur biologique (Doctoral dissertation). P3.
- Bhatti, G. K., Kiran, R., & Sandhir, R. (2010).** Modulation of ethion-induced hepatotoxicity and oxidative stress by vitamin E supplementation in male Wistar rats. Pesticide biochemistry and physiology, 98(1), 26-32.
- Boisramé-Helms, J., Boivin, A., Delabranche, X., & Meziani, F. (2014).** Albumine humaine comme traitement adjuvant du sepsis et du choc septique: mythe et réalité. Réanimation, 23(2), 148-158.
- Bordjiba, O., & Ketif, A. (2009).** Effet de trois pesticides (Hexaconazole, Bromuconazole et Fluazifop-p-butyl) sur quelques métabolites physio-biochimiques du blé dur: Triticum durum. Desf. European Journal of Scientific Research, 36(2), 260-268.
- Botham, K. M., Weil, A., Rodwell, V. W., Kennelly, P. J., & Bender, D. A. (2017).** Biochimie de harper. De Boeck Supérieur.P123.
- Bouziani M (2007).** L'usage immodéré des pesticides: De graveconséquences sanitaires. Le guide de la médecine et de la santé en Algérie. Santemaghreb.com.P4.
- Brooker, C. (2000).** Le corps humain: Étude, structure et fonction. De Boeck Supérieur.P328.

- Brunner, L. S., Bare, B., Smeltzer, S., & Suddarth, D. S. (2011).** Soins infirmiers en médecine et chirurgie 3: Fonctions digestive, métabolique et endocrinienne; De Boeck Supérieur (Vol 3). P1453.
- Buckley, N. A., Eddleston, M., Li, Y., Bevan, M., & Robertson, J. (2011).** Oximes for acute organophosphate pesticide poisoning. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (2).
- 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 régional de santé d'Île-de-France (IAU/ORS).58-62.
- Casarett, L. J., & Doull, J. (2010).** Casarett & Doull's essentials of toxicology. McGraw-Hill Medical.
- Castaing D, L.-A. Veilhan (2008).** Anatomie du foie et des voies biliaires. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Hépatologie, 7-001-A-10. 5 .
- Cemek, M., Yılmaz, F., Büyükkuroğlu, M. E., Büyükben, A., Aymelek, F., & Ayaz, A. (2012).** Serum and liver tissue bio-element levels, and antioxidant enzyme activities in carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity: protective effects of royal jelly. *Journal of medicinal food*, 15(8), 747-752.
- Ceni, E., Mello, T., & Galli, A. (2014).** Pathogenesis of alcoholic liver disease: role of oxidative metabolism. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 20(47), 17756.
- Chen, L., Lan, Z., Lin, Q., Mi, X., He, Y., Wei, L., ... & Deng, X. (2013).** Polydatin ameliorates renal injury by attenuating oxidative stress-related inflammatory responses in fructose-induced urate nephropathic mice. *Food and Chemical Toxicology*, 52, 28-35.
- Chenikhar, H., Djabri, B., Salmi, A., Taib, C., & Rouabhi, R.(2018).** Hepatotoxicity Induced by Chlorpyrifos in 'Wistar' Rats. Vol. 13.P23.
- Cherin P, Voronska E, Fraoucen N, De Jaeger C (2012) -** Toxicité aigüe des pesticides chez L'homme. *Médecine et Longévité*, 4(2): 68-74.

- Chevalier L. (2009).** Les lipides. Nutrition principes et conseils 3eme édition. De Boeck Supérieur.P :99.
- Chikhi A et Bensegui A. (2002).** biochimie.Ed.UMC.constantine. P:116.
- Chu, B. B., Liao, Y. C., Qi, W., Xie, C., Du, X., Wang, J., ... & Song, B. L. (2015).** Cholesterol transport through lysosome-peroxisome membrane contacts. *Cell*, 161(2), 291- 306.
- Cogger, V.C., McNerney, G.P., Nyunt, T., DeLeve, L.D., McCourt, P., Smedsrød, B., Le Couteur, D.G., and Huser, T.R. (2010).** Three-dimensional structured illumination microscopy of liver sinusoidal endothelial cell fenestrations. *J. Struct. Biol.* 171, 382–388.
- Costa, L.G. (2006).** Current issues in organophosphate toxicology. *Clinica Chimica Acta*, 366 (1-2) : 1-13.
- CPP, (2002).** Risques sanitaires liés à l'utilisation des produits phytosanitaires.Comité de la Prévention et de la Protection. P47.
- Crisp,I,N.(2003).**Hepatic t cells and liver tolerance.*Nat Rev Immuno*.p76,123.
- Dadoune J ,siffroi J ,hadjik P .(2000) .**Histologie 2 éme édition. flammariion(Ed).Paris, 330.
- Dahoun Tchoulak Y, Moussaoui K M (2003).** Utilisation des pesticides en Algérie : enquêtes et analyse. Organisation de la recherche biomédicale et en santé en Algérie. Activités de l'agence nationale pour le développement de la recherche en santé (ANDRS). P169.
- Debora, S. J.(2018).** When Heart Kills Liver: Nutmeg Liver: Case Report.*Red*, 7(3).
- Deleve, L. D., X. Wang, L. Hu, M. K. McCuskey and R. S. McCuskey (2004).** "Rat liver sinusoidal endothelial cell phenotype is maintained by paracrine and autocrine regulation." *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 287(4): G757-763.
- Deugnier,Y.(2005).** Anatomphysiologie du foie.Univ-RennesI-Doy copié médecine.Sémiologie du foie et des voies bili aires.

