

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



UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAID-TLEMEN
FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE
ET SCIENCES DE LA TERRE ET DE L'UNIVERS
DEPARTEMENT DE BIOLOGIE



Laboratoire de physiologie, Physiopathologie et Biochimie de la Nutrition

Mémoire pour l'obtention du diplôme de magister en biologie

Option : Physiopathologie cellulaire

THEME:

*Aspect qualitatif et quantitatif des lipoprotéines sériques chez
les agriculteurs utilisant les pesticides
dans la région de Tlemcen*

Présenté par : M^{elle} DJELLOULI Fouzia

Soutenu le :

Devant le jury :

Présidente : *Mme BELARBI. M*, Professeur, Université de Tlemcen

Promotrice : *Mme MERZOUK. H*, Professeur, Université de Tlemcen

Examinatrices : *Mme BOUANANE. S*, Maitre de conférences, Université de Tlemcen

Mme BABA AHMED. FZ, Maitre de conférences, Université de Tlemcen

Année Universitaire 2012-2013

Dédicace

Avec l'aide de dieu le tout puissant qui nous accompagne et nous aide toujours dans notre vie, j'ai pu terminée ce travail et je le dédie :

Aux êtres les plus chères a mon cœur, mon père et ma mère.

A mes frères et mes sœurs, en particulier

mon petit frère et mes petites sœurs, les fleurs de notre famille.

A notre merveilleuse promotion de physiopathologie cellulaire pour l'année universitaire 2010/2011.

Et tous ceux qui m'ont aidé et m'ont encouragé de près ou de loin et à tous ceux qui ont apporté une touche à ce travail, je leur dit du fond du cœur merci.

Remerciement

Je tiens à exprimer mes sincères remerciements à Mme MERZOUK Hafida, professeur à la faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, des Sciences de la terre et de l'univers, département de Biologie, Université Abou bekr Belkaid de Tlemcen. Un grand merci à mon encadreur et mon professeur pour avoir dirigé ce travail, pour son sérieux et ses efforts afin de m'aider, de me conseiller et de m'orienter, je lui exprime mon profond respect et mes chaleureux remerciements.

J'adresse mes plus sincères remerciements à Mme BELARBI M, professeur à l'Université de Tlemcen d'avoir accepté de présider ce travail. Recevez tout mon respect.

J'exprime toute ma reconnaissance à Mme BABA AHMED F Z et Mme BOUANANE S, Maîtres de conférences à l'Université de Tlemcen, qui m'ont fait l'honneur d'accepter d'examiner ce travail. Je vous exprime mes meilleurs remerciements.

Ce mémoire de magister n'aurait pas été aussi agréable sans la bonne ambiance qui règne au laboratoire. Merci à tous les membres de laboratoire de la Physiologie, Physiopathologie et Biochimie de la Nutrition à la faculté SNVTU, Département de Biologie, Université Abou bekr Belkaid de Tlemcen, pour leur disponibilité, leur aide et leur gentillesse.

Sommaire

Introduction	1
État actuel sur le sujet	
1. LES PESTICIDES.....	5
1.1. Définition	5
I.2. Classification	5
I.3. Pesticides et santé	6
I.3.1. Situation dans le monde	6
I.3.2. Pesticides et toxicité	6
I.3.2.1 Toxicité aigue.....	6
I.3.2.2. Toxicité chronique	7
I.3.2.3. Pesticides et cancers	7
I.3.2.4. Pesticides et effets neurologiques	8
I.3.2.5. Pesticides et effets sur la reproduction	8
I.3.3. Pesticides en Algérie	8
II. LES LIPOPROTEINES	10
II.1. Définition et structure	10
II.2. Classification.....	10
II.3. Le métabolisme intravasculaire des lipoprotéines.....	12
III. PESTICIDES ET METABOLISME LIPIDIQUE	14
Matériel et méthodes	
I.1. Population étudiée	21
I.2. Prélèvement sanguin et préparation des échantillons	21
II. Analyses biochimiques	21
II.1. Détermination des teneurs en glucose	21
II.2. Détermination des teneurs en urée	22
II.3. Détermination des teneurs en créatinine	22
II.4. Détermination des paramètres lipidiques et protéiques au niveau du plasma et des différentes fractions des lipoprotéines.....	22
II.4.1 Séparation des lipoprotéines	22
II.4.2. Détermination des teneurs en cholestérol	23
II.4.3. Détermination des teneurs en triglycérides	23

