



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

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



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

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة
كلية علوم الطبيعة و الحياة

Département : Biologie Animale.

قسم : بيولوجيا الحيوان

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

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : *Toxicologie et Sante*

Intitulé :

Impact de l'intoxication au paraquat sur la santé

Présenté et soutenu par : Mouna Hoggas

Le 05 /06/2016

Zahra Ghedabna

Azza Hamzaoui

Jury d'évaluation :

Président du jury : MENAD Ahmed (Prof- UFM Constantine).

Rapporteur : BAALI Nacera (MAA- UFM Constantine).

Examineurs : BELMAHI Mohammed El Habib (Prof- CHU Constantine).

AMRANI Amel (MCA- UFM Constantine).

*Année universitaire
2015- 2016*

Remerciements

Nous tenons tout d'abord à remercier Dieu le tout puissant et miséricordieux, qui nous a donné la force et la patience d'accomplir ce modeste travail.

Nous voudrions présenter nos vifs remerciements à notre encadreur Madame N.BAALI « Maitre assistante A » à l'université des Frères Mentouri, Constantine. Nous voudrions également lui témoigner notre gratitude pour sa patience et son soutien qui nous a été précieux afin de mener notre travail à bon port.

« Merci Madame »

Nos vifs remerciements vont également aux membres du jury qui comporte, Mr A Menad pour l'honneur qu'il nous fait en acceptant de présider ce jury, Mr MH Belmahi et Mme A Amrani pour l'intérêt qu'ils ont porté à notre recherche en acceptant d'examiner notre travail et de l'enrichir par leurs discussions.

Nous souhaitons également exprimer notre gratitude à Mme : S Amedah, Mme DJ Zaama et Mr K Lalaoui professeurs à l'université des frères Mentouri- Constantine, pour leur précieuse aide, leur soutien, leur patience et leur gentillesse.

Enfin, nous tenons également à remercier toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.



Dédicaces

Je dédie ce travail

Aux deux personnes que j'ai tant aimés, mon adorable mère qui m'a beaucoup donné, et mon cher père.

A mon cher frère Anouar, et mes très chères sœurs : Ibtissem, Fatine, Inass, et ma petite Hiba.

A mes oncles, mes tantes, cousins, et cousines.

Enfin je dédie ce mémoire a tous mes amis, surtout : Azza et Mouna, qui ont travaillées avec moi.

Zahra Ghedabna



Dédicaces

Je dédie ce modeste travail avec plaisir

A mes très chers parents qui ont toujours été là pour moi, et qui m'ont donné un magnifique modèle de labeur et de persévérance. J'espère qu'ils trouveront dans ce travail toute ma reconnaissance et tout mon amour.

A mes chers frères Sami, Rida et sa femme Karima, pour leur soutien moral, et leurs sacrifices le long de ma formation, et à ma chère petite sœur Imane.

Je le dédie particulièrement à ma grand-mère, aussi à tous mes oncles et tantes, cousins et cousines.

*Je ne saurai terminer sans citer mes très chères amies :
Zahra, Mouna, Chahra, Rima.*

Enfin je le dédie à tous mes amis que je n'ai pas cités et à tous ceux qui me connaissent.

A tous ceux que j'aime.

Azza Hamzaoui



Dédicaces

Je dédie cet humble mémoire avec grand amour, sincérité et fierté :

A mes chers parents, sources de tendresse, de noblesse et d'affectation.

A mes frères et mes sœurs, en témoignage de fraternité avec mes souhaits de bonheur de santé et de succès.

Et à tous les membres de ma famille.

A tous mes amis surtout Azza et Zohra, tous mes professeurs et à tout qui compulse ce modeste mémoire.

Mouna Hoggas

Sommaire

Introduction.....	1
--------------------------	----------

Partie bibliographique

Chapitre 1 : Stress oxydatif et Paraquat

1. Stress oxydatif et radicaux libres	3
1.1. Types des radicaux libres	3
1.2. Sources des radicaux libres	5
1.2.1.Sources endogènes	5
1.2.2. Sources exogènes.....	8
2. Paraquat.....	9
2.1. Propriétés physico-chimiques du paraquat.....	11
2.1.1. Propriétés physiques.....	11
2.1.2. Propriétés chimiques.....	11
2.2. Rôle phytosanitaire.....	11
2.3. Toxicocinétique.....	14
2.3.1. Absorption.....	14
2.3.2. Distribution.....	14
2.3.3. Métabolisme.....	15
2.3.4. Elimination.....	15
2.4. Mécanismes de la toxicité.....	15
2.4.1. Formation des radicaux libres.....	16
2.4.2. Déplétion de l'ADN.....	16
2.4.3. Propagation lipidique.....	18

Chapitre 2 : Mécanismes d'organo-toxicité et Protection.....	20
1. Organo-toxicité du paraquat	20
1.1. Hépatotoxicité du paraquat.....	20
1.1.1. Rappel anatomique sur le foie.....	20
1.1.2. Rappel histologique sur le foie.....	20
1.1.3. Fonctions hépatiques.....	23
1.1.4. Mécanisme de l' hépatotoxicité	24
1.2. Neurotoxicité de paraquat.....	27
1.2.1. Rappel sur le système neveux.....	27
1.2.2. Rappel histologique sur le système nerveux.....	28
1.2.3. Fonctions du système nerveux.....	30
1.2.4. Mécanismes de la neurotoxicité.....	31
1.3. Toxicité pulmonaire du paraquat.....	32
1.3.1. Rappel sur l'appareil respiratoire.....	33
A. Voies extra-pulmonaires.....	35
B. Voies intra-pulmonaires.....	35
C. Poumons.....	36
D. Plèvre.....	37
1.3.2. Mécanismes de ta toxicité pulmonaire	39
1.4. Embryotoxicité du praquat.....	41
1.4.1. Rappel sur l'embryogénèse.....	41
1.4.2. Mécanismes de l' embriotoxicité.....	42
2. Mécanismes de protection et de traitement.....	44
2.1. Systèmes antioxydants endogènes.....	44
2.1.1. Superoxyde dismutase	44
2.1.2. Glutathion peroxydase et réductase	45
2.1.3. Glutathion.....	45

2.1.4. Catalase	45
2.2. Systèmes antioxydants exogènes	46
2.2.1. vitamine E	46
2.2.2. vitamine C.....	46
2.2.3. N. acétylcystéine.....	47
Conclusion.....	49

Abréviations

ADN : Acide désoxyribose nucléique

ATP : Adénosine triphosphate

BHE : Barrière hématoencéphalique

CAT : Catalase

Ca²⁺ : Ion de calcium

GABA: Acide gamma aminobutyrique

GPx: Glutathion peroxydase

HO[°] : Radical hydroxyle

H₂O₂: Peroxyde d'hydrogène

iNOS: Oxyde nitrique synthase inductible

NADPH : Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate réduit

NADP⁺ : Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate oxydé

NO[°] : monoxyde d'azote

NF_κB: Nuclear factor kappa B

O₂[°] : Anion superoxyde

¹O₂: Oxygène singulet

ONOO[°]: Peroxynitrite

O₂ : Oxygène

Pq⁺⁺ : paraquat oxydé

Pq⁺ : paraquat réduit

ROS : Espèces réactives de l'oxygène

RNS : Espèces réactives de l'azote

ROO[°] : Peroxyl

SOD : Superoxyde dismutase

SNC : système nerveux central

SNP : système nerveux périphérique

Liste des figures

Figure 1 : Différents types des radicaux libres oxygénés(ROS) et nitrés(RNS) ...	4
Figure 2 : Les sources endogènes et exogènes des radicaux libres.....	6
Figure 3 : Distribution et utilisation du paraquat aux Etats Unis.....	10
Figure 4 : Mode d'action du paraquat sur les plantes.....	13
Figure 5 : mécanisme d'action toxique du paraquat	17
Figure 6 : Mécanismes de la toxicité par le paraquat.....	19
Figure 7 : Le processus de la peroxydation lipidique.....	19
Figure 8 : Vue globale du foie.....	21
Figure 9 : Les différents cellules du foie.....	21
Figure 10 : Métabolisme du paraquat et les mécanismes de toxicité.....	26
Figure 11 : Différents cellules du tissu nerveux.....	29
Figure 12 : Mécanisme de la neurotoxicité au paraquat.....	32
Figure 13 : Rôle de Radicaux libres dans la formation de L'α-synucléine.....	34
Figure 14 : Voies respiratoires, poumons et les alvéoles.....	38
Figure 15 : rôle de systèmes antioxydants endogènes et exogènes dans la prévention contre la toxicité au paraquat	48

Introduction

Le paraquat est un herbicide, c'est-à-dire un produit chimique qui détruit les mauvaises herbes. Il est actif sur une large gamme d'adventices (plantes indésirables) et utilisé sur plus d'une centaine de cultures différentes, sous toutes les latitudes (céréales, plantes oléagineuses, fruits et légumes) (CIP, 2016). Ce produit est un des herbicides les plus employés au monde. Bien que très toxique, il est encore utilisé par les agriculteurs dans plusieurs pays à cause de son faible coût et de sa facilité d'utilisation. En Europe, son utilisation est interdite depuis 2007 (Petit-Paitel, 2014).

Les mécanismes de toxicité du paraquat sont basés sur sa capacité à induire dans les tissus biologiques un stress oxydant (Petit-Paitel, 2014). Les propriétés herbicides sont liées à la capacité du paraquat à subir l'addition d'un électron célibataire, ce qui le transforme en radical réactif. Celui-ci réagit avec l'oxygène moléculaire pour former un anion superoxyde (radical oxygène) puis il retourne à l'état antérieur. L'anion superoxyde peut générer un radical hydroxyle, du peroxyde d'hydrogène, métabolites réactifs détruisant les phospholipides membranaires (Grunbaum et Gosselin, 2012). On peut conclure que le stress oxydative médié la toxicité au paraquat, et cette intoxication a un impact sur la santé humaine ou animal car elle peut induire une défaillance multi viscérale (hépatotoxicité, neurotoxicité, pneumo toxicité, embriotoxicité.....).

Le foie est la plus volumineuse glande de l'organisme et assure de très nombreuses fonctions biologiques. La régénération cyclique des ROS (cycle d'oxydoréduction) est la source de nombreux mécanismes de l'hépatotoxicité au paraquat (Buckley *et al* ; 2011), Les effets toxiques du paraquat sur l'histologie hépatique ont montré cholestase centrolobulaire, nécrose hépatocellulaire avec une abondance de collagène et une légère infiltration par des lymphocytes et des leucocytes (Bataller *et al* ., 2000). Le système nerveux est un système complexe qui tient sous sa dépendance toutes les fonctions de l'organisme (Longstaff et Revest, 2000). Le paraquat, comme d'autres pesticides, est donc suspecté de favoriser l'apparition de la maladie de Parkinson chez les agriculteurs. Le stress oxydant, induit par le paraquat, produit des ROS qui seraient à l'origine de l'apoptose des neurones des structures nigro-striées. (Kuter *et al* ; 2010).

Le paraquat est responsable surtout d'une insuffisance respiratoire par fibrose pulmonaire conduisant au décès. Le mécanisme lésionnel est dû à l'affinité du paraquat pour les cellules alvéolaires et à l'alvéolite aiguë fibrosante irréversible qu'il entraîne, suite à la production in situ, par son potentiel redox, de radicaux libres de l'oxygène (Lin *et al.*, 2006). D'autres travaux ont démontré le passage du paraquat à travers le placenta. Des anomalies mineures des fœtus et une légère augmentation de mortalité postnatale ont également été mises en évidence. Cependant ces effets ne sont constatés qu'à des doses fortes qui entraînent une pathologie chez les femelles (INSR., 2000). Le stress oxydant n'est pas une maladie mais un mécanisme physiopathologique dans la toxicité par le paraquat. Il correspond à un déséquilibre entre la génération d'espèces oxygénées activées et les défenses antioxydants de l'organisme, en faveur des premières. D'après Blanco-Ayala. (2014), les antioxydants pourraient constituer un traitement contre la toxicité au paraquat.

Cette recherche bibliographique est menée afin d'illustrer la dangerosité de cette substance sur certains organes vitaux. Le présent manuscrit est structuré comme suit:

- La première partie (**Stress oxydatif et le paraquat**) consacrée à la compréhension de la formation de d'espèces oxygénées activées et les mécanismes de la toxicité du paraquat.
- La deuxième partie (**Mécanismes d'organo-toxicités et de protections**) vise à comprendre les mécanismes physiopathologiques impliqués dans la toxicité du paraquat sur certains organes cibles, tel que le foie, le poumon, tissus nerveux. Enfin, nous nous intéresserons aux systèmes antioxydants, endogènes et exogènes dans la prévention.

1. Stress oxydatif et radicaux libres

Un radical (souvent appelé radical libre) est une espèce chimique possédant un ou plusieurs électrons non appariés sur sa couche externe. Il se note par un point. La présence d'un électron célibataire confère à ces molécules, la plupart du temps, une grande instabilité, ce qui signifie qu'elles ont la possibilité de réagir avec de nombreux composés dans des processus le plus souvent non spécifiques, et que leur durée de vie est très courte. Les dérivés réactifs de l'oxygène (en anglais reactive oxygen species, ROS) sont des espèces chimiques oxygénées telles que des radicaux libres, des ions oxygénés et des peroxydes, rendus chimiquement très réactifs par la présence d'électrons de valence non appariés. Le stress oxydant ou oxydatif se définit comme le résultat d'un déséquilibre entre la somme de production des pro oxydants ou radicaux libres et le total des anti oxydants disponibles qui sont là pour éviter l'apparition de dégâts cellulaires souvent irréversibles. Il s'agit d'une agression et une oxydation des constituants de notre organisme due à un excès de molécules particulièrement nocives que l'on appelle les radicaux libres et qui viennent de l'oxygène que nous respirons pour vivre. Cette oxydation dénature nos protéines, nos lipides, nos sucres et même notre ADN, et par là nos membranes cellulaires et nos cellules (Halliwell., 2006; Favier, 2003).

1.1. Types des radicaux libres

Parmi toutes les espèces radicalaires susceptibles de se former dans les cellules, il convient de distinguer un ensemble restreint de composés radicalaires qui jouent un rôle particulier en physiologie et que nous appellerons radicaux primaires. Les autres radicaux libres, dits radicaux secondaires, se forment par réaction de ces radicaux primaires sur les composés biochimiques de la cellule. Ces radicaux primaires dérivent de l'oxygène par des réductions à un électron tels l'anion superoxyde $O_2^{\cdot-}$ et le radical hydroxyle OH^{\cdot} , ou de l'azote tel le monoxyde d'azote NO^{\cdot} (Halliwell., 2006 ; Sahnoun *et al*, 1997). D'autres espèces dérivées de l'oxygène dites espèces actives de l'oxygène, comme l'oxygène singulet 1O_2 , le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) ou le nitroperoxyde (ONOOH), ne sont pas des radicaux libres, mais sont aussi réactives et peuvent être des précurseurs de radicaux (**Figure 1**).

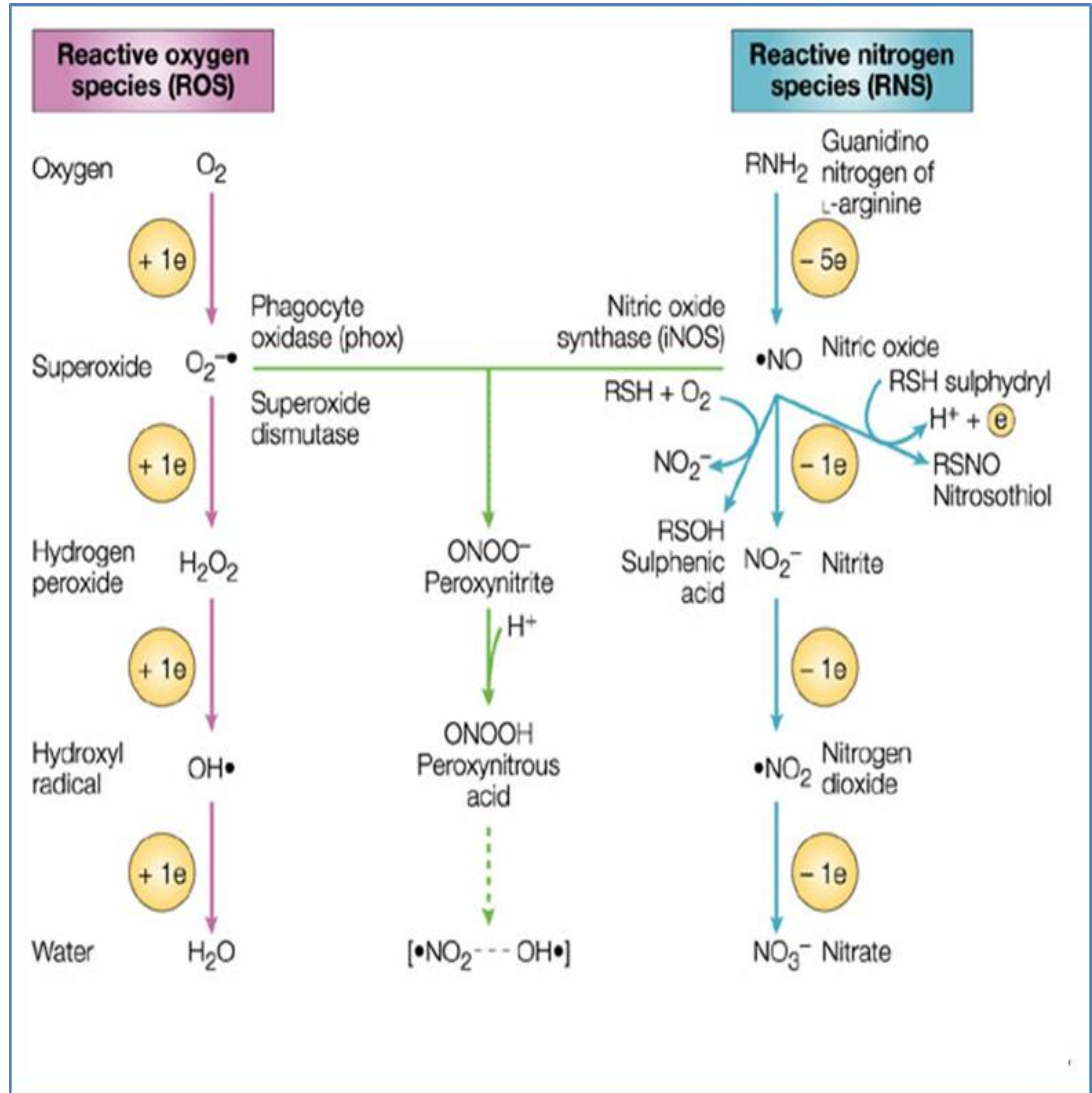


Figure 1 : Différents types des radicaux libres oxygénés(ROS) et nitrés(RNS) (Fang, 2004).