- Ding, S. J., Carr, J., Carlson, J. E., Tong, L., Xue, W., Li, Y., ... & Thompson, C. M. (2008).** The organophosphorus agent FP-biotin labels five tyrosines and two serines in human albumin. *Chemical research in toxicology*, 21(9), 1787-1794.
- Dos Santos Bragança, A., & Tran, N. T. (2017).** ÉLÉVATION DES TESTS HÉPATIQUES. Service de médecine de premier recours – DMCPRU – HUG- 2017.
- Drake, R. L., Duparc, F., Duparc, J., Mitchell, A. H. G., Vogl, A. W., & Scott, J. (2015).** *Gray's Anatomie pour les étudiants*. Elsevier Health Sciences.
- Du, Z., Zhang, Y., Wang, G., Peng, J., Wang, Z., & Gao, S. (2016).** TPhP exposure disturbs carbohydrate metabolism, lipid metabolism, and the DNA damage repair system in zebrafish liver. *Scientific reports*, 6, 21827.
- Dufour, D. R., Lott, J. A., Nolte, F. S., Gretch, D. R., Koff, R. S., & Seeff, L. B. (2000).** Diagnosis and monitoring of hepatic injury. I. Performance characteristics of laboratory tests. *Clinical chemistry*, 46(12), 2027-2049.
- Durand, G., & Beaudeau, J. L. (2011).** *Biochimie médicale: Marqueurs actuels et perspectives*. Lavoisier. P297.
- EI-Ghonaimy, N. M. (2015).** Role of ginger (*zingiber officinale*) against metalaxyl induced hepatotoxicity in male albino rats: a histological and immunohistochemical study. *Journal of Histology & Histopathology*, 2(1), 9.
- EKEN, A., ENDİRLİK, B. Ü., & Bakir, E. (2017).** Effect of *Laurocerasus officinalis* Roem.(Cherry Laurel) Fruit on Dimethoate Induced Hepatotoxicity in Rats. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 23(5), 779-787.
- El-Demerdash, F. M., & Nasr, H. M. (2014).** 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(1), 89-93.
- El-Saad, A. A., & Elgerbed, M. S. (2010).** Dimethoate induced hepatotoxicity in rats and the protective roles of vitamin E and N-acetylcysteine. *Egypt J. Exp. Biol*, 6(2), 219-230.

- El-Sharaky, A. S., Newairy, A. A., Kamel, M. A., & Eweda, S. M. (2009).** Protective effect of ginger extract against bromobenzene-induced hepatotoxicity in male rats. *Food and Chemical Toxicology*, 47(7), 1584-1590.
- El-Shenawy N. S, and Al-Ghamdi O. A; (2014).** Phenthoate induced-oxidative stress in fresh isolated mice hepatocytes: Alleviation by ascorbic acid. *Toxicology and Environmental Health Sciences*. 6,67–80.
- El-Shenawy, N. S., El-Salmy, F., Al-Eisa, R. A., & El-Ahmary, B. (2010).** Amelioratory effect of vitamin E on organophosphorus insecticide diazinon-induced oxidative stress in mice liver. *Pesticide biochemistry and physiology*, 96(2), 101-107.
- Elzoghby, R. R., Ahlam, F. H., Abdel-Fatah, A., & Farouk, M. (2014).** Protective role of vitamin C and green tea extract on malathion-induced hepatotoxicity and nephrotoxicity in rats. *American Journal of Pharmacology and Toxicology*, 9(3), 177.
- Etemad, L., Moshiri, M., & Moallem, S. A. (2014).** Chronic toxicity of organophosphorus compounds. In *Basic and Clinical Toxicology of Organophosphorus Compounds* (pp. 79-118). Springer, London.
- Ezzi, L., Salah, I. B., Haouas, Z., Sakly, A., Grissa, I., Chakroun, S., ... & Cheikh, H. B. (2016).** Histopathological and genotoxic effects of chlorpyrifos in rats. *Environmental Science and Pollution Research*, 23(5), 4859-4867.
- Farrugia, A. (2010).** Albumin usage in clinical medicine: tradition or therapeutic. *Transfusion medicine reviews*, 24(1), 53-63.
- Favelier, S., Germain, T., Genson, P. Y., Cercueil, J. P., Denys, A., Krausé, D., & Guiu, B. (2015).** Vascularisation artérielle hépatique pratique en radiologie interventionnelle. *Journal de Radiologie diagnostique et interventionnelle*, 96(2), 108-118.
- Fiore M, Mattiuzzo M, Mancuso G, Totta P, Degrassi F (2013).** The pesticide dichlorvos disrupts mitotic division by delocalizing the kinesin Kif2a from centrosomes. *Environ Mol Mutagen* 54:250–260.