II.4.4. Détermination des protéines totales	24
II.4.5. Détermination des teneurs en albumine.....	24
II.5. Evaluation de l'activité enzymatique de la lécithine cholestérol acyl transférase (LCAT)	24
II.6. Oxydation in vitro des lipoprotéines et dosage des diènes conjugués	25
III. Analyse statistique	26
Résultats et interprétations	
I. Caractéristiques de la population étudiée	27
II. Paramètres biochimiques plasmatiques chez les hommes témoins et les agriculteurs ..	27
II.1. Teneurs plasmatiques en glucose et albumine	27
II.2. Teneurs plasmatiques en urée et créatinine	27
II.3. Teneurs plasmatiques en lipides	27
III. Teneurs en lipides et en protéines totales des lipoprotéines sériques chez les hommes témoins et les agriculteurs	27
III.1. Teneurs en cholestérol	27
III.2. Teneurs en triglycérides	33
III.3. Teneurs en protéines totales	33
IV. Activité plasmatique de la LCAT chez les hommes témoins et les agriculteurs	33
V. Taux d'oxydation des lipoprotéines plasmatiques chez les hommes témoins et les agriculteurs	33
Discussion	37
Conclusion	48
Références bibliographiques	49
Annexes	61

Liste des abréviations

ABCA1 : Transporteur ATP dépendant (ATP binding cassette A1)
ABCG1 : Transporteur ATP dépendant (ATP binding cassette G1)
AChE : Acétylcholinestérase
AhR : Récepteur de l'aryl-hydrocarbure (Aryl hydrocarbon receptor).
Apo : Apolipoprotéine
Apo B/E-R : LDL-récepteur
BChE : Butyrylcholinestérase
C : Cholestérol
CE : Cholestérol estérifié
CETP : Protéine de transfert des esters de cholestérol (Cholesteryl ester transfer protein)
CL : Cholestérol libre
CM : Chylomicrons
DDE : Dichlorodiphényldichloroéthylène
DM : Dexaméthasone
DDT : Dichlorodiphényltrichloroéthane
FAO : Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture
GLUT 4 : La protéine de transport du glucose dépendante de l'insuline de type 4 (Glucose transporter 4)
HDL : Lipoprotéines de haute densité (High density lipoprotein)
HDLc : Cholestérol de la fraction HDL
HDL-TG : Triglycérides de la fraction HDL
HL : Lipase hépatique (Hepatic lipase)
HCB : Hexachlorobenzène
HepG2 : Cellules d'hépatome humain
IDL : Lipoprotéines de densité intermédiaire (Intermediate density lipoprotein)
IGFBP-1 : Facteur de croissance analogue à l'insuline associé à la protéine 1 (Insulin-like growth factor-binding protein 1)
IMC : Indice de masse corporelle
LCAT : Lécithine cholestérol acyl transférase (Lecithin-cholesterol acyltransferase)
LD : Dose létale
LDL : Lipoprotéines de faible densité (Low density lipoprotien)
LDL-TG : Triglycérides de la fraction LDL
LPL : Lipoprotéine lipase (Lipoprotein lipase)
Lyso-PC : Lyso-phosphatidylcholine
MEHP : Mono-2-ethyl hexyl-phthalate
NF- κ B : Facteur nucléaire kappa B (Nuclear factor-kappa B)
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PC : Phosphatidylcholine
PCBs : Polychlorobiphényles
PI3K : Phosphatidylinositol 3-kinases