L'ensemble des radicaux libres et de leurs précurseurs est souvent appelé espèces réactives de l'oxygène. Il ne faut pas penser que tous les radicaux de l'oxygène sont extrêmement réactifs, cette réactivité étant très variable selon la nature du radical. Ainsi parmi les radicaux formés chez les êtres vivants, l'anion radicalaire superoxyde ($O_2^{\cdot-}$) comme le monoxyde d'azote ($\cdot NO$) ne sont pas très réactifs, mais constituent des précurseurs d'autres espèces plus réactives (Fang, 2004). La faible réactivité de ces deux radicaux permet d'ailleurs leur utilisation par l'organisme comme médiateurs régulant des fonctions biologiques telles la vasodilatation capillaire, la prolifération ou le message de neurones. En revanche, des radicaux comme les radicaux peroxydes (ROO^{\cdot}) ou surtout le radical hydroxyle (HO^{\cdot}) sont extrêmement réactifs, et ce avec la plupart des molécules des tissus vivants (Gardès-Albert, 2003).

1.2. Sources des radicaux libres

Ils sont classés en sources endogènes et exogènes selon la **Figure 2**.

1.2.1. Sources endogènes

Une production beaucoup trop forte pour être maîtrisée, qui sera observée dans les intoxications aux métaux lourds, dans l'irradiation, dans les ischémies/reperfusions suivant des thromboses. La rupture d'équilibre peut provenir d'une défaillance nutritionnelle ou de la carence en un ou plusieurs des antioxydants apportés par la nutrition comme les vitamines ou les oligo-éléments. Généralement, le stress oxydant sera la résultante de plusieurs de ces facteurs et se produira dans un tissu et un type cellulaire bien précis, objet de la défaillance et non pas dans tout l'organisme (Favier., 2003 ; Gardès-Albert., 2003). Selon la **Figure 2**, il existe de nombreuses sources de ROS parmi lesquelles l'autooxydation des petites molécules, la xanthine oxydase et la NADPH oxydase, le réticulum endoplasmique, les peroxysomes, etc. (Bhattacharyya *et al*, 2014).

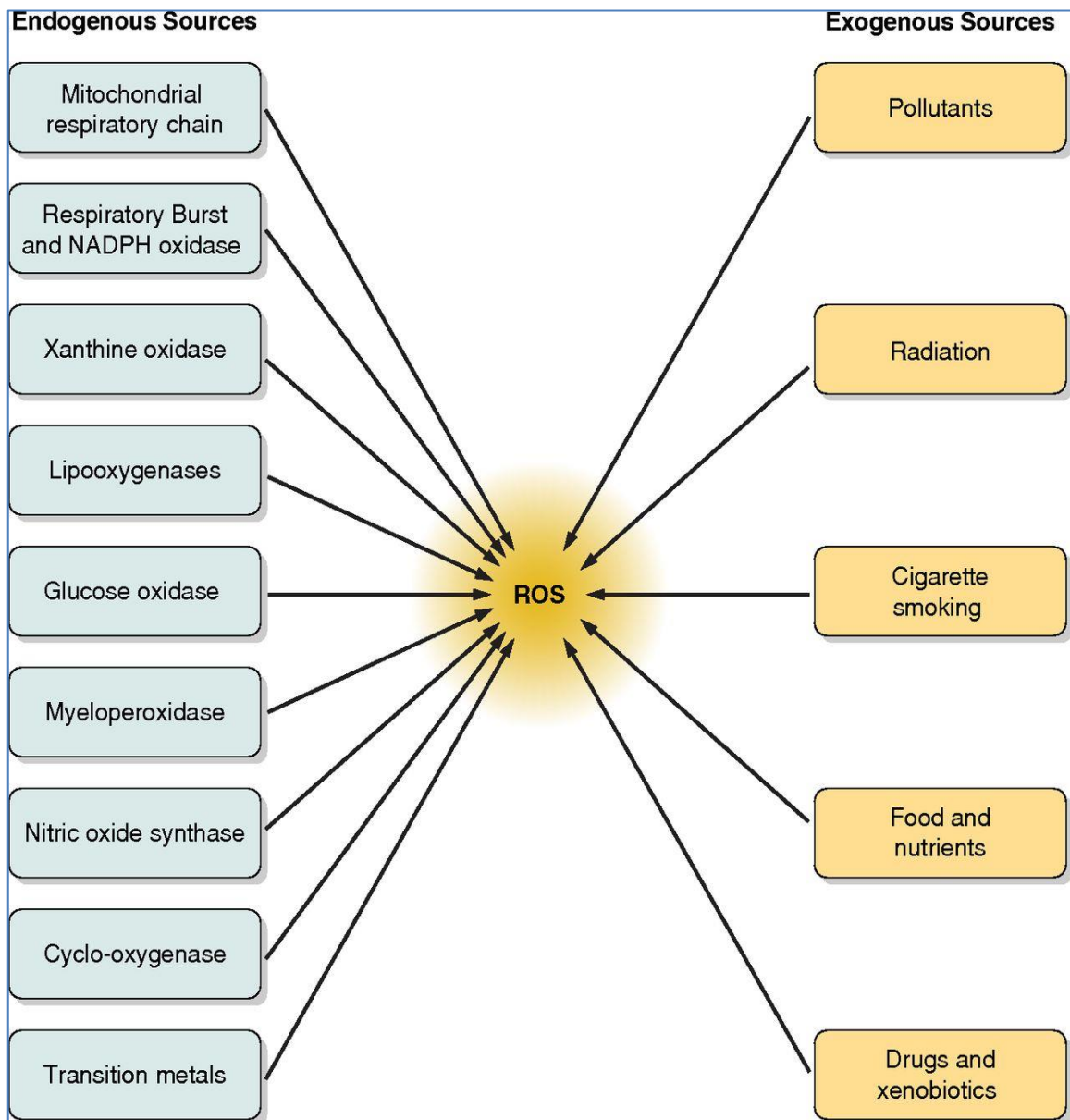


Figure 2 : Les sources endogènes et exogènes des radicaux libres
(Bhattacharyya *et al*, 2014).

- ✓ **L'auto-oxydation de molécules** telles que la dopamine, l'adrénaline, les flavines et les hydroquinones est une importante source de ROS. Le produit direct de ces auto-oxydations est souvent l' $O_2^{\cdot-}$. Ainsi, l'auto-oxydation de la dopamine est en partie impliquée dans le processus apoptotique lors de pathologies neurodégénératives, notamment lors de la maladie de Parkinson ((Thiruchelvam, 2000).

- ✓ **La xanthine oxydase** catalyse la dégradation de l'hypoxanthine en acide urique en condition de forte demande d'ATP et de déficit en oxygène. Mais elle peut également catalyser l'oxydation de la xanthine en acide urique, notamment lors d'ischémie-reperfusion ou d'hypoxie. Dans cette réaction, l'oxygène moléculaire agit comme un accepteur d'électron produisant ainsi l' $O_2^{\cdot-}$ (Phaniendra *et al*, 2014).

- ✓ **La NADPH oxydase** joue un rôle fondamental dans la réponse immunitaire et plus précisément dans la lutte contre les micro-organismes. En effet, lors de la phagocytose, cette enzyme présente dans la membrane plasmique des phagocytes, catalyse la formation d' $O_2^{\cdot-}$. Il existe aussi une NADPH oxydase dans des cellules non phagocytaires dont le rôle serait de réguler la croissance cellulaire (Favier, 2003).

- ✓ **Le réticulum endoplasmique** lisse contient des enzymes qui catalysent une série de réactions pour détoxifier les molécules liposolubles et d'autres produits métaboliques toxiques. La plus connue de ces enzymes est le cytochrome P450 qui oxyde les acides gras insaturés et les xénobiotiques, produisant ainsi des ROS. Il semble que cette production radicalaire régule certaines fonctions du réticulum (Sahnoun *et al*, 1997).

- ✓ **Les peroxysomes** sont une importante source de production d' H_2O_2 cellulaire. Toutefois, l' H_2O_2 est utilisé comme substrat de la catalase peroxysomale (enzyme antioxydante) afin de réaliser des réactions de peroxydation d'autres substrats. Ces réactions sont importantes dans le processus de détoxification présent dans le foie et le rein. Seule une faible quantité d' H_2O_2 produit au niveau du peroxysome pourrait échapper à la catalase. Cependant, la principale source de ROS est la mitochondrie par l'intermédiaire de sa chaîne respiratoire. Elle produirait en effet 90% des ROS cellulaires (Halliwell, 2006).

1.2.2. Sources exogènes

✓ **Les rayonnements** sont par différents mécanismes des sources de radicaux, qu'il s'agisse des rayons ionisants X ou gamma, ou des rayons ultraviolets capables de produire des anions superoxydes ou de l'oxygène singulet après activation de photosensibilisants (Gardès-Albert, 2003).

✓ **Les métaux toxiques** (chrome, vanadium, cuivre) mais aussi le fer libres (existant lors de surcharges) génèrent en présence de peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) des radicaux hydroxyles très réactifs par une réaction appelée réaction de Fenton. Les particules inhalées telles que l'amiante et ou la silice sont aussi des sources de radicaux par la phagocytose exacerbée qu'elles déclenchent et aussi car elles sont recouvertes de sels de fer en surface (Jomova et Valko., 2011).

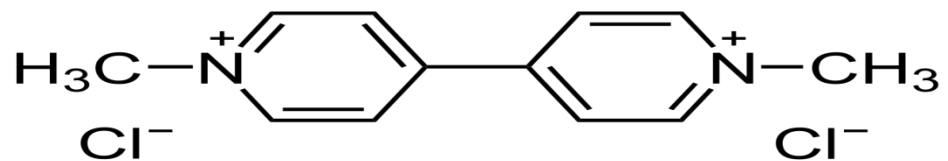
✓ Une autre source importante de radicaux est **les mécanismes de cycles rédox** que produit dans l'organisme l'oxydation de molécules comme les quinones. Ces différentes molécules endogènes ou exogènes (vitamine C et adrénaline) réagissent spontanément avec l' O_2 et sont ainsi oxydées conduisant à la formation d' O_2° . Ce mécanisme est souvent mis en cause pour expliquer la toxicité de l'alcool, des résidus de la fumée de cigarette, les pesticides ou de certains médicaments. Ce dernier mécanisme amplifié par les métaux, fait l'objet de recherche actuelle sur l'origine de certaines maladies (Phaniendra et al, 2014).

✓ Des facteurs environnementaux peuvent contribuer à la formation d'entités radicalaires. Une production importante de ROS est observée lors d'une intoxication par des métaux lourds (cadmium, mercure, arsenic) ou dans les phénomènes d'irradiations provoquant des dommages au niveau de l'ADN. Par ailleurs la fumée de tabac, l'alcool ou même certains médicaments (xénobiotiques) peuvent être source de radicaux libres par oxydations de ces composés au niveau du cytochrome P450 (Sahnoun *et al*, 1997; Favier, 2003).

✓ L'utilisation des herbicides, pesticides et fongicides dans la production de nos aliments, sans oublier les produits de maturation et les techniques de productions bovines et aviaires, ont permis d'augmenter de façon considérable la quantité des corps oxydants dans notre nourriture. Le paraquat est un produit phytosanitaire qui est incriminé dans l'apparition de certaine pathologie oxydative chez l'animal et l'homme (Thiruchelvam *et al*, 2000).

2. Paraquat

Le paraquat est un biocide pesticide herbicide il appartient à une famille chimique des ammoniums quaternaires (dérivés des pyridiles) selon la formule suivante (Sahnoun *et al.*, 1998) :



Le paraquat a été développé au début des années 1960 par la société Syngenta qui est actuellement le principal fabricant. C'est l'un des herbicides les plus utilisés au monde (FAO, 2008 ; Jargot, 2012 ; CIP ; 2016). L'union européenne avait autorisée le paraquat en 2003 en l'inscrivant à l'annexe I de la direction 91 /414 /CEE par la direction 2003 /112/CE, cette autorisation de mise sur le marché a été dépit de sa toxicité pour l'homme et l'environnement. Sur le plan de la réglementation des produits phytopharmaceutique, cette substance active est interdite à la suite de l'arrêt T.229 /04 du 11 juillet 2007 du Tribunal. (Wikipédia., 2016). Selon la **Figure 3** établi par Centre National de Nutrition et Agriculture le paraquat est plus utilisé aux Etats Unis par apport au maneb entre l'année1991–1993 (Thiruchelvam *et al.*, 2000).

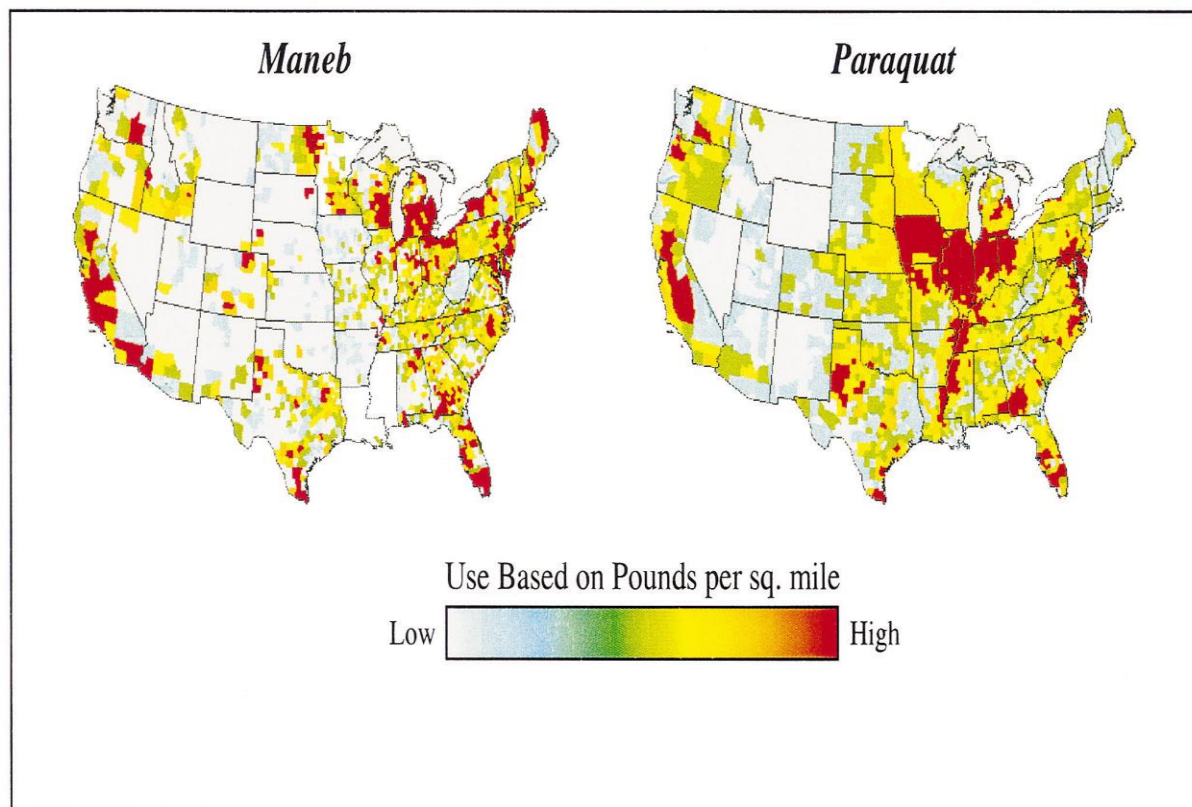


Figure 3 : Distribution et utilisation du paraquat aux Etats Unis (Thiruchelvam, 2000).

2.1. Propriétés physico-chimiques du paraquat

2.1.1. Propriétés physiques

Le paraquat est un herbicide de contact non sélectif, à large spectre qui comportant deux noyaux pyridyle. Il s'agit de poudre hygroscopique indore et cristallin (INRS, 2012; Wikipédia, 2016). Le paraquat est l'un des herbicides le plus commercialisé sous forme de paraquat-chlorure qui se présente sous forme des cristaux incolores et inodores ; il n'est pas volatil (Ernouf, 1997). Le composé est très soluble dans l'eau (environ 700g/L à 20°C), légèrement soluble dans l'alcool (éthanol, acétone) et pratiquement insoluble dans les solvants organiques (hydrocarbure). IL est non explosif et non inflammable en formule aqueuse (INRS., 2012).