- Flehi-Slim, I., Chargui, I., Boughattas, S., El Mabrouk, A., Belaïd-Nouira, Y., Neffati, F., ... & Cheikh, H. B. (2015).** Malathion-induced hepatotoxicity in male Wistar rats: biochemical and histopathological studies. *Environmental Science and Pollution Research*, 22(22), 17828-17838.
- Flehi-Slim, I., Chargui, I., Boughattas, S., El Mabrouk, A., Belaïd-Nouira, Y., Neffati, F., ... & Cheikh, H. B. (2015).** Malathion-induced hepatotoxicity in male Wistar rats: biochemical and histopathological studies. *Environmental Science and Pollution Research*, 22(22), 17828-17838.
- Galluzzi, L., & Kroemer, G. (2008).** Necroptosis: a specialized pathway of programmed necrosis. *Cell*, 135(7), 1161-1163.
- Gérin, M., Gosselin, P., Cordier, S., Viau, C., Quénel, P., & Dewailly, É. (2003).** Environnement et santé publique-Fondements et pratiques. Édisem/Tec & Doc.
- Germain G, Favelier S , Cercueil JP (2013).** La segmentation hépatique. *Journal de radiologie diagnostique* : 134-138.
- Gillson, G., & Marsden, T. (2006).** L'hormonothérapie efficace et sécuritaire: Rétablir l'équilibre hormonal en. *Rocky Mountain Analytical*.P162.
- Gokcimen, A., Gulle, K., Demirin, H., Bayram, D., Kocak, A., & Altuntas, I. (2007).** Effects of diazinon at different doses on rat liver and pancreas tissues. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 87(2), 103-108.
- Goullé, J. P., Droy, J. M., & Leroy, J. P. (2000).** Réponses analytiques aux syndromes cholinergiques et anticholinergiques. In *Annales de toxicologie analytique* (Vol. 12, No. 4, pp. 282-295). EDP Sciences.
- Gueguen Y, Mouzat K, Ferrari L, Tissandie E, Lobaccaro JM, Batt AM, Paquet F, Voisin P, Aigueperse J, Gourmelon P , Souidi M .(2006) .**Cytochromes P450: xenobiotic metabolism, regulation and clinical importance. *Ann Biol Clin (Paris)* 64:535-548.
- He, W., Guo, W., Qian, Y., Zhang, S., Ren, D., & Liu, S. (2015).** Synergistic hepatotoxicity by cadmium and chlorpyrifos: Disordered hepatic lipid homeostasis. *Molecular medicine reports*, 12(1), 303-308.

- Heikal, T. M., El-Sherbiny, M. A. H. M. O. U. D., Hassan, S. A., Arafa, A., & Ghanem, H. Z. (2012).** Antioxidant effect of selenium on hepatotoxicity induced by chlorpyrifos in male rats. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci*, 4(4), 603-609.
- Henri, R; André, D; (2002).** Anatomie humaine: descriptive, topographique et fonctionnelle. Tête et cou (Vol. 1). Elsevier Masson.
- Howell III, G. E., Mulligan, C., Young, D., & Kondakala, S. (2016).** Exposure to chlorpyrifos increases neutral lipid accumulation with accompanying increased de novo lipogenesis and decreased triglyceride secretion in McArdle-RH7777 hepatoma cells. *Toxicology in Vitro*, 32, 181-189.
- Huang, X. J., Choi, Y. K., Im, H. S., Yarimaga, O., Yoon, E., & Kim, H. S. (2006).** Aspartate aminotransferase (AST/GOT) and alanine aminotransferase (ALT/GPT) detection techniques. *Sensors*, 6(7), 756-782.
- Human Anatomy ATLAS visible body version 3.0.1 argosy publishing INC 2007-2013.**
- Jalady A.-M., Dorandeu F. (2013).** Interest of the cholinesterase assay during organophosphate poisonings *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* 32 : 856–862 .
- Jean-baptiste braquenier. (2009).** Etude de la toxicité développementale d'insecticides organophosphorés : Analyse comportementale de la souris CD1 –thèse présente pour l'obtention de grade de doctorat).
- Jocelyn C. (2011).** Gènes, environnement et cancérogènes. UDS/ Faculté de Médecine/EA443.
- 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(2), 633-638 .
- KANKAYA, E., & KAPTANER, B. (2014).** Increased Apoptosis in the Liver of *Chalcalburnus tarichi* Exposed to Sublethal Concentrations of Methyl Parathion. *Journal of Applied Biological Sciences*, 8(1), 45-48.