PL : Phospholipides
PLTP : Protéine de transfert des phospholipides (Phospholipid transfer protein)
PNUE : Programme des Nations Unies pour l'environnement
POPs : Polluants organiques persistants
PPAR : Récepteur activé par les proliférateurs de peroxysomes (Peroxisome proliferator-activated receptor)
RAR : Récepteur de l'acide rétinoïque (Retinoic acid receptor)
ROS : Espèces réactives de l'oxygène (Reactive Oxygen Species)
RXR : Récepteur X de rétinoïdes (Retinoid X receptor)
SBA : Sérum d'albumine bovine
SM : Sphingomyéline
SR-BI : Récepteur scavenger de classe B, type 1 (Scavenger receptor class B type 1)
TCDD : 2, 3, 7, 8-tétrachlorodibenzo-p-dioxine
TG : Triglycérides
T (lag) : Temps de la phase de latence
T (max) : Temps de l'oxydation maximale
TNF- α : Facteur de nécrose tumorale-alpha (Tumor necrosis factor-alpha)
VLDL : Lipoprotéines de très faible densité (Very low density lipoprotein)
VLDLapo : Apolipoprotéines de la fraction VLDL
VLDL-TG : Triglycérides de la fraction VLDL

Liste des figures

Figure 1 : Pesticides et santé en Algérie	9
Figure 2 : Structure d'une lipoprotéine	11
Figure 3 : Métabolisme intravasculaire des lipoprotéines.....	15
Figure 4 (a) : Réaction de la LCAT.....	16
Figure 4 (b) : Rôle de la LCAT dans le transport réverse du cholestérol	17
Figure 5 : Teneurs plasmatiques en glucose et albumine chez les hommes témoins et les agriculteurs	29
Figure 6: Teneurs plasmatiques en urée et créatinine chez les hommes témoins et les agriculteurs	30
Figure 7: Teneurs plasmatiques en cholestérol et triglycérides chez les hommes témoins et les agriculteurs	31
Figure 8: Teneurs en cholestérol des lipoprotéines sériques chez les hommes témoins et les agriculteurs	32
Figure 9: Teneurs en triglycérides des lipoprotéines sériques chez les hommes témoins et les agriculteurs	34
Figure 10: Teneurs en protéines totales des lipoprotéines sériques chez les hommes témoins et les agriculteurs.....	35
Figure 11: Activité plasmatique de la LCAT et taux d'oxydation des lipoprotéines plasmatiques chez les hommes témoins et les agriculteurs.....	36

Liste des tableaux

Tableau 1. Concentrations et pourcentages massiques des lipides et des protéines composants les particules des lipoprotéines séparées par centrifugation séquentielle	13
Tableau 2. Caractéristiques de la population étudiée	28

Liste des tableaux des annexes

Tableau A1. Teneurs plasmatiques en quelque paramètres biochimiques chez les hommes témoins et les agriculteurs	61
Tableau A2. Teneurs en cholestérol des lipoprotéines sériques chez les hommes témoins et les agriculteurs	61
Tableau A3. Teneurs en triglycérides des lipoprotéines sériques chez les hommes témoins et les agriculteurs.....	62
Tableau A4. Teneurs en protéines des lipoprotéines plasmatiques chez les hommes témoins et les agriculteurs.....	62
Tableau A5. Activité plasmatique de la LCAT et taux d'oxydation des lipoprotéines sériques chez les hommes témoins et les agriculteurs	63

Introduction

L'incidence des maladies cardiovasculaires, de l'obésité et du diabète sucré, est en croissance, au cours de ces dernières décennies. Bien que le changement de mode de vie soit l'un des facteurs de risque impliqués dans ces maladies, la contribution des contaminants de l'environnement ne peut pas être négligée. Les pesticides sont l'un des contaminants les plus courants qui sont délibérément rejetés dans l'environnement pour lutter contre la menace des ravageurs qui affectent la qualité et la quantité des ressources alimentaires (Ambali et al., 2011).