2.1.2. Propriétés chimiques

Le paraquat se décompose aux environ de 300°C. Il est stable en milieu acide ou neutre, instable en milieu basique par ce qu'il est rapidement hydrolysé. Avec la soude, comme avec les agents réducteurs (zinc), la réaction conduit à la formation d'un radical libre soluble dans l'eau et de couleur bleue intense (FAO, 2008 ; INRS, 2012). Le paraquat et ses sels se décomposent à la lumière ultraviolette en 4-carboxy-1-méthylpyridinium et en méthylamine; en solution; il ne se décompose pas, la radiation responsable étant absorbée par l'eau (FAO, 2008). Les solutions concentrées de paraquat sont corrosifs pour les métaux usuels tels que ; acier, fer-blanc, fer-galvanisé et aluminium. (INRS, 2016 ; Garnier *et al*, 2007).

2.2. Rôle phytosanitaire

Le paraquat est l'un des herbicides les plus utilisés dans le monde ; bien que toxique, il est encore vendu dans plusieurs pays. A cause de son faible cout, sa facilité d'utilisation, et sa grande solubilité aqueuse. IL est utilisé par les petits producteurs et aussi sur des plantations de bananes, de cacao, de café, de coton, d'huile de palme, d'ananas, de caoutchouc et de canne à sucre (Weinberg, 2009). Afin de bien comprendre les propriétés agronomiques uniques du paraquat, il est important de comprendre comment il fonctionne. S

Une fois le paraquat appliqué sur les plantes, il pénètre quasi immédiatement dans le feuillage de la plante. Cette absorption s'accroît en cas d'intensité lumineuse et d'humidité élevées et sous l'effet d'un système d'adjuvants spécifiques qui garantissant une bonne rétention du produit pulvérisé et une bonne humidification de feuillage cible (Sahnoun, 1998 ; CIP, 2016).

Le site d'action du paraquat se trouve dans le chloroplaste. Les chloroplastes contiennent les systèmes photosynthétiques des plantes vertes, systèmes qui absorbent l'énergie lumineuse utilisée pour produire des sucres. Le paraquat agit sur le système de la membrane photosynthétique, appelé « photosystème I » et produisant des électrons libres pour déclencher la photosynthèse. Les électrons libres du photosystème I réagissent avec l'ion de paraquat pour donner des radicaux libres selon la **Figure 4**. La lumière, l'oxygène et la chlorophylle sont tous trois requis pour les effets herbicides rapides et caractéristiques du paraquat. C'est la rupture des membranes cellulaires autorisant l'eau à s'échapper du végétal qui conduit au dessèchement rapide du feuillage (FAO, 2016).

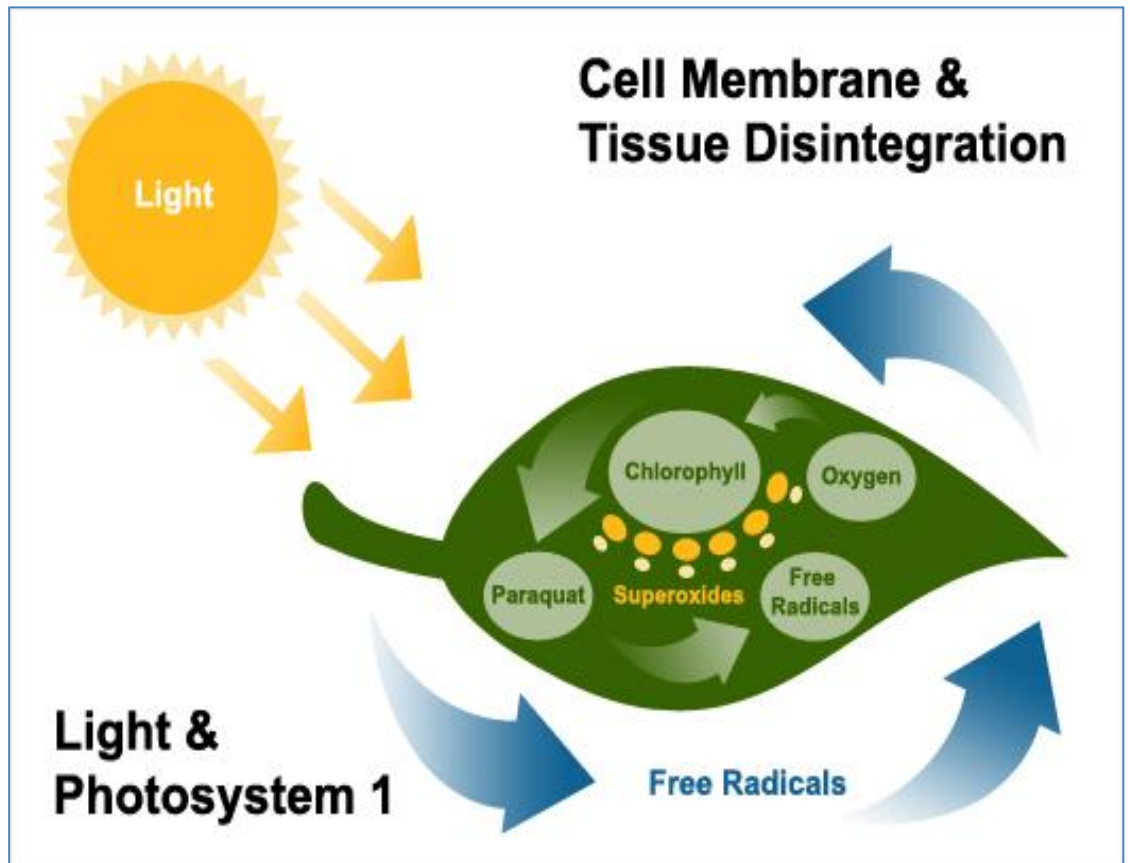


Figure 4: Mode d'action du paraquat sur les plantes (CIP,2016).

2.3. Toxicocinétique

2.3.1. L'absorption

Le passage digestif du paraquat est faible. Très difficile à évaluer chez l'homme en raison de la fréquente imprécision des quantités ingérées, il est généralement estimé proche de 5%. La biodisponibilité du paraquat est encore largement diminuée par l'administration digestive d'adsorbants lorsque ceux-ci sont donnés précocement après la prise du toxique. La présence d'un important bol alimentaire dans l'estomac avant l'ingestion du paraquat semble avoir le même effet. La concentration maximale est atteinte assez rapidement, entre 2 et 4 heures après l'ingestion (Houze *et al* ; 1990 ; INRS, 2016). Chez le rat, l'absorption orale après administration unique d'une faible dose de paraquat (1 mg/kg) par gavage est rapide et faible (environ 10 % avec un pic plasmatique 1 heure après administration) (INRS, 2016).

2.3.2. Distribution

Le paraquat est distribué par l'intermédiaire de la circulation sanguine dans presque tous les organes et tissus de l'organisme et s'accumule dans les poumons et, dans une certaine mesure, dans les reins. La connaissance des phénomènes de distribution du paraquat chez l'homme est principalement issue de l'expérimentation animale (Ernouf *et al* ; 1997). Après administration de paraquat radiomarké, la distribution tissulaire est large avec une forte diffusion dans les poumons, les reins et le foie. 72 heures après administration, la radioactivité résiduelle dans la carcasse et les organes représente moins de 1 % de la radioactivité administrée, et est principalement localisée dans les poumons. Cette concentration dans le parenchyme pulmonaire résulte d'un processus de transport actif du paraquat dans les pneumocytes II (INRS, 2016).

2.3.3. Métabolisme

Le paraquat est très peu métabolisé chez le rat. Après administration orale d'une faible dose (1 mg/kg) ou d'une forte dose (50 mg/kg) de paraquat radiomarqué, l'excrétion de la partie absorbée se fait majoritairement sous forme inchangée dans les urines. Les métabolites constituent moins de 1 % de la dose administrée. Par ailleurs, le paraquat subit dans les cellules un cycle d'oxydoréductions qui aboutit à la production d'espèces réactives de l'oxygène à l'origine d'une peroxydation des lipides membranaires et de la consommation du glutathion et surtout du NADPH intracellulaires (INRS, 2016).

2.3.4. Elimination

Après administration orale d'une dose unique de 1 ou 50 mg/kg d'ion paraquat, l'élimination est rapide et se fait majoritairement dans les fèces (plus de 90 % de la dose administrée est éliminée en 72 heures). La faible proportion de paraquat absorbée (10 %) est éliminée par voie urinaire. Les études de toxicocinétique issues de la littérature publiée, réalisées chez d'autres espèces indiquent une faible variabilité interespèce (Houze *et al* ; 1990).

2. 4. Mécanismes de la toxicité

D'une façon générale, le paraquat est surtout redouté pour sa très importante toxicité pulmonaire. Celle-ci est due à la grande vascularisation du poumon, à sa grande capacité à fixer le toxique, et à sa possibilité d'auto-entretenir le cycle oxydoréducteur du paraquat grâce à l'oxygène. La fibrose qu'il produit est certainement due à sa cytotoxicité locale, mais également à une lésion d'alvéolite avec activation des macrophages et des neutrophiles lésant le parenchyme pulmonaire. Les autres organes fixant le paraquat (cœur, reins, foie, puis surrénales et muscles) sont le siège d'une cytotoxicité nécrosante source d'insuffisances organiques (FAO., 2008 ; Sahnoun *et al* ; 1998).

Les propriétés herbicides sont liées à la capacité du paraquat à subir l'addition d'un électron célibataire, ce qui le transforme en radical réactif. Celui-ci réagit avec l'oxygène moléculaire pour former un anion superoxyde (radical oxygène) puis il retourne à l'état antérieur. L'anion superoxyde peut générer un radical hydroxyle, du peroxyde d'hydrogène, métabolites réactifs détruisant les phospholipides membranaires (Lock, 1979 ; Grunbaum and Gosselin, 2012). On peut conclure que le stress oxydatif médié la toxicité au paraquat (**Figure 5**).

2.4.1. Formation des radicaux libres

Le paraquat est toxique par voie orale et par voie cutanée et très toxique par inhalation, les poumons sont le principal organe cible, parce qu'il provoque surtout des intoxications aiguës souvent mortelles du fait d'une atteinte irréversible. La toxicité au paraquat affecte plusieurs systèmes vitaux dans le corps. Le paraquat est métabolisé grâce à de nombreux systèmes enzymatiques; il en résulte un radical mono-cation de paraquat qui est à nouveau oxydé à l'intérieur de la cellule, ce qui engendre un anion superoxyde en oxygène. En présence de fer, ces radicaux libres peuvent réagir avec le peroxyde d'hydrogène (réaction Fenton (FR) selon la **Figure 6**) et créer des radicaux hydroxyles très dévastateurs. Cette régénération cyclique de radicaux libres oxygénés (ROS) est la source de nombreux mécanismes de toxicité (Sahnoun *et al* ; 1998).

2.4.2. Déplétion du NADPH

Le nicotinamide adénine dinucléotide phosphate (NADP) est un cofacteur d'oxydoréduction. Sa forme réduite est désignée par NADPH. Tant et aussi longtemps que l'oxygène est disponible, le paraquat subit un cycle d'oxydoréduction et d'oxydation et contribue à la déplétion de NADPH. Il est essentielle dans la protection contre la toxicité des ROS et le stress oxydatif (Grunbaum et Gosselin, 2012).

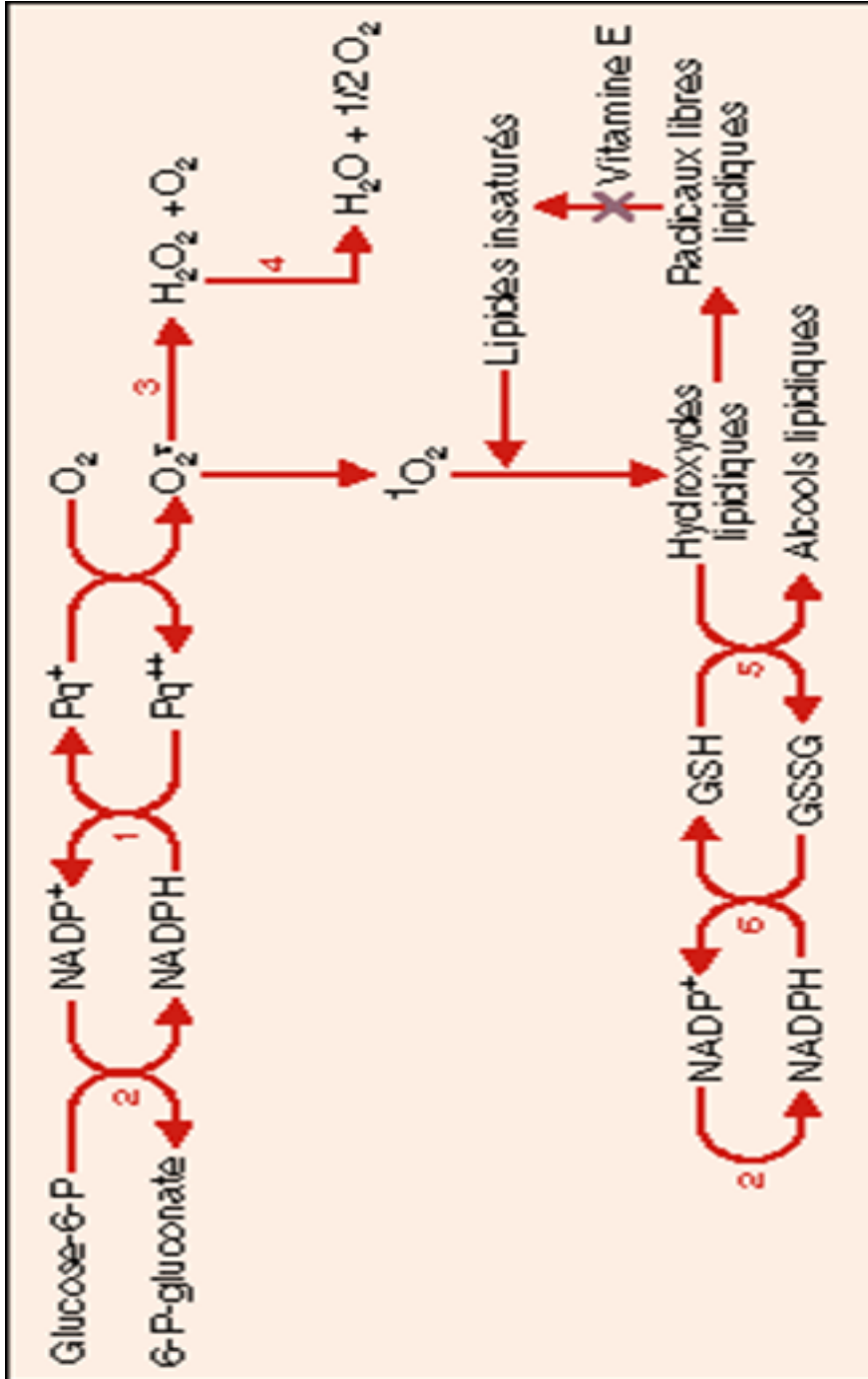


Figure 5 : Mécanismes d'action toxique du paraquat. Pq^{•+} : paraquat oxydé ; Pq⁺ : paraquat réduit ; O₂^{•-} : anion superoxyde ; ¹O₂ : oxygène singulet ; **1** : NADPH-cytochrome c réductase ; **2** : glucose-6-P gluconate déshydrogénase ; **3** : superoxyde dismutase ; **4** : catalase ; **5** : glutathion peroxydase ; **6** : glutathion réductase (Ernouf *et al.*, 1997).

2. 4. 3. Peroxydation lipidique

La peroxydation lipidique est un phénomène général qui se produit dès la présence de l'oxygène. Tous les lipides contenant des acides gras insaturés quelle que soit leur origine sont concernés. L'étude des mécanismes de la peroxydation lipidique et des moyens de la prévenir par les antioxydants connaît depuis les dernières décennies un regain d'intérêt dû aux implications de ces phénomènes dans les domaines de la nutrition et de la santé (Sahnoun *et al* ; 1997). Cette réaction appelée peroxydation lipidique forme une réaction en chaîne, car le radical peroxyde formé va s'attaquer à un acide gras voisin et se transformer en hydroperoxydes tandis que le 2^{ème} acide gras rentre dans le même circuit de peroxydation pour former un nouveau radical diène conjugué qui sera oxydé par l'oxygène pour former le 2^{ème} radical peroxyde qui s'attaquera au 3^{ème} acide gras conduisant à une réaction en chaîne (Favier, 2003) selon **Figure 7**.