- Karami-Mohajeri, S., Ahmadipour, A., Rahimi, H. R., & Abdollahi, M. (2017).** Adverse effects of organophosphorus pesticides on the liver: a brief summary of four decades of research. *Arhiv za higijenu rada i toksikologiju*, 68(4), 261-275.
- Kintz, P. (1998).** Toxicologie et pharmacologie médicolégales. Elsevier Masson. P44.
- Klotz, F; Nicolas, X; Debonne, J.M; Garcia, JF; Andreu, JM. (2000).** Kystes hydatiques du foie. 7(23), 16. Paris.
- Koniaris, L. G., I. H. McKillop, S. I. Schwartz and T. A. Zimmers (2003).** "Live regeneration." *J Am Coll Surg* 197(4): 634-659.
- Lacombe, M. (2006).** Abrégé d'anatomie et de physiologie humaine. De Boeck. P142.
- Le Bivic, A. (2017).** Élaboration de fiches pratiques à destination des pêcheurs sur les principaux dangers sanitaires inhérents à la consommation des produits de leur pêche (Doctoral dissertation). P75.
- leray, C. (2010).** Les lipides dans le monde vivant : Introduction à la lipidomique (Paris: Tec & Doc Lavoisier).
- Li, B., Nachon, F., Froment, M. T., Verdier, L., Debouzy, J. C., Brasme, B., ... & Masson, P. (2007).** Binding and hydrolysis of soman by human serum albumin. *Chemical research in toxicology*, 21(2), 421-431.
- Li, B., Ricordel, I., Schopfer, L. M., Baud, F., Mégarbane, B., Nachon, F., ... & Lockridge, O. (2010).** Detection of adduct on tyrosine 411 of albumin in humans poisoned by dichlorvos. *Toxicological sciences*, 116(1), 23-31.
- López-Blanco, C., Gómez-Álvarez, S., Rey-Garrote, M., Cancho-Grande, B., & Simal-Gándara, J. (2005).** Determination of carbamates and organophosphorus pesticides by SDME–GC in natural water. *Analytical and bioanalytical chemistry*, 383(4), 557-561.
- Lu, C., Barr, D. B., Pearson, M. A., & Waller, L. A. (2008).** Dietary intake and its contribution to longitudinal organophosphorus pesticide exposure in urban/suburban children. *Environmental health perspectives*, 116(4), 537-542.
- Lukas, H. (2007).** La santé du foie. (Québecor, Ed). De Boeck.

- Lüllmann-Rauch, R. (2008).** Histologie. De Boeck Supérieur. P408.
- Ma, P., Wu, Y., Zeng, Q., Gan, Y., Chen, J., Ye, X., & Yang, X. (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.
- Magdy, B. W., Mohamed, F. E., Amin, A. S., & Rana, S. S. (2016).** Ameliorative effect of antioxidants (vitamins C and E) against abamectin toxicity in liver, kidney and testis of male albino rats. *The Journal of Basic & Applied Zoology*, 77, 69-82.
- Mamun, M. A. A., Rahman, A., Belal, S. H., Islam, M. A., Sarker, M. E. H., Arman, M. S. I., ... & Hoque, K. M. F. (2015).** Histological Study of the Effect of Malathion on Liver and Kidney Tissues of Mice Model. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 6(3), 1043.
- Mansour, S. A. K., Abbassy, M. A. L., & Shaldam, H. A. (2017).** Hepato-renal toxicity induced by chlorpyrifos, diazinon and their mixtures to male rats with special concern to the effect of zinc supplementation. *J Toxicol Pharmacol*, 1, 015.
- Martin, C., Vallet, B., & Riou, B. (2017).** *Physiologie humaine appliquée (2e édition)*. Arnette-John Libbey Eurotext. P520.
- MDRGF. (2004).** Dossier Pesticides du Mouvement pour le droit et le respect des générations futures.
- Mehri, N., Felehgari, H., Harchegani, A., Behrooj, H., Kheiripour, N., Ghasemibasir, H., ... & Ranjbar, A. (2016).** Hepatoprotective effect of the root extract of green tea against malathion-induced oxidative stress in rats. *Journal of herbmed pharmacology*, 5.
- Mellal, A. (2010).** application pratique de l'anatomie humaine. publibook. p.174-181.
- Mohamed, I. K. (2017).** Ameliorative effect of an aqueous mixture of cinnamon and ginger tea against hepatotoxicity induced in rats by the insecticide diazinon: a histopathological and ultrastructural study. *Int J Pure App Biosci*, 5(2), 56-71.