L'utilisation des pesticides soulève un certain nombre de préoccupations environnementales. Plus de 98% d'insecticides pulvérisés et 95% d'herbicides peuvent atteindre une destination autre que leurs espèces ciblées, y compris l'air, l'eau, les aliments et les systèmes vivants non ciblés. La dérive des pesticides se produit lorsque les pesticides en suspension dans l'air sous forme de particules sont transportés par le vent à d'autres domaines. Une des causes de la pollution de l'eau est l'utilisation des pesticides. Certains d'entre eux sont des polluants organiques persistants. Ainsi, ces produits chimiques toxiques sont devenus une partie intégrante de l'écosystème. Étant donné que ces substances sont chimiquement conçus pour agir comme un poison contre les organismes nuisibles (espèces cibles), ils laissent des effets dévastateurs sur les autres êtres vivants dans l'environnement en intoxiquant les organismes non ciblés y compris les humains et conduisant à des risques potentiels pour leur santé (Agrawal et Sharma, 2010).

De nombreux travaux de recherches internationaux montrent de fortes corrélations entre la manipulation de pesticides dans le cadre d'une activité professionnelle agricole et l'apparition de dermatoses, d'allergies et de certains cancers, notamment hématopoïétiques, du cerveau, des reins ou de la prostate (Baldi et Lebailly, 2007 ; Mehri, 2008 ; Mohammed-Brahim et Garrigou, 2009). Il est d'autre part acquis que certains pesticides, qui fonctionnent suivant des mécanismes de neurotoxicité peuvent également provoquer des effets neurotoxiques sur les travailleurs agricoles. Les effets aigus résultant d'expositions à de fortes doses sont bien documentés. Des effets chroniques, comme des troubles neurocomportementaux et neurodégénératifs tels que la maladie de Parkinson ou la maladie d'Alzheimer, ou des troubles neuromoteurs et sensoriels, sont aussi désormais associés à des expositions professionnelles à certains pesticides (Nathalie, 2010).

À la suite de travaux menés aux États-Unis depuis le début des années 1990 (Krimsky, 2000), certains pesticides sont désormais considérés en France comme de potentiels ou probables

perturbateurs endocriniens, susceptibles de provoquer différents types de pathologies : des cancers (du sein, de la prostate, des testicules), des atteintes de la fonction reproductrice (fertilité masculine, malformation de l'appareil génital masculin), ou encore des troubles, plus ou moins importants, du système immunitaire et de la fonction thyroïdienne (Foster et Agzarian, 2008).

Les études épidémiologiques ont été principalement réalisées auprès de populations professionnellement exposées, en particulier les agriculteurs. Dans les années à venir, les études s'adressant à la population générale et s'intéressant aux expositions domestiques ou environnementales, en particulier à des moments critiques de la vie, seront amenées à se développer. Les groupes les plus vulnérables, en particulier les femmes enceintes, les nourrissons et les enfants, devront faire l'objet d'une attention toute particulière (Multigner, 2005).

Il existe plusieurs rapports sur les troubles métaboliques, l'hyperglycémie, ainsi que le stress oxydatif suite à des expositions aiguës et chroniques aux pesticides (Karami-Mohajeri et Abdollahi, 2011). Le diabète sucré (diabète de type 2) résulte probablement de l'interaction des facteurs génétiques et environnementaux. Outre le lien génétique, un certain nombre de comportements de vie et l'exposition inévitable aux xénobiotiques, ont également été suggérés comme des facteurs contribuant au développement de cette maladie (Rezg et al., 2010).

Le métabolisme des lipoprotéines (VLDL, LDL et HDL) comprend trois principaux processus, les lipoprotéines sont produites par le foie, puis perdent leurs triglycérides par la lipolyse et sont finalement repris de la circulation sanguine par le foie. Le processus de la lipolyse se produit dans les tissus extrahépatiques sous l'action de la lipoprotéine lipase (LPL), qui affecte principalement les lipoprotéines de très faible densité (VLDL), alors que la lipolyse hépatique se fait grâce à la lipase hépatique, affectant principalement les petits IDL et les LDL, lipoprotéines de densité intermédiaire et ceux de faible densité (Van Schalkwijk et al., 2011).