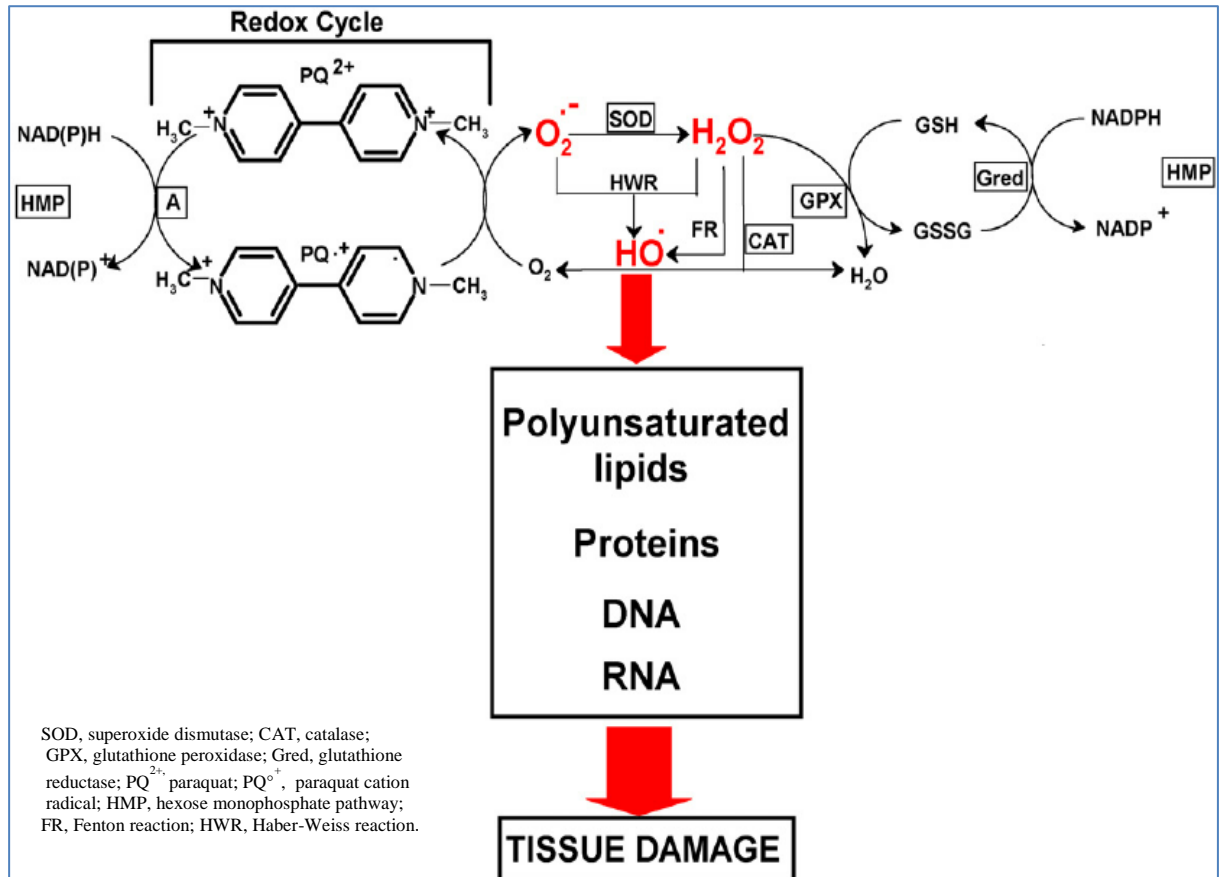


Figure 6 : Mécanismes de la toxicité par le paraquat (Sahnoun *et al* ; 1998).

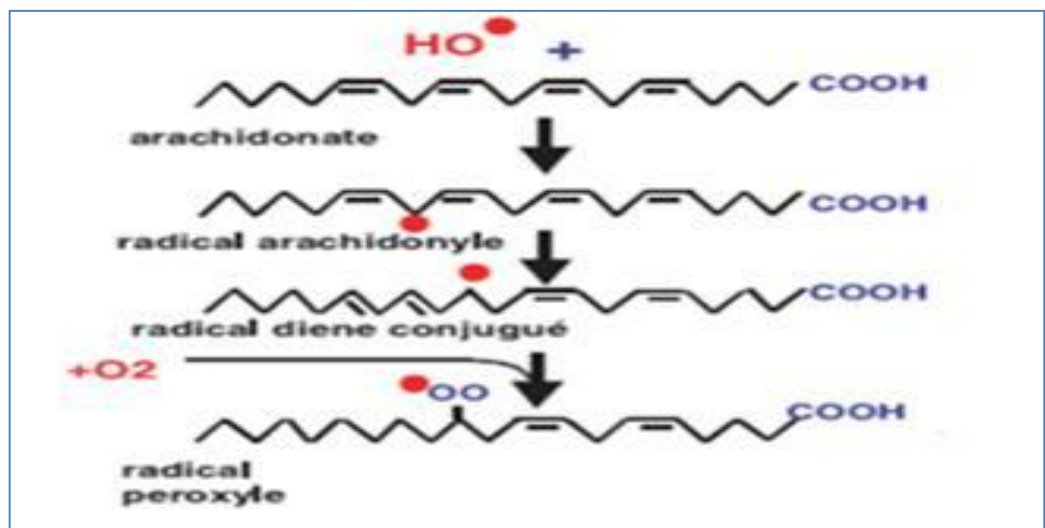


Figure 7 : Le processus de la peroxydation lipidique (Favier, 2003)

1. Organo-toxicités du paraquat

1.1. Hépatotoxicité du paraquat

1.1.1. Rappel anatomique sur le foie

Le foie est un organe rouge brun et ferme. Il s'agit de la plus volumineuse glande de l'organisme et assure de très nombreuses fonctions biologiques. Le foie mesure en moyenne 28 cm en transversal et pèse près de 1,5 kg en moyenne. Il est rempli de sang (800 à 900 grammes en moyenne). Cela fait du foie, l'organe le plus volumineux du corps humain. Il se compose de 2 lobes principaux, soit le lobe droit, le plus grand des deux, et le lobe gauche, plus petit. Chaque lobe est divisé en segments. Les lobes droit et gauche sont séparés par une bande de tissu appelée ligament falciforme (**Figure 8**) ou ligament large, qui aide à maintenir le foie fixé au diaphragme. Une couche de tissu conjonctif, appelée capsule de Glisson ou simplement capsule, recouvre le foie (Bedossa, 1996 ; Lacombe *et al* ; 2006). Contrairement à la plupart des autres organes, le foie est approvisionné en sang par 2 sources principales soit (Benhamou ; 1993) : □ la veine porte – elle transporte le sang de l'appareil digestif au foie. Environ 75 % de l'apport sanguin au foie provient de la veine porte. □ l'artère hépatique – elle fournit au foie un sang riche en oxygène qui provient du cœur. La plus grande partie du sang est expulsée du foie par 3 veines hépatiques, soit la veine droite, la veine gauche et la veine centrale.

1.1.2. Rappel histologique sur le foie

Les lobes du foie sont fait de nombreuse unité fonctionnelles, les lobules .Ce sont en général des structures hexagonales constituées de cellules épithéliales spécialisées, les hépatocytes. Ceux-ci forment des plaques irrégulières, ramifiées, reliées les unes aux autres et disposées autour d'une veine centrale. Les lobules hépatiques possèdent en outre des capillaires hautement perméables, les sinusoides, ou le sang circule (Benhamou, 1993). Le foie est composé d'au moins six types de cellules qui sont, à côté des hépatocytes, les cellules endothéliales, épithéliales biliaires, de Kupffer, les cellules d'Ito et les pitcells (**Figure9**). Ces cellules interagissent et coopèrent à la réalisation de nombreuses fonctions métaboliques et de transport.

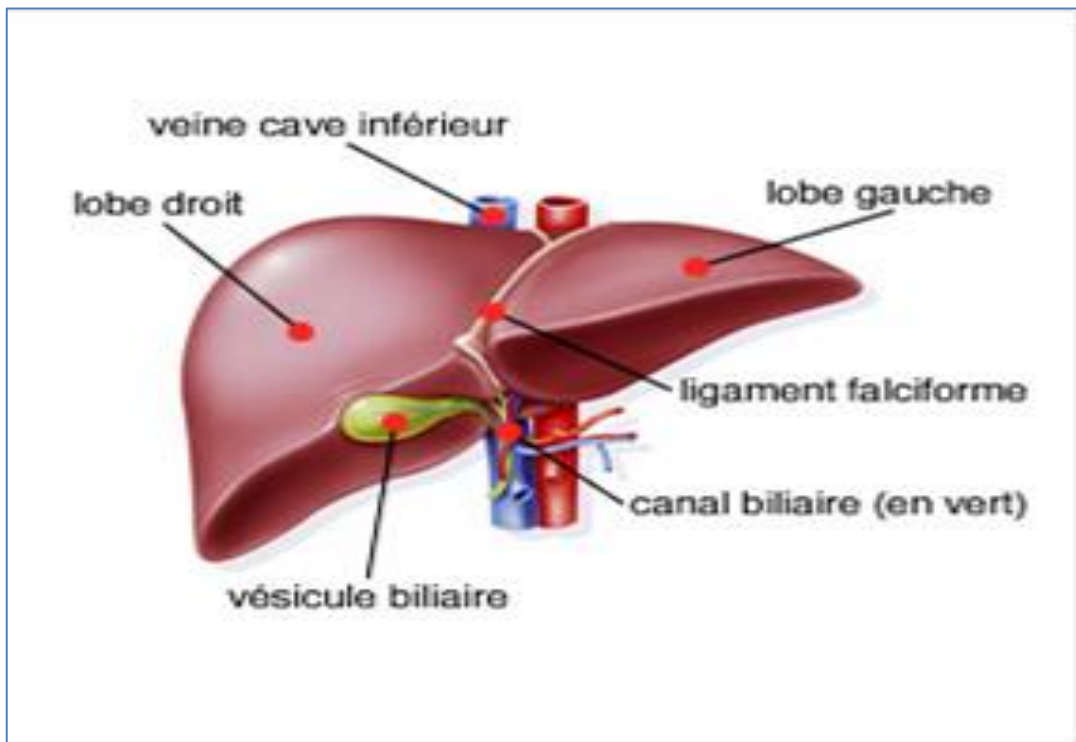


Figure 8 : Vue globale du foie (Marieb *et al* ; 2006).

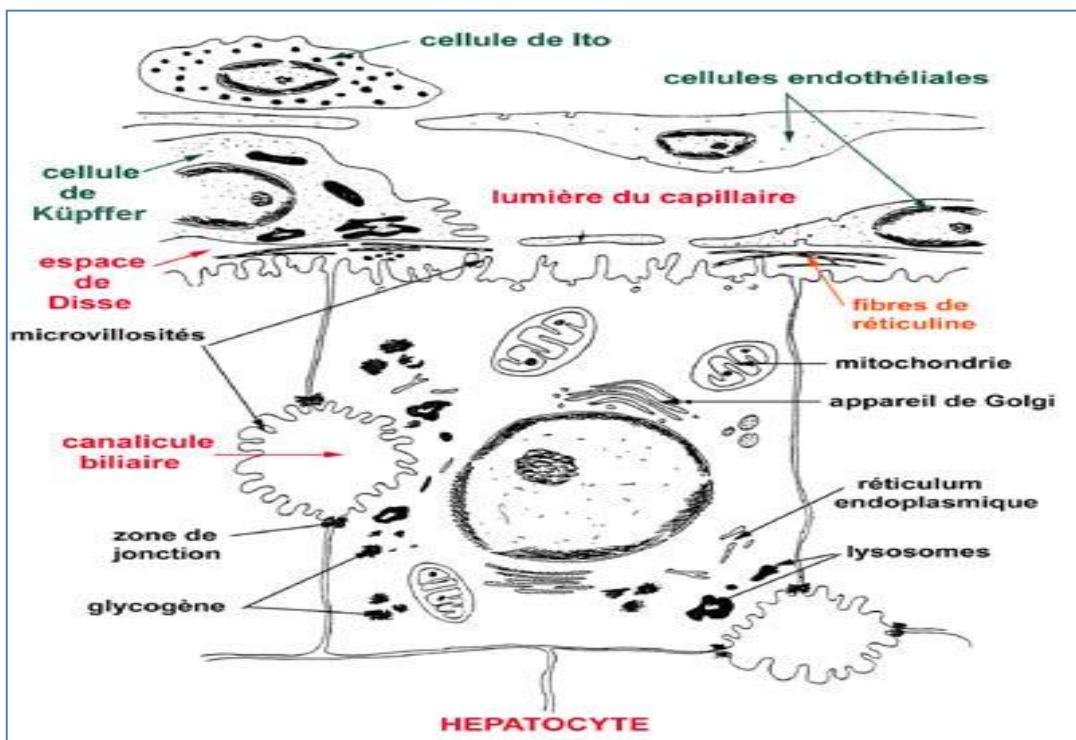


Figure 9 : Les différents cellules du foie (Bedossa ; 1997).

✓ **Hépatocyte** : Les hépatocyte sont des cellules épithéliales reliées entre elles par des jonctions épithéliales. Ils présentent trois types de surface, seules deux des trois faces sont montrées : celle en contact avec la sinusoïde, et qui présent des microvillosités, et celle qui forme le canalicule biliaire. Ils sont métaboliquement actifs et ainsi riches en organites cytoplasmiques, consomment beaucoup d'énergie et présentent donc de nombreuses mitochondries (Stevens *et al* ; 2006).

✓ **Les cellules endothéliales des capillaires sinusoides**

Les sinusoides hépatiques sont des vaisseaux dont la paroi est constituée uniquement par des cellules endothéliales qui forment un tapis discontinu. Les cellules endothéliales des capillaires sinusoides sont fenêtrées avec présence de pores de 10 nm de diamètre. Ces cellules reposent sur une lame basale discontinue (Bedossa, 1996).

✓ **Les cellules de Küpffer**

Elles sont situées à la surface luminale des cellules endothéliales et ont des fonctions de macrophages. Elles sont en particulier impliquées dans la phagocytose des hématies âgées et dans la dégradation de l'hémoglobine (Benhamou, 1993).

✓ **Les cellules de Ito**

Ces cellules appelées aussi « stellaires » sont localisées dans l'espace de Disse ; elles sont impliquées dans de nombreux processus métaboliques tels que celui de la vitamine A, la sécrétion de médiateurs et la synthèse de nombreuses molécules de la matrice extracellulaire. (Bedossa, 1996).

Canaux biliaires

Sécrétée par les hépatocytes, la bile entre dans les canalicules biliaires, canaux intercellulaires étroits débouchant dans un réseau de petits conduits collecteurs. Ces derniers déversent la bile dans les conduits biliaires, à la périphérie des lobules. Les conduits biliaires fusionnent et finissent par former les conduits hépatique droit et gauche qui s'unissent à leur tours et forment le conduit hépatique commun en sortant du foie. Le conduit hépatique commun se joint en aval au conduit cystique de la vésicule biliaire pour former le conduit cholédoque (Bedossa, 1996 ; Lacombe *et al.*, 2006).

1.1.3. Fonctions hépatiques

✓ La synthèse de la bile

Le foie accomplit de nombreuses fonctions importantes dans le corps. Le foie synthétise la bile qui aide l'intestin grêle à digérer les graisses et absorbe les graisses, le cholestérol et certaines vitamines (Forest *et al.*, 2010). Si le foie ne fabrique pas suffisamment de bile, le corps absorbe moins de vitamine K et produit moins de facteurs de coagulation (Bedossa., 1996).

✓ Le métabolisme des protéines, lipides et glucides

Le foie synthétise la majeure partie des protéines plasmatiques telles que l'albumine, protéines de l'inflammation (α 2-macroglobuline,..) et les facteurs de la coagulation (Benhamou., 1993, Fillon., 2014). Les acides aminés peuvent être transformés en corps cétoniques par désamination oxydative dans le foie et les tissus périphériques (Benhamou., 1993). Le cholestérol parvient au foie par la veine porte. Là, le foie le trie et décide de ce qu'il va en faire, en fonction des ordres hormonaux qui lui sont communiqués et qui tiennent en deux messages fondamentaux : mise à disposition pour la fabrication d'hormones, ce qui est le cas du cholestérol, stockage dans les adipocytes en ce qui concerne les triglycérides, ou utilisation dans diverses réactions de la cellule (Benhamou., 1993 ; Stevens *et al.*, 2006). Le foie contient la glucose-6 phosphatase qui enlève le groupement phosphate et donne le glucose capable de passer dans la circulation (Fillon., 2014); il fournit l'essentiel du glucose nécessaire au métabolisme du système nerveux central et d'autres organes en dégradant le

glycogène (glycogénolyse) ou en formant du glucose à partir d'autres précurseurs (néoglucogenèse) (Benhamou, 1993)

✓ La détoxification

Le foie élimine aussi des substances étrangères appelées xénobiotiques (additifs, métaux lourds, polluants alimentaires et environnementaux, médicaments...) de plus en plus nombreux et insidieux dans votre quotidien. La détoxification évolue généralement en deux phases : les réactions de phase I représentent des transformations chimiques élémentaires du substrat, oxydation, réduction, hydrolyse par exemple ; la phase II consiste en un ensemble de réactions de conjugaison, qui ajoutent au substrat un groupement très polaire favorisant sa solubilité dans l'eau (glucuronoconjugaison, sulfoconjugaison,...). Le produit final de la phase II, le glucuronide très polaire, sera aisément éliminé dans les urine (Bedossa., 1996 ; Leroux., 2016).

1.1.4. Mécanismes de l'hépatotoxicité

Le paraquat oxydé (Pq^{++}) est initialement réduit (Pq^+) par la NADPH-cytochrome c réductase. Le NADPH oxydé en $NADP^+$ est ensuite régénéré par le glucose-6-P transformé en 6-P-gluconate par la glucose-6-P-deshydrogénase. Le Pq^+ est rapidement oxydé en Pq^{++} par l'oxygène moléculaire avec formation d'un anion superoxyde. Celui-ci peut, par l'intermédiaire de la superoxyde dismutase (SOD), être transformé en eau oxygénée et oxygène moléculaire, puis en eau et oxygène moléculaire par la catalase. Si les quantités d'anion superoxyde formé sont importantes, ses voies de détoxification enzymatique se saturent et il est transformé par dismutation non enzymatique en oxygène singulet extrêmement réactif. Ce dernier va oxyder les acides gras insaturés (notamment membranaires) pour former des hydroperoxydes lipidiques. Les lipides peroxydés, en présence de certains cations métalliques, vont donner naissance à des radicaux libres qui vont entretenir et amplifier le phénomène de peroxydation lipidique. Celle-ci pourra être limitée par deux mécanismes dépendants de la vitamine E et du glutathion réduit. Le glutathion oxydé formé est réduit en présence de NADPH et de glutathion réductase (Bradberry *et al.*, 2007 ; Dere et Polat., 2001). Les modifications inverses de ces nombreux paramètres augmentent la toxicité du paraquat. Celle-ci est donc due essentiellement à la formation de radicaux libres oxygénés qui va être entretenue par la réduction de l'herbicide par le NADPH

et son oxydation par l'oxygène. Ce cycle d'oxydoréduction va également entraîner une déplétion cellulaire en NADPH, aggravée par son utilisation dans la réduction du glutathion

La régénération cyclique de ROS est la source de nombreux mécanismes de toxicité (**Figure 10**). Ces radicaux libres causent une peroxydation des lipides membranaires des cellules et des organites. Ce qui entraîne une lésion de la membrane, et provoque la cytolysé (Bradberry *et al.*, 2007). Les effets du paraquat à la dose de 20 mg / kg ont été étudiés chez la souris, ou une augmentation de l'activité de transaminases et du lactate déshydrogénase a étai bien détecté (Dere and Polat., 2001).