- Molinier A. (2007).** Pathologie médicale et pratique infirmière : Hépatologie, gastroentérologie, nutrition, endocrinologie, urologie- néphrologie, gynécologie, obstétrique pédiatrie néonatale, pédiatrie du nourrisso et du jeune enfant pédopsychiatrie ; wolters kluwer France,P :28.
- Moreau, P. (2001).** Etude exploratoire sur l'évaluation de l'impact de l'utilisation des organophosphores sur la sante de la population limitrophe aux vergers: Vergers de la Monteregie (French text, Quebec). P33.
- Moreau, P. (2001).** Etude exploratoire sur l'évaluation de l'impact de l'utilisation des organophosphores sur la sante de la population limitrophe aux vergers: Vergers de la Monteregie (French text, Quebec).
- Moreira E.g., Yu X., Robinson J.f., Griffith W., Hong S.w., Et al (2010).** Toxicogenomic profiling in maternal and fetal rodent brains following gestational exposure to chlorpyrifos. *Toxicol Appl Pharmacol*, 245 : 310-325.
- Mossa A.H ., Heikal T.M., Belaiba M., Raelison E.G., Ferhout H., Bouajila J. (2015).**Antioxidant activity and hepatoprotective potential of Cedrelopsis grevei on cypermethrin induced oxidative stress and liver damage in male mice*BMC Complementary and Alternative Medicine* 15:251 DOI 10.1186/s12906-015-0740-2.
- Mossa, A. T. H., Heikal, T. M., Belaiba, M., Raelison, E. G., Ferhout, H., & Bouajila, J. (2015).** Antioxidant activity and hepatoprotective potential of Cedrelopsis grevei on cypermethrin induced oxidative stress and liver damage in male mice. *BMC complementary and alternative medicine*, 15(1), 251.
- Mossa, A. T. H., Refaie, A. A., & Ramadan, A. (2011).** Effect of Exposure to Mixture of Four Organophosphate Insecticides. *Research Journal of Environmental Toxicology*, 5(6), 323-335.
- MOUAD, A. (2013).** Actualités chirurgicales dans la transplantation hépatique chez l'enfant (Doctoral dissertation). P5.
- Nataf S. 2016).** **Histologie. Le foie et les voies biliares.**

- Ncibi, S., Ben Othman, M., Akacha, A., Krifi, M.N. and Zourgui, L. (2008).** Opuntia ficus indica extract protects against Chlorpyrifos-induced damage on mice liver, Food and Chemical Toxicology, 46 (2) : 797–802.
- Negroni, A., Cucchiara, S., & Stronati, L. (2015).** Apoptosis, necrosis, and necroptosis in the gut and intestinal homeostasis. Mediators of inflammation, 2015.
- Nurulain S.M., Szegi P., Tekes K., Naqvi Nh.S.(2013).**Antioxidants In Organophosphorus Compounds Poisoning Arh Hig Rada Toksikol;64:169-177.
- Ogutcu, A., Suludere, Z., & Kalender, Y. (2008).** Dichlorvos-induced hepatotoxicity in rats and the protective effects of vitamins C and E. Environmental Toxicology and Pharmacology, 26(3), 355-361.
- Ola-Davies, O. E., Azeez, O. I., Oyagbemi, A. A., & Abatan, M. O. (2018).** Acute coumaphos organophosphate exposure in the domestic dogs: Its implication on haematology and liver functions. International journal of veterinary science and medicine, 6(1), 103-112.
- Ping M, Yang W, Qiang, Yaping, Jiaoe, Xin, Xu Y (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.
- Pisani, C. (2017).** Etude toxicogénomique de nanovecteurs de silice mésoporeuse: relation entre décoration et toxicité (Doctoral dissertation, Montpellier).
- Raina, R., Baba, N. A., Verma, P. K., Sultana, M., & Singh, M. (2015).** Hepatotoxicity induced by subchronic exposure of fluoride and chlorpyrifos in Wistar rats: Mitigating effect of ascorbic acid. Biological trace element research, 166(2), 157-162.
- Roberts, R. J. (2002).** Head lice. New England Journal of Medicine, 346(21), 1645-1650.
- Roche,B. (2016).** Les Dosages sanguins liés aux maladies hépatiques. Centre Hépatobiliaire - Hôpital Universitaire Paul Brousse p 12-14.