Les HDL sont sécrétées sous forme de particules discoïdes contenant l'apo A1 et pauvre en lipides. Ces particules vont acquérir rapidement les phospholipides et le cholestérol non estérifié à partir des tissus par l'intermédiaire du transporteur ABC-A1 et devenant des HDL sphériques. Le HDL cholestérol sera estérifié grâce à l'activité de la lécithine cholestérol acyl

transférase (LCAT). Les esters de cholestérol sont captés par le foie à l'aide de récepteur "scavenger" de classe B, type 1 (SR-BI) (Franco et al., 2011).

En plus de ces enzymes qui jouent un rôle très important dans le métabolisme des lipoprotéines, il a été prouvé que la cholinestérase plasmatique (BChE) est également associé à ce métabolisme. L'association est déterminée entre l'activité cette enzyme et le métabolisme des lipoprotéines contenant l'apoprotéine B (Tutor-Crespo et al., 2004).

Encore appelée la butyrylcholinestérase (EC3.1.1.8, BChE), a une importance pharmacologique et toxicologique importante (Marek et al., 2012). c'est une enzyme ayant une fonction physiologique inconnue, bien que sa localisation chromosomique et sa structure est connu chez l'homme (Bradamante et al., 2006). L'altérations de l'activité de BCHE peut affecter le métabolisme des médicaments, le métabolisme des lipides et le clivage de l'acétylcholine, entraînant différents symptômes cliniques (Marek et al., 2012). La BChE est un biomarqueur des événements et des processus qui conduisent à la dyslipidémie et à l'apparition du syndrome métabolique, et celles qui augmentent le risque de maladies cardiovasculaires et de diabète de type 2 (Benyamin et al., 2011). Récemment, les études montrent que l'aspect apprécié de l'activité de BCHE est son association avec les lipides plasmatiques, la concentration des lipoprotéines, l'obésité, le syndrome métabolique et le diabète de type 2 (Li et al., 2008). En dépit de nombreuses études pharmacogénétiques qui ont été faites, la fonction physiologique de BChE et les raisons de liens entre l'activité de cette enzyme et le syndrome métabolique sont inconnus (Benyamin et al., 2011).

En raison des activités humaines croissantes dans le but d'accroître les produits agricoles par une utilisation indiscriminée des pesticides en provoquant une inhibition de l'activité du cholinestérase, le facteur de risque a augmenté (Imran et al., 2010).

Les effets des pesticides sur la santé de l'homme sont de plus en plus documentés. Les atteintes à la santé des agriculteurs sont aujourd'hui démontrées à la fois pour les effets aigus mais aussi pour des effets à long terme. En ce qui concerne le consommateur exposé via les résidus présents dans l'eau de boisson ou les aliments, il est très difficile de discriminer le rôle spécifique des pesticides par rapport aux nombreuses autres substances chimiques contaminant notre environnement (Narbonne, 2008).

Plusieurs travaux sur l'homme et sur l'animal montrent que les pesticides interfèrent avec le métabolisme des lipoprotéines et peuvent être associés à l'apparition de l'athérosclérose

(Abdel-Rahim et al., 2009 ; Ambali et al., 2011). De plus, les altérations des lipoprotéines semblent être associées à la présence d'un stress oxydatif après exposition aux pesticides.

Les objectifs de notre travail sont basés sur la détermination des modifications des lipoprotéines sériques, ce qui permet de mieux comprendre l'effet des pesticides sur le métabolisme et le profil lipidique chez l'homme. On a donc effectué une étude sur des agriculteurs utilisant les pesticides dans la région de Tlemcen.

Notre protocole expérimental implique le dosage des paramètres biochimiques sériques et le dosage du cholestérol, des triglycérides et des apoprotéines au niveau des fractions de lipoprotéines séparées par méthode de précipitation. L'oxydation des lipoprotéines est aussi analysée afin de vérifier la présence d'un stress oxydatif chez les agriculteurs.