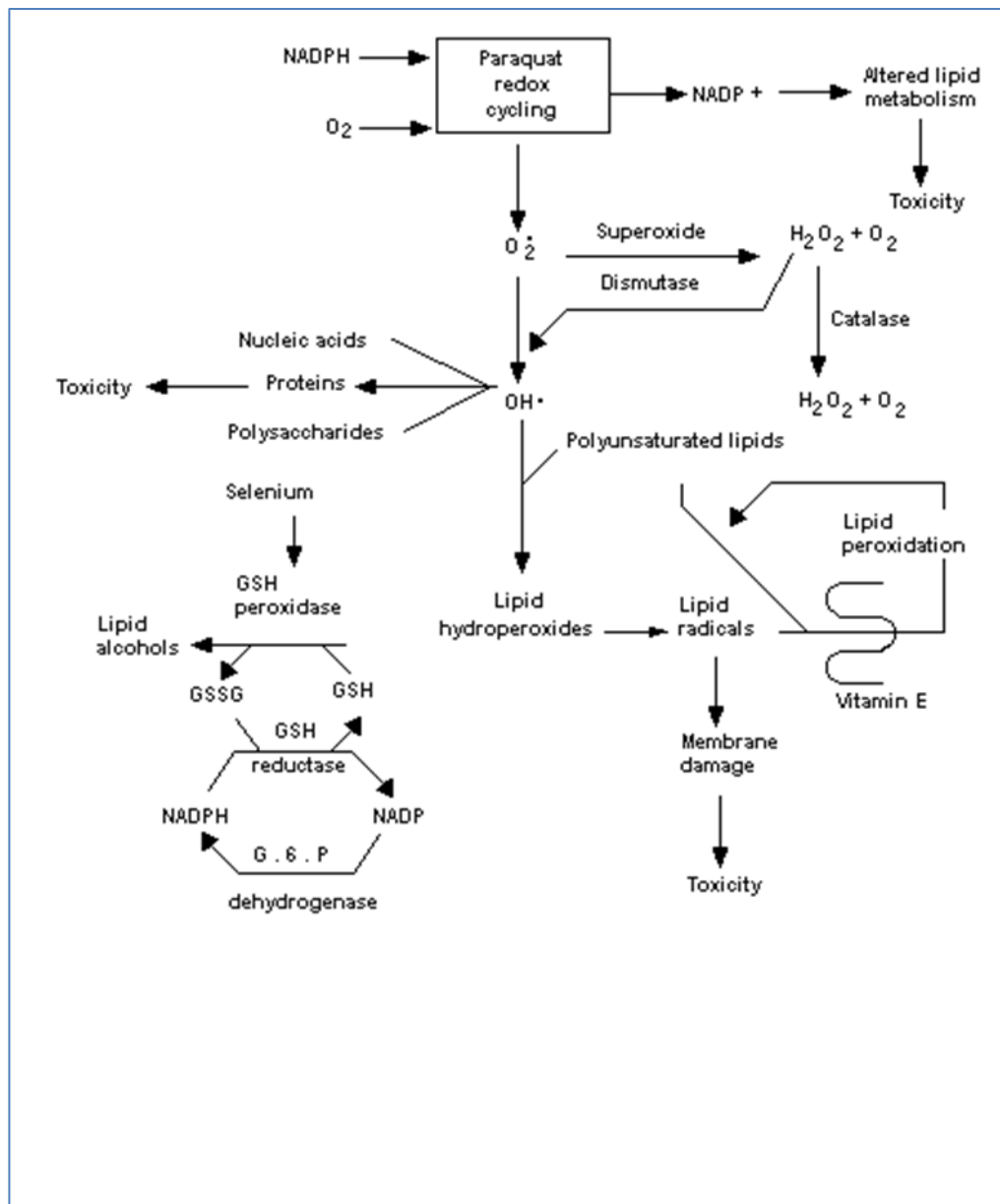


Figure 10 : Métabolisme du paraquat et les mécanismes de toxicité (Dere et Polat., 2001).

Ces résultats expliquent une atteinte hépatique sévère. Les effets toxiques du paraquat sur l'histologie hépatique ont montré cholestase centrolobulaire, nécrose hépatocellulaire avec une abondance de collagène et une légère infiltration par des lymphocytes et des leucocytes (Bataller *et al.* , 2000).

1.2. Neurotoxicité du paraquat

1.2.1. Rappel sur le système nerveux

Le système nerveux est un système complexe qui tient sous sa dépendance toutes les fonctions de l'organisme. Il se compose de centres nerveux, qui sont chargés de recevoir, d'intégrer et d'émettre des informations, et de voies nerveuses qui sont chargées de conduire ces informations. Les cellules communiquent au moyen de signaux électriques rapides et spécifiques qui entraînent des réponses presque immédiates. Réseau complexe de communication, le système nerveux contrôle et coordonne toutes les parties du corps. Il se compose du système nerveux central (encéphale et moelle épinière) et du système nerveux périphérique (les nerfs), lui-même divisé en système nerveux somatique et système nerveux autonome (Ulfig ,2006; Longstaff et Revest .,2000). Globalement, les différentes structures anatomiques du système nerveux peuvent être regroupées selon qu'elles appartiennent au système nerveux central ou au système nerveux périphérique.

Le système nerveux central comprend encéphale et la moelle épinière. L'encéphale correspond aux trois organes qui sont situés dans la cavité de la boîte crânienne qui sont le cerveau, le cervelet et le tronc cérébral. La moelle épinière est située dans le canal rachidien qui résulte de la superposition des vertèbres de la colonne vertébrale. Ces organes du système nerveux central sont des centres d'intégration qui analysent et interprètent les informations sensorielles afin de donner des commandes motrices basées sur l'expérience de l'individu, sur les réflexes ainsi que sur les conditions qui prévalent dans l'environnement externe (Lacombe *et al.*, 2006).

Le système nerveux périphérique est composé des organes du système nerveux situés à l'extérieur de la cavité crânienne et du canal rachidien donc à l'extérieur du système nerveux central. Ces organes correspondent aux différents nerfs rattachés à l'encéphale ou à la moelle épinière. Les nerfs qui se rattachent au tronc cérébral de l'encéphale sont appelés des nerfs crâniens alors que ceux qui se rattachent à la moelle épinière nerfs rachidiens sont des car ils émergent du canal rachidien. Ces nerfs constituent les voies afférentes aussi appelées voies sensitives qui acheminent les informations des récepteurs vers le système nerveux central et les voies efférentes aussi appelées voies motrices qui acheminent les réponses du système nerveux central vers les effecteurs (Longstaff et Revest., 2000).

1.2.2. Rappel histologique sur le système nerveux

Le tissu nerveux constitué de différents types cellulaires : les neurones, et les cellules gliales (**Figures 11**).

✓ Neurone

Le neurone est une cellule anatomiquement et physiologiquement spécialisée dans la réception, l'intégration et la transmission d'informations. Il possède un corps cellulaire contenant le noyau et des prolongements de deux types le premier l'axone qui produit des influx nerveux et les propage hors du corps cellulaire et libère un neurotransmetteur le deuxième les dendrites propagent les signaux électriques vers le corps cellulaires(Ulfig ,2006). La transmission nerveuse se fait par l'intermédiaire de plusieurs neurones qui sont en rapport avec les autres par leurs dendrites ou par l'articulation d'un axone avec les dendrites d'une ou de plusieurs cellules voisines. La jonction entre les éléments de deux cellules constituées une synapse. Il y a trois types de neurones unipolaires, bipolaires, et multipolaires (Longstaff et Revest, 2000).

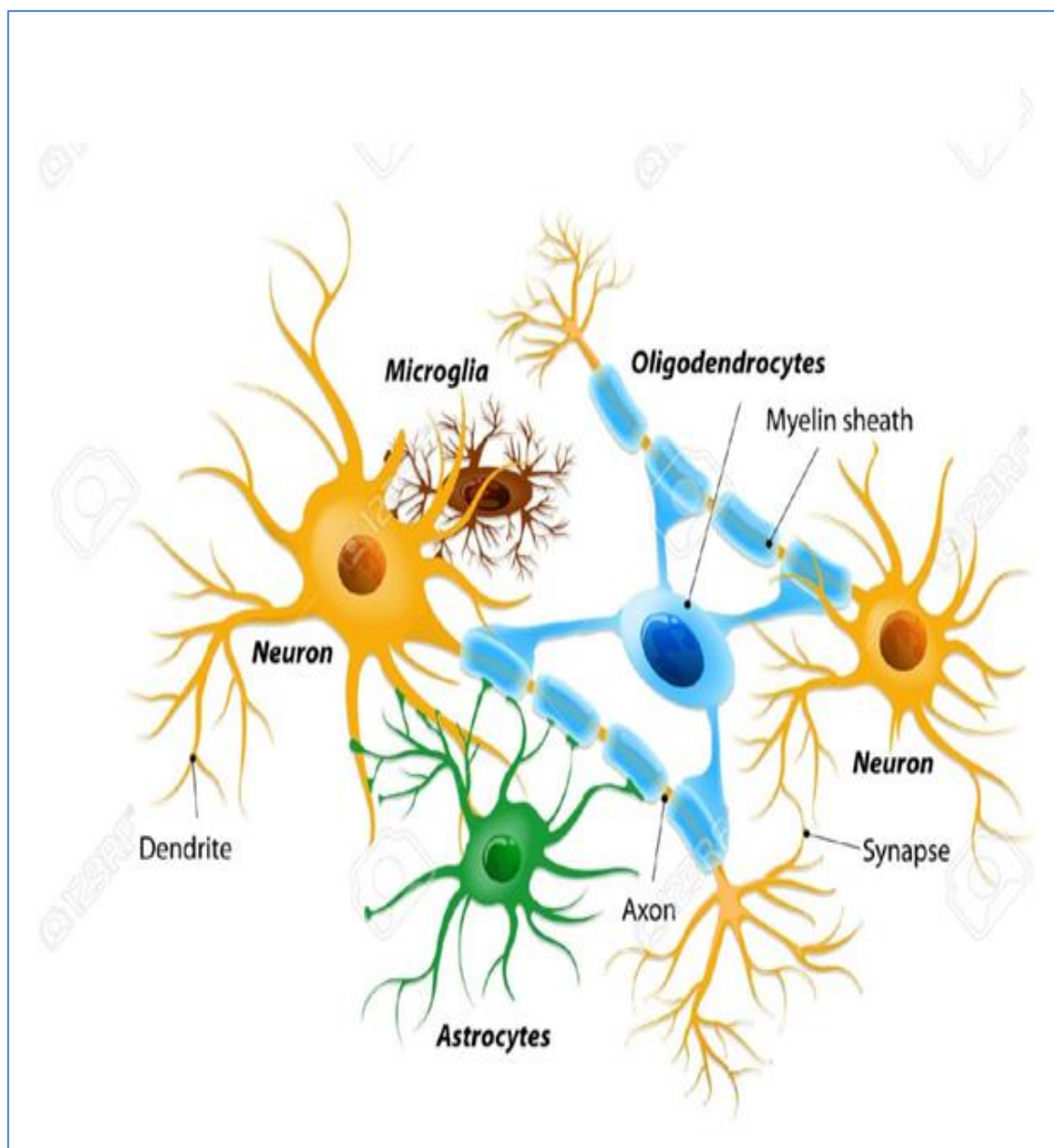


Figure 11 : Différents cellules du tissu nerveux (Lacombe *et al.*, 2006).

✓ Cellules gliales

Les cellules gliales constituent le tissu de soutien du système nerveux. Elles assurent le lien avec les vaisseaux sanguins et apportent les nutriments essentiels au fonctionnement métabolique du système nerveux. Contrairement aux cellules neuronales, les cellules gliales peuvent se multiplier, voire proliférer et devenir cancéreuses. On distingue plusieurs types de cellules gliales : les astrocytes, les oligodendrocytes, la microglie, et les cellules pependymaires (Lacombe *et al.*, 2006). Elles ont différents rôles au sein des tissus nerveux : l'isolement des tissus nerveux (Oligodendrocytes et cellules de Schwann), les fonctions métaboliques (Astrocytes), le soutien structural et une protection immunitaire (Microglie) (Junqueira *et al.*, 2001).

1.2. 3. Fonctions du système nerveux

Le système nerveux à 3 fonctions essentielles (Longstaff et Revest., 2000):

- Une fonction sensitive de détection grâce à des récepteurs qui détectent toutes les modifications de l'organisme et l'environnement extérieur.
- Une fonction d'intégration et d'analyse des informations qu'il reçoit des récepteurs.
- Une fonction motrice permettant la contraction des diverses cellules musculaires de l'organisme.

Ces fonctions sont assurés par le transfert d'information d'un neurone à l'autre s'effectue au niveau des synapses. À ce niveau, les membranes des neurones « en communication » sont proches l'une de l'autre mais séparées par un espace synaptique. Les signaux électriques ne pouvant franchir cet espace, la communication entre deux neurones se fait par l'intermédiaire de substances chimiques appelées neurotransmetteurs. Ces substances diffèrent suivant les synapses. Elles sont produites par le neurone qui envoie le message et reconnues par le neurone qui le reçoit (Tranchant et Azulay., 2012).

1.2. 4. Mécanismes de la neurotoxicité

Bien qu'il n'existe pas de preuve formelle de la neurotoxicité du paraquat chez l'homme, des études menées sur des rongeurs suggèrent qu'il causerait des lésions cérébrales semblables à celles de la maladie de Parkinson. Le paraquat, comme d'autres pesticides, est donc suspecté de favoriser l'apparition de la maladie de Parkinson chez les agriculteurs. Les mécanismes de toxicité du paraquat sont basés sur sa capacité à induire dans les tissus biologiques un stress oxydant aboutissant à la mort neuronale (Petit-Paitel, 2014).

Les premières études sur la biodistribution du paraquat en particulier dans le système nerveux central, menées dans les années 1990, indiquaient une diffusion du paraquat dans le cerveau au niveau des zones sans barrière hématoencéphalique comme l'hypothalamus. Le paraquat atteint bien les zones du cerveau jouant un rôle déterminant dans la maladie de Parkinson. Des études utilisant une administration systémique de paraquat montrent une spécificité de ses cibles avec la perte des neurones dopaminergiques, dépendante de l'âge de l'animal et de la dose (Ossowska *et al.*, 2005 ; Sahnoun *et al.*, 1999).

Une étude rapporte par ailleurs que le paraquat stimulerait le métabolisme oxydatif de la dopamine et diminuerait également les stocks de glutathion. Dans la lignée de ces travaux, l'ajout de dopamine à des cultures cellulaires favorise la toxicité du paraquat mais pas celle d'autres pesticides. L'effet du paraquat sur le métabolisme de la dopamine expliquerait donc pourquoi les neurones dopaminergiques seraient plus sensibles au stress oxydant (**Figure 12**). Le niveau de peroxydation lipidique mesure après traitement par le paraquat chez des souris, est significativement plus élevé dans la substance noire que dans les autres parties du cerveau (Kuter *et al.*, 2010). Au cours de cycle d'oxydoréduction, l'ion Pq^{2+} capte un électron d'un réducteur et le transfère à O_2 produisant l'anion superoxyde (O_2°) ce qui permet la régénération de l'ion Pq^{+} . La présence de paraquat dans une cellule permet ainsi une production continue d' O_2° et de ses dérivés tel que le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) et le radical hydroxylé HO° (Castello *et al.*, 2007).