- Rush, T., Liu, X. Q., Hjelmhaug, J., & Lobner, D. (2010).** Mechanisms of chlorpyrifos and diazinon induced neurotoxicity in cortical culture. *Neuroscience*, 166(3), 899-906.
- Samuel O et Michaud L. (2000):** « Utilisation de pesticides en milieu urbain: risques à la santé et alternatives, Bulletin d'information toxicologique », Institut national de la santé publique du Québec, vol.6, no.2, P.5-11.
- Samuel O. (2001) :** Réflexions sur l'utilisation des pesticides en milieu urbain. Mémoire présenté au Groupe de réflexion sur les pesticides en milieu urbain. Institut national de santé publique du Québec.
- Sarhan, O. M. M., & Al-Sahhaf, Z. Y. (2011).** Histological and biochemical effects of diazinon on liver and kidney of rabbits. *Life Sci. J*, 8(4), 1183-9.
- Satar, S., Satar, D., Tap, O., Koseoglu, Z., Kaya, M. (2004).** Ultrastructural changes in rat liver treated with pralidoxime following acute organophosphate poisoning, *Mt. Sinai J. Med.* 71 .405–410.
- Saulsbury, M. D., Heyliger, S. O., Wang, K., & Johnson, D. J. (2009).** Chlorpyrifos induces oxidative stress in oligodendrocyte progenitor cells. *Toxicology*, 259(1-2), 1-9.
- SCHÄFFLER, A., & Nicole, M. E. N. C. H. E. (2004).** Anatomie, Physiologie, Biologie: abrégé d'enseignement pour les professions de santé. Christophe PRUDHOMME. Paris: Maloine, 454. P347.
- Seidle, T., Robinson, S., Holmes, T., Creton, S., Prieto, P., Scheel, J., & Chlebus, M. (2010).** Cross-sector review of drivers and available 3Rs approaches for acute systemic toxicity testing. *Toxicological Sciences*, 116(2), 382-396.
- Selmi, S., Rtibi, K., Grami, D., Sebai, H., & Marzouki, L. (2018).** Malathion, an organophosphate insecticide, provokes metabolic, histopathologic and molecular disorders in liver and kidney in prepubertal male mice. *Toxicology reports*, 5, 189-195.
- Senoo, H. (2004).** Structure and function of hepatic stellate cells. *Medical Electron Microscopy*, 37(1), 3-15. P 16.

- Shalaby, N. M. M., & Hussieny, A. R. (2017):** Dimethoate hepatotoxicity in mice exposed to chronic intoxication .Egypt J. Forensic Sci. Appli. Toxicol.Vol 17.
- Sharbidre, A. A., Metkari, V., & Patode, P. (2011).** Effect of diazinon on acetylcholinesterase activity and lipid peroxidation of *Poecilia reticulata*. Research Journal of Environmental Toxicology, 5(2), 152-161.
- Sica, D. A. (2003).** Calcium channel blocker-related peripheral edema: can it be resolved?. The Journal of Clinical Hypertension, 5(4), 291-295.
- Singh V., Panwar R. (2014).** In vivo antioxidative and neuroprotective effect of 4-Allyl-2-methoxyphenol against chlorpyrifos-induced neurotoxicity in rat brainMol Cell Biochem 388:61–74.
- Slama, R. (2017).** Le mal du dehors: l'influence de l'environnement sur la santé. Editions Quae.P157.
- Smida A., Ncibib S., Taleba J., ABen Saada S., Ncibd, L Zourguia. (2017).** Immunoprotective activity and antioxidant properties of cactus (*Opuntia ficus indica*) extract against chlorpyrifos toxicity in rats Biomedicine & Pharmacotherapy; 88. 844–851.
- Stara, A., Machova, J., & Velisek, J. (2012).** Effect of chronic exposure to simazine on oxidative stress and antioxidant response in common carp (*Cyprinus carpio* L.). Environmental toxicology and pharmacology, 33(2), 334-343.
- STOCKHAM ET SCOTT S.L., SCOTT M.A. (2008).** Enzymes. In: Fundamentals of Veterinary Clinical Pathology. 2nd Edition. Ames: Blackwell Publishing, pp. 639-674.
- Taleb-Senouci, D., Ghomari, H., Krouf, D., Bouderbala, S., Prost, J., Lacaille-Dubois, M. A., & Bouchenak, M. (2009).** Antioxidant effect of *Ajuga iva* aqueous extract in streptozotocin-induced diabetic rats. Phytomedicine, 16(6-7), 623-631.