État actuel

Sur

Le sujet

I. Les pesticides

Le monde agricole a connu une révolution qui l'a progressivement fait passer à une activité industrielle. L'augmentation des rendements s'est faite en parallèle à une utilisation intensive de produits phytosanitaires (Karami-Mohajeri et Abdollahi, 2011).

Aujourd'hui, on assiste à une explosion de l'utilisation de ces produits souvent désignés avec une nuance péjorative par le public sous le terme de « pesticide » (Benzine, 2006).

I.1. Définition

Un pesticide est une substance ou un mélange de substances utilisées pour tuer un parasite. Un pesticide peut être une substance chimique, biologique ou agent (tel qu'un virus ou une bactérie), un antimicrobien, un désinfectant ou un dispositif utilisé contre les ravageurs. Selon la FAO, un pesticide est une substance, ou un mélange de substances, utilisé pour empêcher d'agir, détruire ou neutraliser un ravageur, un vecteur de maladie humaine ou animale, une espèce végétale ou animale nocive ou gênante au cours de la production, de la transformation, de l'entreposage, du transport ou de la commercialisation de denrées alimentaires, de produits agricoles, de bois et de dérivés du bois, ou d'aliments pour animaux. Cette substance peut être susceptible d'être administrée à des animaux pour détruire les insectes, arachnides ou autres parasites à la surface de leur corps ou à l'intérieur de leur organisme (Agrawal et Sharma, 2010).

I.2. Classification

Le monde des pesticides est très complexe et avec des classes chimiques extrêmement diverse et l'utilisation de ces substances en agriculture mais aussi en voirie et en jardinerie est massive (Narbonne, 2008).

Les organophosphorés, les organochlorés et les carbamates représentent les trois principaux groupes chimiques synthétiques des pesticides (Mitra et al., 2011).

Les pesticides regroupent les herbicides, les fongicides, les insecticides, les nématocides, les acaricides, les rodenticides, les molluscides et les algicides, selon les cibles vers lesquelles ils sont plus particulièrement destinés (Penel et Vansteene, 2007).

I.3. Pesticides et santé

I.3.1. Situation dans le monde

L'utilisation des pesticides a connu un développement important au cours des dernières décennies. Elle a fortement contribué à l'amélioration des rendements agricoles et permis un énorme progrès dans la maîtrise des ressources alimentaires (Camard et Magdelaine, 2010).

La France se situe parmi les tous premiers pays utilisateurs des pesticides au niveau mondial (Baldi et Lebailly, 2007). On parle d'environ 80 à 100 000 tonnes/an de pesticides sur le territoire français (Narbonne, 2008). Les pesticides les plus couramment utilisés sont les herbicides (42%) suivi par les fongicides (37%) et les insecticides (9%) (Lebailly et al., 2009). C'est le premier consommateur européen et le quatrième consommateur mondial de pesticides derrière les Etats-Unis, le Brésil et le Japon (Camard et Magdelaine, 2010).

Le Maroc importe annuellement une quantité moyenne de 8000 tonnes de pesticides à usage agricole dont les insecticides occupent la première place (35-40 %) suivis des fongicides (35%), les herbicides (15 %). Le reste (10%) est constitué par les autres catégories de pesticides (nématocides, acaricides , ...etc.) (Benzine, 2006).

I.3.2. Pesticides et toxicité

L'intoxication aux pesticides est une cause importante de morbidité et de mortalité à travers le monde (Achour et al., 2011).

Les pesticides, de par leurs propriétés intrinsèques, représentent un danger potentiel pour l'homme en cas de contact inopiné. Leur usage, professionnel ou domestique, suscite de nombreuses interrogations quant aux conséquences délétères qu'ils pourraient avoir sur la santé. Si les effets des intoxications aiguës sont assez bien connus, les conséquences à long terme, suite à des expositions chroniques, le sont beaucoup moins (Multigner, 2005).