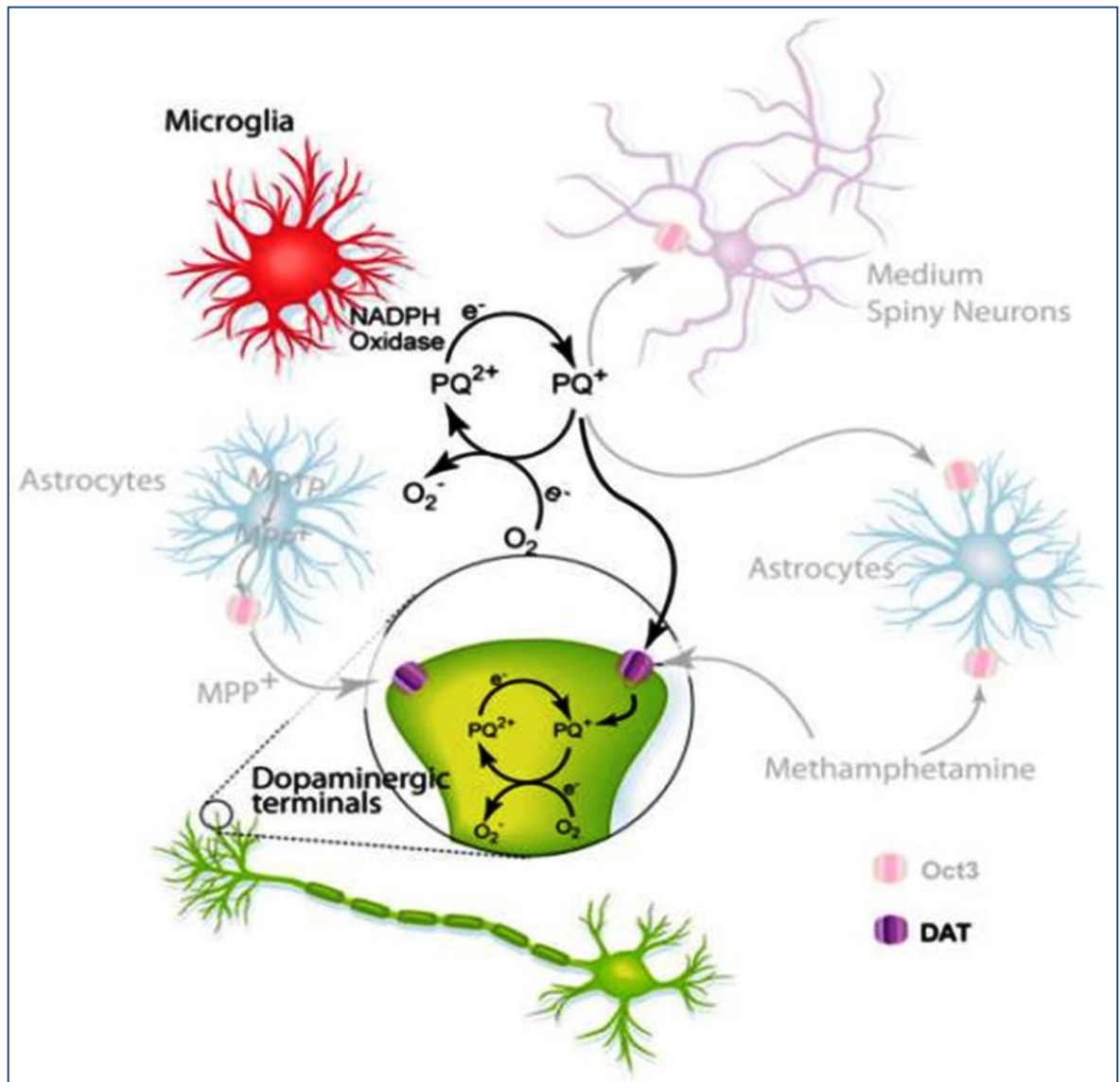


Figure 12: Mécanisme de la neurotoxicité au paraquat (Rappold *et al.*,2011).

Concernant la formation d'agrégats, en plus de son effet sur la production de ROS, le paraquat est suspecte d'activer la formation des corps de Lewy contenant de l'alpha-synucléine (et/ou de la parkine) (Petit-Paite, 2014). L'alpha-synucléine est une protéine de la famille des synucléines qui est abondante dans le cerveau humain. Les agrégats d'alpha-synucléine forment des fibrilles insolubles que l'on retrouve dans les corps de Lewy caractéristiques de certaines pathologies telles que la maladie de Parkinson. Les ROS favorise l'agrégation des alpha-synucléines ce qui amène à la toxicité neuronal selon la **Figure13** (Brandis, 2006 ; Petit-Paite, 2014). Globalement, les auteurs proposent un modèle selon lequel de faibles doses de paraquat induiraient l'accumulation et l'agrégation de alpha-synucléine dans les neurones, provoquant l'augmentation indirecte du taux de dopamine dans le striatum, qui à son tour favoriserait l'accumulation de alpha-synucléine dans les neurones dopaminergiques de la voie nigro-striée et la mort neuronale, faisant ainsi progresser la maladie (Thiruchelvam, 2000 ; Petit-Paite, 2014).

1.3. Toxicité pulmonaire du paraquat

1.3.1. Rappel sur l'appareil respiratoire

L'appareil respiratoire humain est composé d'un ensemble de structures permettant la ventilation pulmonaire. La ventilation pulmonaire est le processus d'entrée et de sortie de l'air dans les voies respiratoires ceci afin que l'organisme prélève le dioxygène contenu dans l'air, et rejette le dioxyde de carbone, déchet du métabolisme cellulaire (Marieb *et al.*, 2006). L'appareil respiratoire est constitué des structures suivantes:

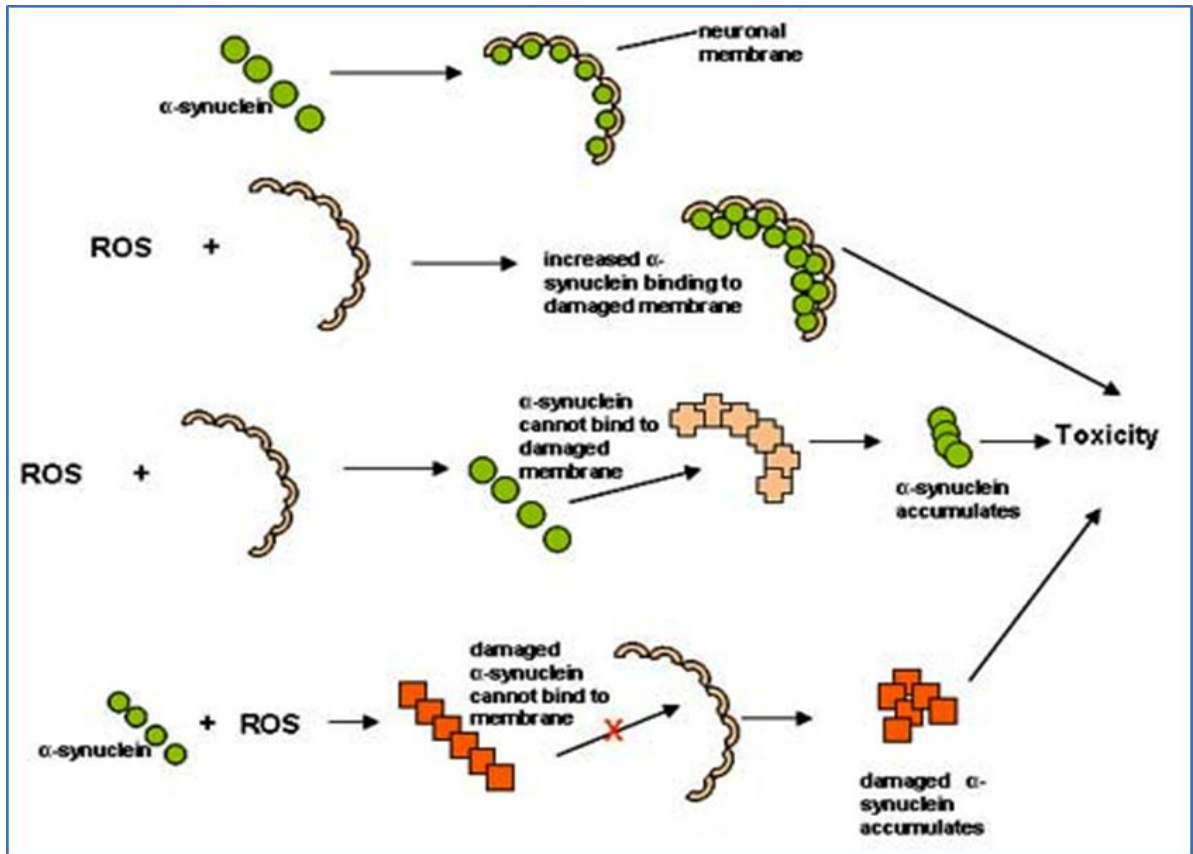


Figure 13: Rôle de Radicaux libres dans la formation de L'alpha-synucléine (Brandis, 2006).

A. Voies extra- pulmonaires

Les voies respiratoires permettent les échanges d'air entre l'atmosphère et les poumons. Elles comprennent (Junqueira *et al.*,2001):

- la cavité nasale, qui filtre, réchauffe et humidifie l'air ;
- le pharynx, qui appartient également à l'appareil digestif ;
- le larynx, qui permet en plus la phonation grâce à la présence de cordes vocales ;
- la trachée, qui purifie, réchauffe et humidifie l'air, et sécrète un mucus protecteur.

B. Voies intra-pulmonaires

Les voies intra-pulmonaires amènent l'air des voies respiratoires jusqu'aux alvéoles pulmonaires. Ce sont (Benlahouès, 2013):

- ✓ **Les bronches** : les bronches droite et gauche sont formées par la division de la trachée. Elles pénètrent dans les poumons et se ramifient en bronches secondaires de plus en plus petites. Les parois comportent des anneaux cartilagineux puis des fragments de cartilage et des fibres musculaires lisses au niveau des petites bronches appelées bronchioles.
- ✓ **Les bronchioles** : elles présentent un diamètre inférieur au millimètre, réglé par l'état de contraction des fibres musculaires lisses de leur paroi. Ces bronchioles se terminent par des vésicules pulmonaires.
- ✓ **Les vésicules pulmonaires** : elles ressemblent à des petits sacs remplis d'air. Ces vésicules sont formées d'alvéoles. Leurs parois très fines (0,2 mm) jouent un rôle important dans les échanges gazeux respiratoires. À l'intérieur des poumons, les vésicules sont compartimentées en lobules pulmonaires.

C. Poumons

Les poumons, au nombre de deux, sont des organes mous, spongieux et élastiques d'environ 1200 grammes. Le poumon gauche est plus petit que le poumon droit à cause de l'inclinaison du coeur. Les poumons sont divisés en lobes : deux pour le gauche, trois pour le droit. Les deux poumons sont séparés par le médiastin. Chaque poumon est enveloppé d'une séreuse appelée plèvre. Le rôle de la plèvre est de rendre le poumon solidaire de la cage thoracique et de l'amener à suivre ses variations de volume. La base des poumons repose sur le diaphragme (Junqueira *et al.*,2001).

✓ Les alvéoles

Les alvéoles pulmonaires sont de minces sacs creux qui prolongent les voies respiratoires, où se déroulent les échanges gazeux avec le sang. Ils se situent aux extrémités des bronchioles. Les alvéoles pulmonaires sont constituées de deux types de cellules (Marieb *et al.*, 2006) :

- les **pneumocytes I**, qui forment une mince paroi d'épithélium pavimenteux ;
- les **pneumocytes II**, qui produisent une substance tensioactive, le surfactant, et en tapissent l'intérieur de la paroi alvéolaire ; le surfactant maintient les alvéoles ouvertes en empêchant leur affaissement à l'expiration.
 - Des **macrophages** présents dans les alvéoles assurent leur protection et leur désinfection en ingérant et digérant les particules inhalées et qui ont échappé au tapis trachéo-bronchique. Les capillaires sanguins sont les plus petits vaisseaux du corps, leur paroi est constituée d'une seule couche de cellules endothéliales.

On appelle barrière alvéolo-capillaire la structure responsable des échanges de gaz respiratoires et donc de la respiration. Elle est constituée, de l'intérieur vers l'extérieur : d'un film de surfactant, d'un pneumocyte I dont la membrane a fusionné avec la paroi du capillaire et du capillaire. Elle est donc suffisamment mince pour permettre une diffusion maximale des gazes respiratoires. De manière plus générale, le nombre très important d'alvéoles pulmonaires donne aux poumons une surface d'échange optimale ((Junqueira *et al.*,2001).

✓ **La vascularisation des poumons.**

Les poumons ont pour fonction de débarrasser le sang du dioxyde de carbone et de l'oxygéner ; le sang riche en CO₂ pénètre dans les poumons par les artères pulmonaires, qui effectuent un trajet parallèle à celui des bronches. À l'intérieur des lobules, elles se ramifient encore pour former un réseau de capillaires pulmonaires entourant les alvéoles pulmonaires. Le sang se débarrasse du CO₂ et se charge en O₂. Il rejoint alors les veines pulmonaires qui aboutissent dans l'oreillette gauche (Ulfig ,2006).

D. Plèvre

La plèvre est un double feuillet séreux qui secrète et contient le liquide pleural, et qui relie les poumons à la cage thoracique tout en les maintenant ouverts. Le diaphragme est un muscle situé sous les poumons. Il s'abaisse pendant l'inspiration, pour laisser les poumons se distendre, et se relève pendant l'expiration, pour aider les poumons à expulser l'air (Junqueira *et al.*, 2001). Les différentes voies respiratoires, les poumons et les alvéoles sont illustrés sur la **Figure 14**.

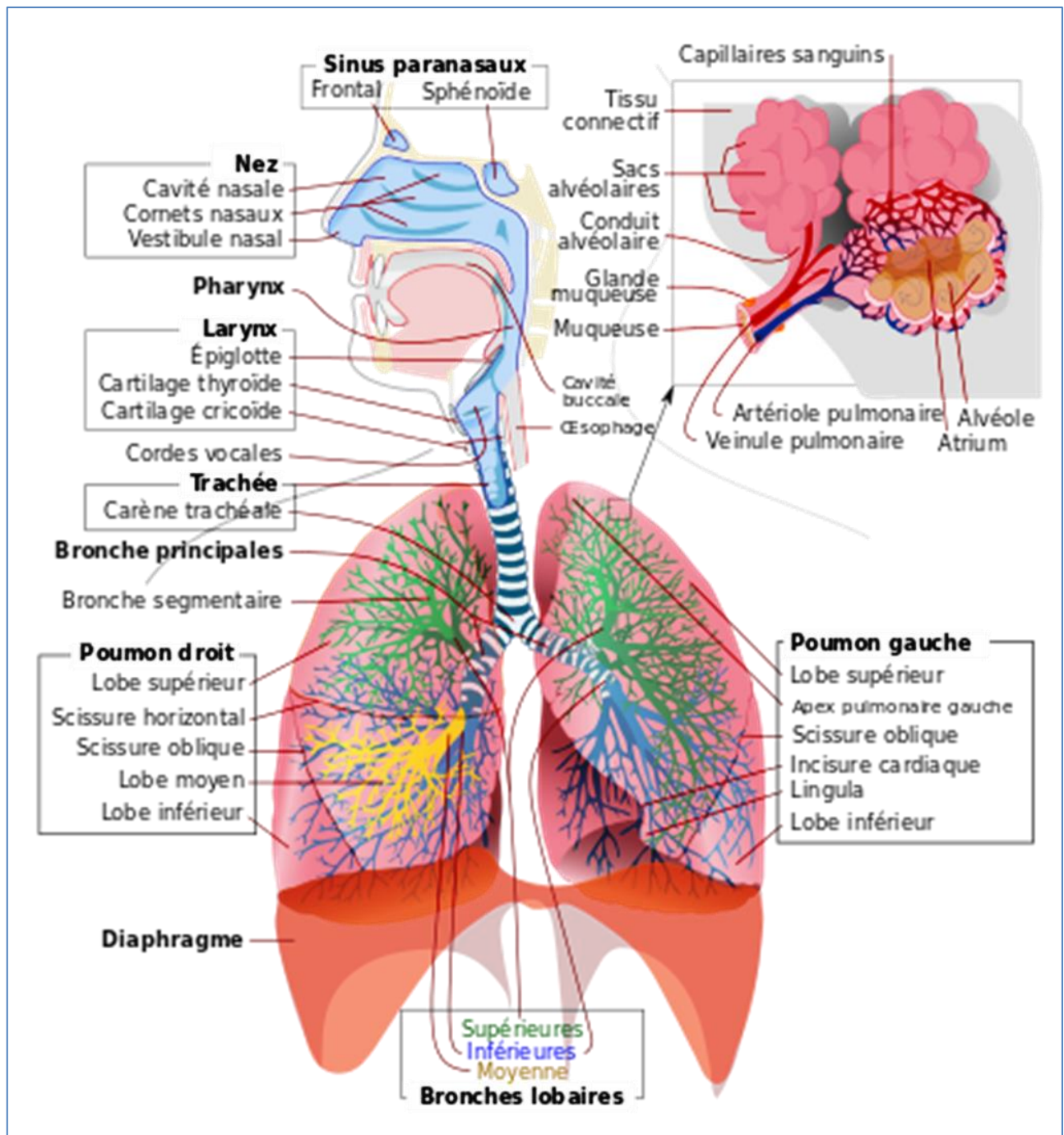


Figure 14: Voies respiratoires, poumons et les alvéoles (Wikimedia, 2016)

1.3.4. Mécanismes de la toxicité pulmonaire

Les conditions de travail du monde agricole induisent plusieurs pathologies respiratoires qui peuvent s'associer et contribuer à la sévérité de l'atteinte respiratoire. La symptomatologie reste non spécifique et se confond aisément avec une infection respiratoire virale ou bactérienne. Le rôle propre de chaque exposition est difficile à individualiser un individu donné, car le mode de travail induit le plus souvent plusieurs expositions le long d'une vie professionnelle. D'une façon générale, le paraquat est surtout redouté pour sa très importante toxicité pulmonaire. Celle-ci est due à la grande vascularisation du poumon, à sa grande capacité à fixer le toxique, et à sa possibilité d'auto-entretenir le cycle oxydoréducteur du paraquat grâce à l'oxygène. La fibrose qu'il produit est certainement due à sa cytotoxicité locale, mais également à une lésion d'alvéolite avec activation des macrophages et des neutrophiles lésant le parenchyme pulmonaire (Kervégant *et al.*,2013)

La toxicité du paraquat est due à son habilité à accepter un électron provenant de l'oxygène, ce qui rend ce dernier très réactif, et lui permet de se lier aux acides gras poly insaturés des membranes phospholipidiques, formant des lipides hydroperoxydés instables, qui vont se décomposer en radicaux libres lipidiques. Ces radicaux libres réagissent à leur tour avec d'autres acides gras poly insaturés, initiant une cascade auto catalytique de peroxidation des lipides (Sahnoun *et al.*,1998). Les membranes cellulaires sont détruites, et la mort cellulaire est inéluctable. Première phase : destruction des cellules alvéolaires épithéliales de type I et II, alvéolite, oedème pulmonaire, infiltration par les neutrophiles L'oedème aigu du poumon et la destruction parenchymateuse peuvent prendre place en quelques heures. Deuxième phase : fibrose extensive réactionnelle à l'alvéolite, prolifération des fibroblastes et précipitation de collagène qui réduisent encore l'échange gazeux. Cette fibrose s'installe en 3 à 14 jours, elle provoque la mort par anoxie (Allègre, 2004).