- Tanvir, E. M., Afroz, R., Chowdhury, M. A. Z., Khalil, M. I., Hossain, M. S., Rahman, M. A., ... Gan, S. H. (2015).** Honey has a protective effect against chlorpyrifos-induced toxicity on lipid peroxidation, diagnostic markers and hepatic histoarchitecture. *European Journal of Integrative Medicine*, 7(5), 525–533.doi:10.1016/j.eujim.2015.04.004.
- 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.
- Therrien R. (2009).** Unité hospitalière de recherche et d'enseignement VIH/Sida ; Tibotec. Centre hospitalier de l'université de Montréal.
- Thiam A. ; guangue K. et ThiamM., (2007) :** guide des communautés pour la protection de l'environnement et de la santé. Une publication des pesticides actions network (PAN) Africa, « pesticide are posion », Jeff Conant, International Indian Treaty Council (USA) ; séri éducation environ : N°2, décembre 2007.
- Thomson, A. B. R. (Ed.). (2000).** First principles of gastroenterology: the basis of disease and an approach to management. Canadian Association of Gastroenterology= Association canadienne de gastroentérologie.
- Tortora et derrickson. (2007).** Principe d'anatomie et de physiologie. 4èm Ed.de boeck. P : 993- 996.
- Tripathi, S., & Srivastav, A. K. (2010).** Liver profile of rats after long-term ingestion of different doses of chlorpyrifos. *Pesticide biochemistry and physiology*, 97(1), 60-65.
- Uchendu C., Ambali S.F ., Ayo J.O.(2012).**The organophosphate, chlorpyrifos, oxidative stress and the role of some antioxidants: A review *African Journal of Agricultural Research* Vol. 7(18), pp. 2720-2728.
- Uzun, F. G., & Kalender, Y. (2013).** Chlorpyrifos induced hepatotoxic and hematologic changes in rats: the role of quercetin and catechin. *Food and chemical toxicology*, 55, 549-556.

- 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(7), 2112-2118.
- Véronique L. (2010).** Stratégie de vectorisation d'acides nucléique et de drogues anticancéreuse dans les cellules hépatiques en culture. Thèse Université de Renne 1.S.
- Versier, G. (2003).** Anatomie du foie et du pancréas. Cours IFSI. P75.
- Wandhammer, M. (2012).** Etude structurale de l'inhibition des cholinestérases par les neurotoxiques organophosphorés: stratégie de réactivation (Doctoral dissertation, Université de Strasbourg). P13.
- Wilson M.B, El_sayed Mohamed F. , Seleem Amin A., Sarhan Rana S . (2016).** Ameliorative effect of antioxidants (vitamins C and E) against abamectin toxicity in liver, kidney and testis of male albino rats *The Journal of Basic & Applied Zoology* 77, 69–82 .
- Worek, F., Koller, M., Thiermann, H., & Szinicz, L. (2005).** Diagnostic aspects of organophosphate poisoning. *Toxicology*, 214(3), 182-189.
- Xu, M. Y., Wang, P., Sun, Y. J., Yang, L., & Wu, Y. J. (2017).** Joint toxicity of chlorpyrifos and cadmium on the oxidative stress and mitochondrial damage in neuronal cells. *Food and Chemical Toxicology*, 103, 246-252.
- Xu, W., Liu, W., Shao, X., Jiang, G., & Li, X. (2012).** Effect of trichlorfon on hepatic lipid accumulation in crucian carp *Carassius auratus gibelio*. *Journal of aquatic animal health*, 24(3), 185-194.
- Zhang, J., Song, W., Sun, Y., & Shan, A. (2017).** Effects of phoxim-induced hepatotoxicity on SD rats and the protection of vitamin E. *Environmental Science and Pollution Research*, 24(32), 24916-24927.
- Zhu, W. J., Zhang, Z. W., Wang, X. S., Xu, S. W., Li, M., & Li, S. (2014).** Effects of avermectin on microsomal cytochrome P450 enzymes in the liver and kidneys of pigeons. *Environmental toxicology and pharmacology*, 38(2), 562-569.

Zidan, N. E. H. A. (2015). Hepato-and nephrotoxicity in male albino rats exposed to Malathion and spinosad in stored wheat grains. *Acta Biologica Hungarica*, 66(2), 133-148.