I.3.2.1 Toxicité aigue

En population générale, les effets aigus des pesticides, faisant suite à une exposition à de fortes doses, s'observent rarement. Ils surviennent en cas d'empoisonnements accidentels (jardiniers amateurs, accidents chez des enfants) ou volontaires (suicides) (Camard et Magdelaine, 2010).

Selon le rapport de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), le nombre annuel d'intoxications par pesticides est estimé entre 1 et 5 millions, dont plusieurs milliers de cas mortels.

Les résultats d'une étude rétrospective réalisée au Maroc montrent qu'il s'agissait essentiellement d'intoxications isolées (93,7 %) qui se sont produites à domicile dans 81,9 % des cas, en milieu professionnel (3,8 %), dans un lieu public (1,4 %) et au sein des écoles (1,03 %) (Rhalem et al., 2009).

Les pays en développement sont particulièrement touchés par ce fléau en raison d'un manque de réglementation, de systèmes de surveillance et d'une insuffisance d'accès aux systèmes d'information. Selon un rapport commun publié par la FAO (Organisation des Nations unies pour l'alimentation et l'agriculture), le PNUE (Programme des Nations unies pour l'environnement) et l'OMS, les pays en développement qui n'utilisent que 25 % des pesticides produits dans le monde, enregistrent 99% des intoxications mortelles dues à ce type de produit. (Idrissi et al., 2010)

Le risque d'exposition est important, chez les agriculteurs qui utilisent fréquemment des doses importantes de produits. Les effets observés sont des brûlures au niveau des yeux, des lésions cutanées, des troubles neurologiques et hépatiques, des manifestations digestives et respiratoires, des troubles cutanéomuqueux et rhino-pharyngiques (Camard et Magdelaine, 2010).

I.3.2.2. Toxicité chronique

La toxicité chronique est, quant à elle, nettement moins bien connue et beaucoup plus difficile à mettre en évidence. Elle peut être associée à une absorption de faibles quantités de pesticides présents dans différents milieux sur une longue période de temps. Elle peut provoquer différents problèmes de santé : cancers, problèmes de reproduction et de développement, affaiblissement du système immunitaire, troubles hormonaux et neurologiques (Stéphanie, 2006).

I.3.2.3. Pesticides et cancers

La part réelle des expositions environnementales ou professionnelles (notamment aux pesticides) comme facteurs de risque des cancers est sans doute sous-estimée. C'est particulièrement vrai pour la France qui est le premier utilisateur de pesticide en Europe.

On estime aujourd'hui que la part attribuable aux expositions professionnelles représenterait 2 à 8 % de la mortalité par cancer (soit 3000 à 12000 décès par année en France) (Baldi et Lebailly, 2007).

Certains pesticides ont montré des interférences potentielles avec le bon fonctionnement des régulations hormonales et ont été baptisés perturbateurs endocriniens. Leur implication dans

la genèse de certains cancers hormonodépendants (cancer de la prostate et du sein) est vraisemblable, mais toutefois pour un nombre limité de molécules (Karami-Mohajeri et Abdollahi, 2011).

Les données épidémiologiques du cancer du sein, en faveur d'une véritable pandémie, et le caractère bien établi de son estrogéno-dépendance suggèrent de nouveaux facteurs de risque qui pourraient impliquer les xénoestrogènes, en particulier les pesticides organochlorés (Fenichel et Brucker-Davis, 2008).

Les pesticides organochlorés sont des perturbateurs endocriniens, qui peuvent agir en perturbant la fonction physiologique des hormones endogènes et donc, éventuellement, augmenter le risque de cancer de la prostate (Kumar et al., 2010).

I.3.2.4. Pesticides et effets neurologiques

Les pesticides sont le principal facteur de l'environnement associé à l'étiologie des troubles neurodégénératifs chez l'homme (Astiz et al., 2009).

La maladie de Parkinson est une maladie neurodégénérative d'origine multifactorielle faisant intervenir des facteurs environnementaux et génétiques. Parmi les facteurs de risques environnementaux, les résultats d'études épidémiologiques et toxicologiques sont en faveur d'une association entre l'exposition aux pesticides et la maladie de Parkinson (Moisan et Elbaz, 2011).