L'intoxication se fait le plus souvent par ingestion volontaire ou accidentelle du toxique, plus rarement par inhalation de gouttelettes ou passage transcutané. La toxicité est multiviscérale avec une atteinte hépatique, rénale et pulmonaire. Le décès survient dans les premières 48 h dans un tableau de choc réfractaire lorsque la dose ingérée dépasse 50 mg/kg, plus tardivement par fibrose pulmonaire irréversible quand elle est comprise entre 35 et 50 mg/kg. Chez l'homme, le paraquat subit une réduction et par l'intermédiaire du radical libre formé, induit la transformation de l'oxygène moléculaire en anion superoxyde à l'origine d'une peroxydation lipidique avec altération cellulaire dans les organes cibles (poumons, reins, foie). Au niveau pulmonaire les radicaux libres sont responsables de la destruction de l'épithélium alvéolaire, et ce phénomène est accentué par l'oxygénation. Le paraquat est à l'origine de la formation de radicaux libres et de nécrose tissulaire due à une peroxydation des lipides par des superoxydes. De plus, le paraquat a une affinité particulière pour les poumons du fait de l'existence d'un système concentrateur de diamine-polyamine dans les cellules épithéliales des alvéoles pulmonaires (Smith *et al.*,1999 ; Blanco-Ayala *et al.*,2014).

L'intoxication aiguë par le paraquat, herbicide largement utilisé dans le monde, est rare dans les pays développés et le plus souvent très grave. Elle est responsable d'une cytolyse hépatique, d'une insuffisance rénale aiguë tubulaire et surtout d'une insuffisance respiratoire par fibrose pulmonaire conduisant au décès. Le mécanisme lésionnel est dû à l'affinité du paraquat pour les cellules alvéolaires et induire une l'alvéolite aiguë fibrosante irréversible (Lin *et al.*,2006). Il n'existe pas d'antidote aux intoxications au paraquat et le traitement est basé sur la décontamination digestive associée à un traitement symptomatique. En effet, tout geste permettant de limiter l'absorption digestive d'une molécule aussi toxique doit être tenté. Le lavage gastrique (pratique le plus souvent abandonnée dans la prise en charge d'autres types d'intoxication) garde donc une place dans l'arsenal thérapeutique. Si l'intoxication est prise en charge précocement, un traitement adsorbant doit être initié. Tant que le patient présente une ventilation spontanée correcte, il est préférable de retarder l'intubation/ventilation le plus possible pour éviter l'oxygénothérapie car elle est susceptible d'accroître le risque de fibrose pulmonaire (Gil *et al.*,2014).

Le protocole immunosuppresseur est préconisé dans les cas d'ingestion de quantités minimales à modérées, afin de réduire le risque de décès par fibrose pulmonaire (Agarwal *et*

al.,2007 ; Lin *et al.*,2006). Certaines publications font état de travaux en cours sur d'autres molécules, comme des antioxydants tels que la vitamine C, l'acide salicylique, la déféroxamine ou encore l'acide alpha-lipoïque (Blanco-Ayala *et al.*,2014)

1.4. Embryotoxicité du paraquat

1.4.1. Rappel sur l'embryogenèse

L'embryogénèse humaine désigne le processus de développement de l'embryon humain depuis le stade de zygote jusqu'à la naissance. C'est une merveille ; une seule cellule, l'ovule fécondé, se transforme en un être humain hautement organisé formé de milliards de cellule (Lacombe, 2006).

✓ Fécondation

. La fécondation a lieu quand le matériel génétique d'un spermatozoïde fusionne avec celui d'un ovule pour former le noyau d'un ovule fécondé, appelé alors zygote. Ce dernier est la toute première cellule du nouvel individu (Lacombe, 2006).

✓ Etapes de l'embryogenèse

Le développement embryonnaire se déroule de la même manière chez tous les métazoaires. On observe plusieurs grandes étapes fondamentales :

✓ La période pré morphogénétique

Ce processus de développement commence par la fécondation. Cette dernière est l'union du gamète mâle (n) et du gamète femelle (n) pour former un œuf fécondé ou zygote (2n). Ce dernier passe directement par l'étape de la segmentation qui permet une succession de divisions mitotiques. Les cellules ou blastomères vont devenir de plus en plus petites à mesure qu'elles se divisent et l'embryon ne va pas croître en taille par rapport à la taille de l'œuf fécondé. En fin de segmentation, le germe prend l'aspect d'une mûre (stade morula) puis se creuse d'une cavité interne ou blastocœle (stade blastula) (Sherwood, 2006).

✓ **Gastrulation**

Il y a apparition de mouvements morphogénétiques: mouvements cellulaires qui vont remanier la position des blastomères dans la blastula. Ils vont être à l'origine de la morphogénèse qui établit la morphologie du futur individu. C'est la mise en place des feuilletts fondamentaux des métazoaires triploblastiques (Sherwood, 2006 ; Lacombe, 2006). Au cours de la gastrulation se met en place dans l'embryon une nouvelle cavité : l'archentéron et l'embryon devient tridermique : stade gastrula (Sherwood, 2006).

✓ **Neurulation**

Elle est marquée par la mise en place du tube neural (ébauche du névraxe : encéphale et moelle épinière) et la formation de diverses ébauches (tube digestif, corde) : stade neurula (Sherwood, 2006).

✓ **Organogénèse**

Les organes vont progressivement se différencier tout d'abord sous la forme d'ébauches non fonctionnelles puis sous la forme d'organes physiologiquement fonctionnels. Les villosités chorioniques, avec les tissus de l'utérus maternel, composent le placenta. Lorsque le placenta est formé, la structure aplatie que constitue l'embryon, maintenant entourée d'un sac rempli de liquide appelé amnios. Le cordon ombilical relie maintenant l'embryon à la mère. Grâce à lui, l'embryon recevra des nutriments provenant de l'alimentation de sa mère et de l'oxygène. Le cordon permet aussi d'évacuer une partie de ses déchets. Niché dans la cavité utérine, l'embryon baigne dans le liquide amniotique (Sherwood., 2006 ; Larsen., 2003).

Les cellules se spécialisent. Elles s'organisent en 3 groupes. Chacun constituera des parties différentes du corps du bébé : la peau, les yeux, les oreilles et le système nerveux (ectoderme), les muscles, le squelette et les vaisseaux sanguins (mésoderme), le tube digestif, le pancréas et les poumons (endoderme). A partir de la neuvième semaine de développement, l'embryon devient un fœtus, le développement fœtal se caractérise principalement par la croissance et la spécialisation des organes, ainsi que par la modification des proportions corporelle (Larsen, 2003).

1.4.2. Mécanismes de l'embryotoxicité

Plusieurs expériences ont démontré le passage du paraquat à travers le placenta. Des anomalies mineures des fœtus et une légère augmentation de mortalité postnatale ont également été mises en évidence. Cependant ces effets ne sont constatés qu'à des doses fortes qui entraînent une pathologie chez les femelles (INSR, 2012). Certains pesticides peuvent être liés à un certain nombre de problèmes de reproduction, y compris des anomalies congénitales, la stérilité, les grossesses prolongées, l'avortement spontané, les mort-nés. Des études épidémiologiques ont établi un lien entre l'exposition des parents à certains pesticides et des anomalies du tube neural, des malformations congénitales cardiaques, les malformations congénitales musculo-squelettiques, anomalies du tractus urinaire et anomalies des organes génitaux masculin (Weinberg, 2009). Des effets fœtotoxiques sont observés uniquement en présence de toxicité maternelle (Hausburg *et al.*, 2005).

Dans une autre étude, des effets fœtotoxiques chez le rat (diminution du poids corporel et augmentation de la mortalité fœtale) sont observés en présence de toxicité maternelle (diminution du gain de poids corporel) à la dose maximale testée de 8 mg/kg/j. La dose sans effet toxique pour les mères et pour le développement est de 3 mg/kg/j. Chez la souris gestantes, l'étude de toxicité sur le développement par gavage a montré une diminution du poids corporel fœtal, retard d'ossification. Les doses sans effet toxique pour les mères et pour le développement les plus basses issues de ces études sont de 1 mg/kg/j (INRS, 2012). Une étude des atteints de malformations congénitales chez les enfants en Espagne a révélé une association possible avec exposition paternelle au paraquat (Garcia *et al.*, 1998).

2. Mécanismes de protections et de traitements

La grande difficulté à limiter la faible absorption du paraquat et à augmenter son élimination cellulaire oriente la thérapeutique vers des procédés capables de diminuer sa toxicité. Certains de ces traitements parfois efficaces en expérimentation animale sont peu convaincants en toxicologie humaine. Le paraquat est métabolisé grâce à de nombreux systèmes enzymatiques il en résulte un radical mono-cation de paraquat qui est à nouveau oxydé à l'intérieur de la cellule, ce qui engendre un anion superoxyde (Sahnoun *et al.*, 1998). En présence de fer, ces radicaux libres peuvent réagir avec le peroxyde d'hydrogène (réaction Fenton) et créer des radicaux hydroxyles très dévastateurs. Cette régénération cyclique de ROS est la source de nombreux mécanismes de toxicité (Hirai *et al.*, 1992 ; Grunbaum et Gosselin, 2012). D'après Blanco-Ayala.(2014) les antioxydants peuvent être des enzymes ou de simples molécules. Certains sont produits par l'organisme, ce sont les antioxydants endogènes, ou proviennent de l'alimentation ou la médication, et sont donc exogènes.

2. 1.Systèmes antioxydants endogènes

2. 1.1.Superoxydes dismutases

Ces métalloprotéines, qui représentent une des premières lignes de défense contre le stress oxydant, assurent l'élimination de l'anion superoxyde $O_2^{\circ-}$ par une réaction de dismutation, en le transformant en peroxyde d'hydrogène et en oxygène. La SOD existe sous trois isoformes qui se différencient par leur localisation cellulaire et par leur cofacteur métallique : une forme cytosolique et nucléaire associée aux ions cuivre et zinc (Cu/Zn-SOD), une forme mitochondriale associée au manganèse (Mn-SOD) et une forme extracellulaire (EC-SOD) (Haleng et al ; 2007). La SOD intervient dans la conversion de l' $O_2^{\circ-}$ formé durant le métabolisme oxydative du paraquat (Dere et Polat., 2001).

2. 1.2. Glutathion peroxydase et réductase

La glutathion peroxydase (GPx) est une enzyme dépendante du sélénium qui a une forte affinité pour le peroxyde d'hydrogène ; elle permet donc l'élimination du peroxyde d'hydrogène, même présent à faible concentration, selon la réaction suivante (Démarchez, 2012):



Le maintien de l'activité de la GPx nécessite la régénération du glutathion (GSH) assurée par la glutathion réductase selon la réaction (Démarchez, 2012):

:



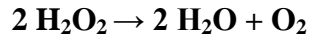
2. 1.3. Glutathion

Le glutathion (GSH) est un tripeptide composé de trois acides aminés : l'acide L-Glutamique, la L-Cystéine et la L-Glycine. Le glutathion est le thiol le plus abondant dans les organismes et les systèmes vivants. Il est antioxydant par son caractère nucléophile et radicalaire (Favier, 2003).

2. 1.4. Catalase

La catalase est une enzyme intracellulaire, localisée principalement dans les peroxysomes. Elle catalyse la réaction de détoxification du H_2O_2 (généralement produit par la SOD). Elle est surtout présente au niveau des globules rouges et du foie (Favier, 2003). Cette enzyme intervient également dans la détoxification de peroxyde d'hydrogène produit durant

le métabolisme cellulaire du paraquat (Dere et Polat., 2001). Il detoxifie le H₂O₂ selon la réaction suivante :



Les principales enzymes qui protègent contre les dommages cellulaires dus aux ROS sont le superoxyde dismutase (SOD), la catalase et la glutathion peroxydase, enzyme sélénodépendante. La SOD transforme O₂[•] en H₂O₂, et la catalase et la GPx transforment H₂O₂ en eau et en oxygène. Le glutathion réductase est une autre enzyme qui assure la régénération du glutathion utilisé dans les réactions (Sahnoun *et al.*, 1997 ; Favier,2003).

2. 2. Systèmes antioxydants exogènes

2. 2.1. Vitamine E

L'administration de vitamines E et/ou C n'a pas montré d'effet réellement positif chez l'homme. Le terme de vitamine E s'applique à deux familles de composés, les tocophérols (alpha, bêta, gamma, delta). La forme retrouvée le plus souvent dans la nature est l'alpha-tocophérol. La vitamine E est un antioxydant soluble dans les graisses (liposoluble). Elle possède aussi des propriétés anti-inflammatoires. Elle protège de l'oxydation les corps gras de l'organisme (membranes cellulaires, cholestérol...) suite à une intoxication par le paraquat (Umesh *et al.*,2008 ; Dere et Polat., 2001)

2. 2. 2. Vitamine C

La vitamine C est une vitamine hydrosoluble sensible à la chaleur et à la lumière jouant un rôle important dans le métabolisme de l'être humain et de nombreux autres mammifères. Il s'agit d'un antioxydant, molécule capable de contrer l'action néfaste d'oxydants comme les radicaux. Ce type de traitement antioxydant pourrait neutraliser les radicaux libres formés lors de l'intoxication au paraquat ou de renforcer le système antioxydant de la cellule (Hong *et al.*,2002; Redetzki *et al.*,1980).

2. 2.3. N-acétylcystéine

La N-acétylcystéine, précurseur de la synthèse du glutathion réduirait dans certains modèles expérimentaux la toxicité du paraquat au niveau de la peroxydation lipidique et de l'infiltration pulmonaire. Cette molécule peut être impliquer dans l'amélioration de la toxicité au paraquat (Yeh *et al.*, 2006). Les antioxydants pourraient constituer un traitement contre la toxicité au paraquat (Umesh *et al.*, 2008 ; Blanco-Ayala, 2014)

Certaines études proposent un protocole immunosuppresseur afin de réduire la fibrose pulmonaire. Ce protocole comporte un antimétabolite, le cyclophosphamide et deux anti-inflammatoires stéroïdiens (méthylprednisolone et dexaméthasone), dont les posologies varient selon les auteurs (Allègre, 2004 ; Kervégant *et al.*, 2013). La **Figure 15** illustre l'ensemble de mécanismes qui assurent la detoxification.

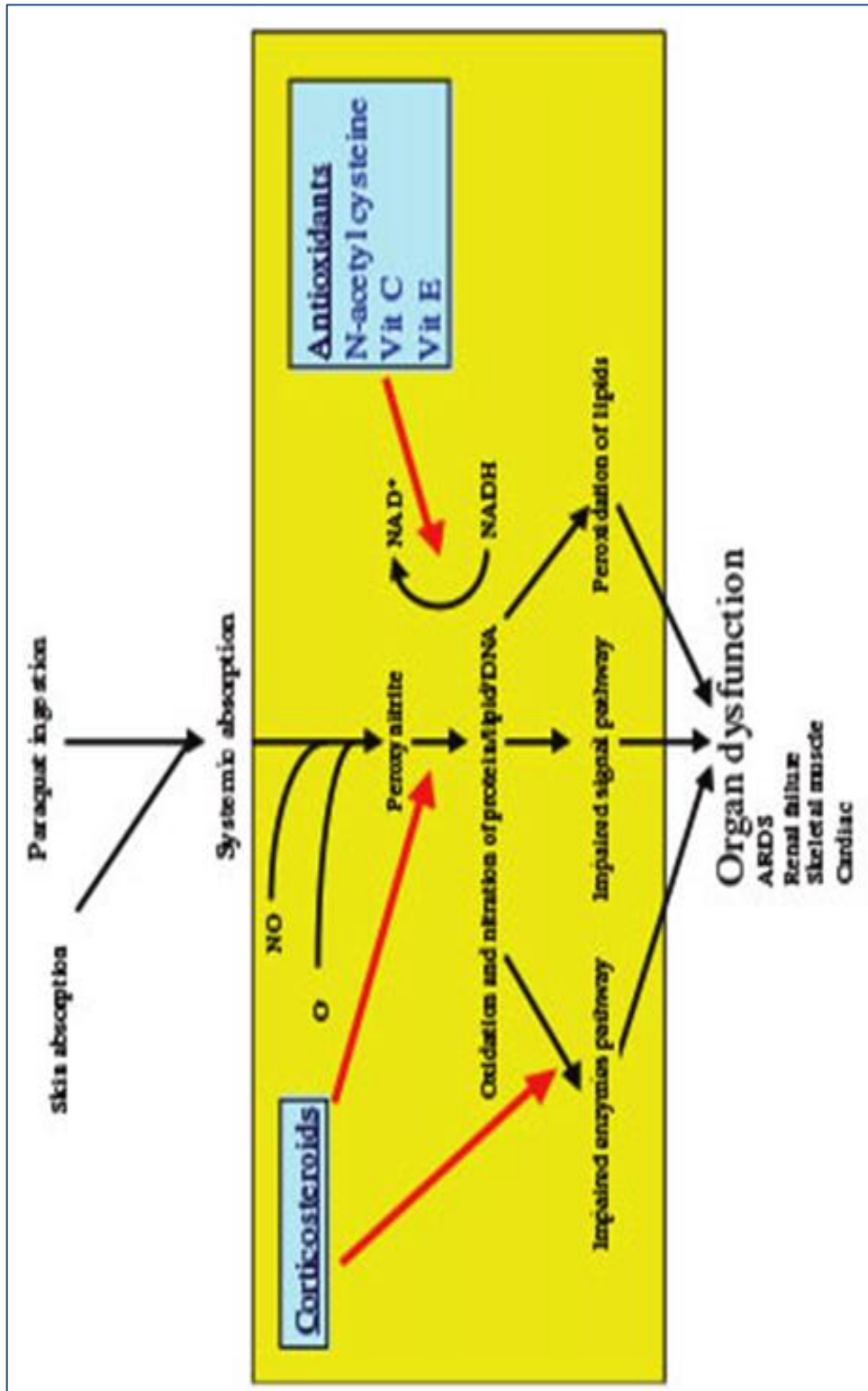


Figure 15: Rôle de systèmes antioxydants endogènes et exogène dans la prévention contre la toxicité du paraquat (Umesh *et al.*, 2008)

Conclusion

Cette étude bibliographique a mis en évidence les risques sanitaires associés à l'exposition professionnelle, accidentelle ou volontaire au paraquat. Selon les sources disponibles, il est difficile de quantifier avec exactitude tous les méfaits du paraquat sur la santé, mais beaucoup de dangers sont déjà connus.