Les pesticides organophosphorés sont des pesticides organiques, principalement utilisés comme insecticides, Ce sont des produits chimiques utilisés en agriculture pour éliminer les insectes. Ce sont des esters de l'acide phosphorique. L'utilisation excessive de ces pesticides provoque une pollution de l'environnement et une incidence sur la santé humaine.

Notre étude porte sur la relation entre le foie et la toxicité des pesticides organophosphorés, des études ont montré que les personnes exposées aux pesticides sont plus susceptibles d'avoir des maladies physiologiques et biochimiques ; l'hépatotoxicité, néphrotoxicité, toxicité génétique, toxicité cellulaire et d'autres maladies.

Il a été démontré qu'une exposition aiguë ou chronique à des pesticides organophosphorés pouvait entraîner une hépatotoxicité par des changements du profil des enzymes marqueurs hépatiques telles que l'ALP, l'AST, l'ALT, le cholestérol, les triglycérides, l'albumine et des modifications histologiques telles que la nécrose, la congestion hépatique, des lésions nucléaires, l'infiltration des cellules inflammatoires.

Ces pesticides affectent également le système antioxydant par une modification de l'activité des enzymes antioxydants, qui jouent un rôle capital dans la protection contre les 'espèces réactives de l'oxygène. L'augmentation de la production de ces derniers par les OPs conduit à une propagation du stress oxydatif qui aggrave l'hépatotoxicité à son tour.

Mots clés : Pesticides, Organophosphorés, Toxicité, Stress Oxydant, Antioxydants, le foie, l'hépatotoxicité

المبيدات الفسفورية هي مركبات كيميائية تستعمل في المجال الزراعي للقضاء على الكائنات غير مرغوب فيها، إلا أن الاستخدام المفرط وغير العقلاني لهذه المبيدات تتسبب في زيادة التلوث البيئي، والتأثير على صحة الإنسان.

نهتم في دراستنا هذه بالعلاقة بين السمية الكبدية والمبيدات الفسفورية، حيث اشارت العديد من الدراسات ان الأشخاص المعرضين للمبيدات الفسفورية هم الأكثر عرضة للإصابة بالاضطرابات الفيزيولوجية، و البيوكيميائية كالسمية الكبدية والكلى، الجينية والخلوية و العديد من الأمراض الأخرى.

كما بينت الدراسات السابقة أن التعرض الحاد أو المزمن للمبيدات الفسفورية يسبب سمية كبدية عن طريق التغييرات التي تطرأ على الانزيمات الكبدية مثل ALP , ALT , AST اضافة الى الكوليسترول ، الدهون الثلاثية ، الألبومين ، وكذلك التغييرات النسيجية مثل الموت الموضعي ، الاحتقان الوعائي ، زيادة تكثف الأنوية ، تسلل الخلايا الالتهابية ... الخ .

كما تؤثر هذه المبيدات على نظام المضاد للأكسدة و ذلك عن طريق تعديل نشاط الإنزيمات المضادة للأكسدة ،و التي تلعب دورا اساسيا في حماية الكبد من المركبات الأوكسجينية النشطة ، حيث ان الزيادة في تركيب هذه الاخيرة ، يؤدي إلى زيادة تقاوم الإجهاد التأكسدي والذين يؤدي بدوره الى زيادة حدة السمية الكبدية.

الكلمات المفتاحية : المبيدات الفسفورية، السمية الكبدية ، الإجهاد التأكسدي، مضادات الأكسدة، الكبد.

Organophosphorus pesticides are industrial chemical pesticides used in the agriculture domain to eliminate insects; these are esters of phosphorus acid, the excessive use of these pesticides causes pollution and affect human health.

Our study is focused on the relation between the toxicity of PO and the liver. Many studies showed that people who are exposed to Organophosphorus pesticides are more likely to have physiological and biochemical diseases like hepatic, renal, cellular, and genetic toxicity and others diseases.

It has been proved the excessive exposition causes hepatic toxicity through the change caused in the profile of liver enzymes, like AST, ALP, ALT, cholesterol, triglycerides, albumins and histological changes like necrosis, hepatic congestion, hyperchromatic nuclei and infiltration of inflammatory cells.

These pesticides also affect the antioxidant system by modifying the activity of the antioxidant enzymes which plays a vital role in protecting against reactive oxygen species, the increase of its production leads to a spread of oxidative stress which also aggravates the hepatotoxicity.

Keywords: pesticides, organophosphates, Toxicity, Oxidative Stress, antioxidants, Liver, hepatic toxicity.