Même avec une faible exposition, le paraquat peut avoir de graves conséquences sur l'organisme, comme provoquer l'atteinte hépato-rénale, pulmonaire, mais aussi atteindre gravement le système nerveux. De nombreux cas d'intoxication aiguë aux paraquat, parfois mortels, ont aussi déjà été décelés en milieu agricole, où l'exposition aux pesticides est la plus importante. À l'issue de cette étude, il apparaît que le stress oxydative est le responsable de la toxicité au paraquat.

En perspective de ce travail, il serait intéressant de contrôler la vente de ce produit toxique. En l'absence de traitement efficace, les seules mesures susceptibles de diminuer la fréquence et la gravité des intoxications par le paraquat sont d'ordre préventif.

Impact de l'intoxication au paraquat sur la santé

Résumé

Le phénomène du stress oxydatif n'est pas une maladie mais un mécanisme physiologique. Un excès d'espèces réactives mal maîtrisé par le système antioxydant favorisera une maladie. Le paraquat est un herbicide pour les mauvaises herbes utilisé largement en agriculture, commercialisé dans un grand nombre de pays en développement et développé, avec ceci est l'un des pesticides ou des produits chimiques influents toxiques pour la santé, car elle a des propriétés d'oxydation et la production de radicaux libres dans le corps qui conduit à générer un stress oxydatif au niveau de plusieurs organes. La toxicité du paraquat est liée à sa capacité à subir l'addition d'un électron célibataire, ce qui le transforme en radical réactif. Celui-ci réagit avec l'oxygène moléculaire pour former un anion superoxyde puis il retourne à l'état antérieur. L'anion superoxyde peut générer un radical hydroxyle, du peroxyde d'hydrogène et métabolites réactifs détruisant les biomolécules cellulaires. La toxicité du paraquat est multi-viscérale avec une atteinte hépatique, pulmonaire et neurologique. En l'absence de traitement efficace, les seules mesures susceptibles de diminuer la fréquence et la gravité des intoxications par le paraquat sont d'ordre préventif. L'utilisation de molécules antioxydantes pourrait être impliquée dans l'amélioration de la toxicité.

Mots clés : Paraquat, Stress oxydatif, Organotoxicité, Antioxydants.

Impact of paraquat intoxication on health

Abstract

The phenomenon of oxidative stress is not a disease but a physiological mechanism. Excess reactive species poorly controlled by the antioxidant system will promote disease. Paraquat is an herbicide for weed widely used in agriculture, marketed in many developing countries and developed with this is one of the pesticides or toxic chemicals influential to health because it has properties oxidation and the production of free radicals in the body which leads to generate oxidative stress in several organs. The toxicity of paraquat is linked to its ability to undergo the addition of a single electron, transforming the reactive radical. This reacts with molecular oxygen to form superoxide anion then returns to the previous state. The superoxide anion can generate a hydroxyl radical, hydrogen peroxide and reactive metabolites destroying cell biomolecules. The parquat induced multiple organ toxicity including hepatic and pulmonary and neurological disturbances. Without effective treatment, the only measures likely to reduce the frequency and severity of poisoning by paraquat are preventive. The utilization antioxidants could be involved in improving the toxicity.

Key word: Paraquat, Oxidative stress, Orgaotoxicity, antioxidants.

تأثير التسمم بالباراكوات على الصحة

ملخص

ظاهرة الاكسدة ليست مرضا بل آلية فسيولوجية، نتيجة لسوء التحكم في الفائض من العناصر النشطة بمضادات الاكسدة مما يؤدي الى ظهور المرض. الباراكوات هو مبيد للحشائش الضارة، يستخدم على نطاق واسع في الزراعة، ويسوق في العديد من البلدان النامية والمتقدمة، مع هذا هو احد المبيدات أو المواد الكيميائية السامة المؤثرة على صحة الإنسان، لان له خاصية الأكسدة وإنتاج الجذور الحرة في الجسم مؤديا إلى توليد الاجهاد التاكسدي على مستوى عدة اعضاء.

تكمّن سمية الباراكوات بقدرته على إضافة إلكترون واحد عازب، والذي يحوله الى جذر نشط. بدوره يتفاعل مع الأكسجين الجزيئي لتشكيل أنيون فائق الاكسدة ثم يعود إلى حالته السابقة، الأنيون فائق الاكسدة يستطيع أن يولد جذر الهيدروكسيل، وبيروكسيد الهيدروجين، نواتج الايض النشطة تدمر الجزيئات الحيوية للخلية.

سمية الباراكوات متعددة الاعضاء مؤدية الى قصور كبدى، رئوي و عصبي، و في غياب علاج فعال يبقى الاجراء الوحيد المتخذ للانقاص من حدة السمية بالباراكوات هو الوقاية. استعمال الجزيئات المضادة للأكسدة يستطيع ان يكون ناجعا في تحسين السمية.

الكلمات المفتاحية : الباراكوات، الاجهاد التاكسدي، تسمم الاعضاء، مضادات الاكسدة.

Références bibliographiques

Agarwal R, Srinivas R, Aggarwal AN, Gupta D. Immunosuppressive therapy in lung injury due to paraquat poisoning: a meta-analysis. *Singapore Med J.* 2007; 48(11): 1000–1005.

Allègre J. Les adsorbants dans le traitement de l'intoxication au paraquat. *Médecine d'Urgence Hospitalière.* 2004; 1-14.

Bedossa A. Foie et médicaments 1996. *Thérapie.* 34-40.

Benhamou JP. Hépatologie clinique. Flammarion, Paris, 1993. Pp :178-190.

Benlahouès D. Anatomie et physiologie de l'appareil respiratoire. *L'aide-soignante.* 2013 : 10-12.

Bhattacharyya A, Chattopadhyay R, Mitra S, Sheila E. Crowe . Oxidative Stress: An Essential Factor in the Pathogenesis of Gastrointestinal Mucosal Diseases. *Physiological Reviews.* 2014 ; 94(2): 329-354.

Blanco-Ayala T, Andérica-Romero AC, Pedraza-Chaverri J. New insights into antioxidant strategies against paraquat toxicity. *Free Radic Res.* 2014; 48(6):623-640.

Blanco-Ayala T, Andérica-Romero AC, Pedraza-Chaverri J. New insights into antioxidant strategies against paraquat toxicity. *Free Radic Res.* 2014; 48(6):623-40.

Brandis K. Oxidative Stress, α -Synuclein, and Apoptosis in Parkinson's disease. *Eukaryon Review.* 2006: 2-22.

Castello P, Drechsel D, Patel M. Mitochondria are a major source of paraquat-induced reactive oxygen species production in the brain. *J Biol Chem.* 2007; 282: 14186-14193.

Cross PC, Mercer KL. Ultrastructure cellulaire et tissulaire: Approche fonctionnelle. De Boeck, Bruxelles. 1995 : Pp 50-54.

CIP. Fiche technique paraquat. Centre d'Information sur le Paraquat pour le compte de Syngenta crop protection AG. 2016 .(<http://paraquat.com/francais/banque-de-connaissances/fiche-technique-paraquat> consulté le 12 Mars 2016).

Defraigne JO, Pincemail J. Stress oxydant et antioxydants .Rev Med Liège 2008; 63 : Synthèse 10 2008 : 10-19.

Ernouf D, Boussa N, Legras A, Lanotte R Intoxication aiguë au paraquat associée à une forte consommation d'alcool. *J Pharm Clin.* 1997; 16(2):90-96.

Fang- Ferric C. Antimicrobial reactive oxygen and nitrogen species: concepts and controversies. *Nat Rev Microb;* 2004; 2: 820-832.

FAO. Specifications and evaluations for agricultural pesticides. Paraquat dichloride. Food and Agriculture Organization, 2008: 1- 24.

Favier A. Le stress oxydant. Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. *Actu chim.* 2003 :108-115.

García AM, Benavides FG, Fletcher T, Orts E. Paternal exposure to pesticides and congenital malformations. *Scand J Work Environ Health.* 1998; 24(6):473-480.

Gardès-Albert M, Bonnefont-Rousselot D, Abedinzadeh Z, Jore D . Espèces réactives de l'oxygène Comment l'oxygène peut-il devenir toxique ? *Actu chimi.* 2003 :91-96.

Garnier R, Saviuc P, Tuppin P et Cochet A . Etude rétrospective des observations notifiées au système français de toxicovigilance (2004-2006). Rapport CCTV. Intoxication par le paraquat, 2007 : 1-183.

Gil HW, Hong JR2, Jang SH3, Hong SY. Diagnostic and therapeutic approach for acute paraquat intoxication. *J Korean Med Sci.*2014;29(11):1441-9.

Grunbaum AM, Gosselin S. Intoxication aigüe au paraquat : Description d'un cas. *Bull Inform Toxicol.*2012; 28(1):1-13.

Halliwell B. Reactive Species and Antioxidants. Redox biology Is a fundamental theme of aerobic life. *Plant Physiol.* 2006; 141(2): 312–322.

Hausburg MA, Gregory K, De Krey K, Salmen L, Michelle R., Gardiner K Effects of paraquat on development of preimplantation embryos in vivo and in vitro. *Reproductive Toxicology*, 2005; 20: 239–246.

Hirai K, Ikeda K, Wang GY. Paraquat damage of rat liver mitochondria by superoxide production depends on extra mitochondrial NADH. *Toxicology*; 1992; 72(1):1-16.

Houze P, Baud FJ, Mouy R, Bismuth C, Bourdon R, Scherrmann JM (). Toxicokinetics of paraquat in humans. *Hum Exp Toxicol.* 1990; 9: 5-12.

INRS, (2016) .Fiche toxicologique de paraquat N°182, les effets de paraquat sur la reproduction. www.inrs.fr/fichetox (consulté le 3mai2016).

Jomova K, Valko M. Advances in metal-induced oxidative stress and human disease. *Toxicol.* 2011;283(2):65-87.

Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO. Histologie (2ème édition). PICCIN, Paris, 2001: Pp:156,170,338-349.

Kervégant M, Merigot L, Glaizal M, Schmitt C, Tichadou L, de Haro L. Paraquat Poisonings in France during the European Ban: Experience of the Poison Control Center in Marseille. *J Med Toxicol.* 2013; 23: 144–147.

Kuter K, Nowak P, Golembiowska K, Ossowska K. Increased reactive oxygen species production in the brain after repeated low-dose pesticide paraquat exposure in rats. *Neurochem Res.* 2010; 35(8):1121-30.

Lacombe M. Abrégé d'anatomie et de physiologie humaine. Lammaire, Paris, 2006 : Pp 8-72.

Larsen. W. Embryologie humaine. De Boeck, Paris, 2003: Pp: 18-23.

Lin JL, Lin-Tan DT, Chen KH, Huang WH. Repeated pulse of methylprednisolone and cyclophosphamide with continuous dexamethasone therapy for patients with severe paraquat poisoning. *Crit Care Med.* 2006; 34(2): 368–373.

Lock EA. The effect of paraquat and diquat on renal function in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol*; 1979; 48: 327-336.

Longstaff A, Revest P. Neurobiologie moléculaire. Dunod, Paris, 2000 : Pp 56- 59.

Marieb EN. Biologie humaine. Pearson, Paris, 2006 :Pp76-98.

Mohammadi-Bardbori A, Ghazi-Khansari M. Alternative electron acceptors: Proposed mechanism of paraquat mitochondrial toxicity. *Envir Toxiol Pharm.*2008; 26:1–5.

Moisan F, Elbaz A. Maladie de Parkinson et exposition aux pesticides. *Environ Risque Sante.* 2011 ;10: 372-384.

Ossowska K, Wardas J, Kuter K, Nowak P, Dabrowska J. Influence of paraquat on dopaminergic transporter in the rat brain. *Pharmacol Rep.* 2005; 57: 330-335.

Ossowska K, Wardas J, Smialowska M, Kuter K, Lenda T. A slowly developing dysfunction of dopaminergic nigrostriatal neurons induced by long term paraquat administration in rats. *Eur J Neurosci.* 2005; 22: 1294-1304.

Petit-Paitel A. Toxicité de l'herbicide paraquat. *Bulletin de veille scientifique.*2004; N° 25 :71-74 .

Phaniendra L, Jestadi DB, Periyasamy L (). Free radicals: properties, sources, targets, and their implication in various diseases. *Indian J Clin Biochem.* 2015; 30(1):11-26.

Rappold P, M, Cui, M, Chesser, A. S, Tibbett, J, Grima, J. C, Duan, L, Sen, N, Javitch, J. A, Tieu, K. Paraquat neurotoxicity is mediated by the dopamine transporter and organic cation transporter-3. *Proceedings of the national academy of sciences,* 2011; 108(51): 20766-20771.

Sahnoun. Z, Jamoussi. K, Zeghal. KM., Free radicals and antioxidants: human physiology, pathology and therapeutic aspects(I). *Therapie.* 1997; 52(4):251-70.

Sahnoun. Z, Jamoussi. K, Zeghal KM. Free radicals and antioxidants: physiology, human pathology and therapeutic aspects (II).*Therapie.* 1998; 53(4):315-39.

Sherwood L. Physiologie humaine. Deebok, Paris, 2006: Pp 130 - 145.

Smith L, Lewis C P, Wyatt I, Cohen G M. The importance of epithelial uptake systems in lung toxicity. *Environ Health Perspect.* 1990; 85: 25–30.

Thiruchelvam M, M Brockel JB, Richfield EK, Baggs, D.A. Cory-Slechta F. Potentiated preferential effects of combined paraquat and maneb on nigrostriatal dopamine systems. *Brain Research.* 2000 : 873225 – 873234.

Tranchant C, Azulay JP. Neurologie. Lavoisier, Paris, 2012: Pp 21-25.

Ulfig U. Précis d'histologie. Maloine, Paris, 2006 : Pp 65-72,111-127 .

Umesh G L; Anish A. Survival after massive intentional overdose of paraquat. *Afr. med. J.* 2008; 98 (5):370-371.

Weidauer E, Lehmann T, Rämisch A, Röhrdanz E, Foth H. Response of rat alveolar type II cells and human lung tumor cells towards oxidative stress induced by hydrogen peroxide and paraquat. *Toxicol Lett.* 2004;151(1):69-78.

Weinberg S. Un guide pour les ONG sur les pesticides dangereux et la SAICM. *International Pops Elimination Network.* 2009 : 1-20.

Wikipédia. Le paraquat (<https://fr.wikipedia.org/wiki/Paraquat>; mise à jour 24 Mars 2016).

Wikipédia. La toxicologie (<https://fr.wikipedia.org/wiki/Toxicologie>; mise à jour 19 Avril 2016).

Yeh ST, Guo HR, Su YS, Lin HJ, Hou CC, Chen HM, Chang MC, Wang YJ. Protective effects of N-acetylcysteine treatment post-acute paraquat intoxication in rats and in human lung epithelial cells. *Toxicology.* 2006; 223 (3):181-90.

Azza HAMZAOUI

Zahra GHEDABNA

Mouna HOGGAS

Date de soutenance : 05/06/2016

Thème : l'impact de l'intoxication au paraquat sur la santé

Nature du diplôme : Master

Domaine : science de la nature et de la vie

Mention : Toxicologie et santé

Résumé :

Le phénomène du stress oxydatif n'est pas une maladie mais un mécanisme physiologique. Un excès d'espèces réactives mal maîtrisé par le système antioxydant favorisera une maladie. Le paraquat est un herbicide pour les mauvaises herbes utilisé largement en agriculture, commercialisé dans un grand nombre de pays en développement et développé, avec ceci est l'un des pesticides ou des produits chimiques influents toxiques pour la santé, car elle a des propriétés d'oxydation et la production de radicaux libres dans le corps qui conduit à générer un stress oxydatif au niveau de plusieurs organes. La toxicité du paraquat est liée à sa capacité à subir l'addition d'un électron célibataire, ce qui le transforme en radical réactif. Celui-ci réagit avec l'oxygène moléculaire pour former un anion superoxyde puis il retourne à l'état antérieur. L'anion superoxyde peut générer un radical hydroxyle, du peroxyde d'hydrogène et métabolites réactifs détruisant les biomolécules cellulaires. La toxicité du paraquat est multi-viscérale avec une atteinte hépatique, pulmonaire et neurologique. En l'absence de traitement efficace, les seules mesures susceptibles de diminuer la fréquence et la gravité des intoxications par le paraquat sont d'ordre préventif. L'utilisation de molécules antioxydantes pourrait être impliquées dans l'amélioration de la toxicité.

Mots clés : Paraquat, Stress oxydative, Organotoxicité, Antioxydants.

Lieu de travail : université des Frères Mentouri-Constantine 1

Jury d'évaluation :

Président du jury : MENAD Ahmed (Prof- UFM Constantine).

Rapporteur : BAALI Nacera (MAA- UFM Constantine).

Examineurs : BELMAHI Mohammed El Habib (Prof- CHU Constantine).

AMRANI Amel (MCA- UFM Constantine).

Année universitaire

2015 – 2016