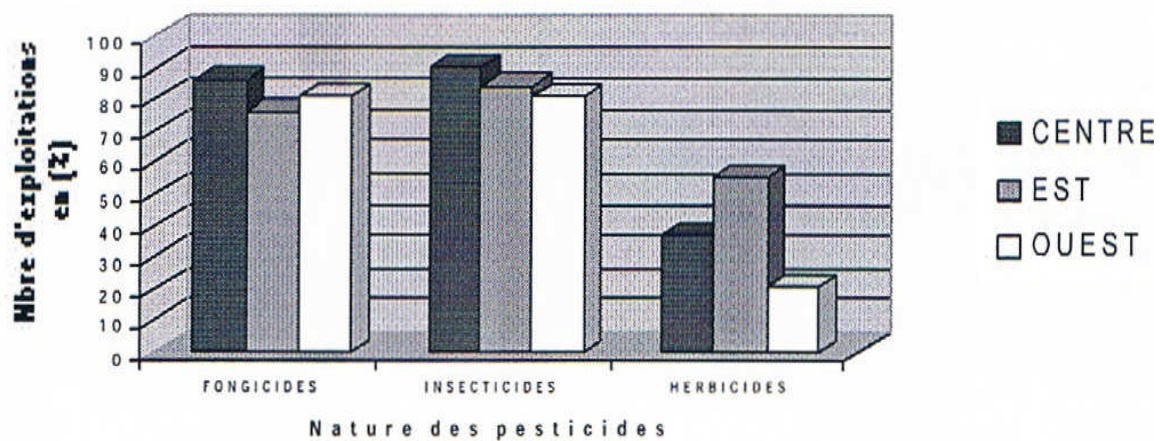
I.3.2.5. Pesticides et effets sur la reproduction

L'exposition aux pesticides peut être une cause majeure des troubles de la reproduction chez l'homme et l'animal (Casas et al., 2010).

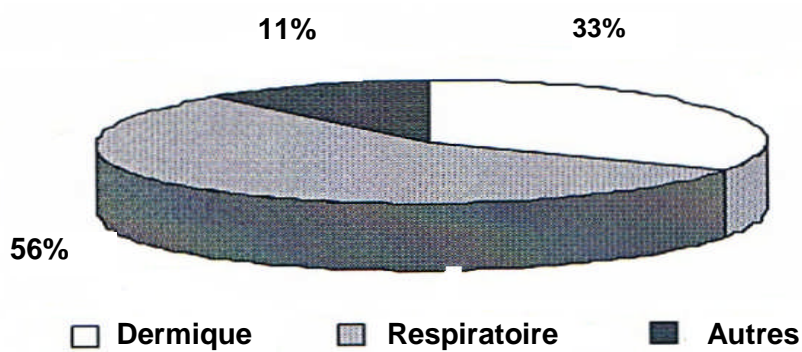
Chez des familles d'agriculteurs, l'étude a rapporté des cas de retards de fécondité, avortements spontanés, morts fœtales, accouchements prématurés, tératogénèse, mais aussi des anomalies de l'appareil sexuel (Narbonne, 2008).

I.3.3. Pesticides en Algérie

Les enquêtes auprès des agriculteurs et des revendeurs ont permis de donner un aperçu sur les pesticides en Algérie, dont l'utilisation est faible comparée aux pays développés. Les pesticides les plus utilisés en Algérie sont les fongicides et les insecticides contrairement aux pays développés où les herbicides occupent la première place (Figure 1 (a)). 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



(a)



(b)

Figure 1 : Pesticides et santé en Algérie (Dahoun -Tchoulak et Moussaoui, 2003).
 (a) Nature des pesticides utilisés en Algérie (b) Les types d'allergies apparues.

en grande partie par le non respect des mesures de protection et des recommandations d'utilisation des pesticides (Figure 1 (b)). La sensibilisation et l'information sur ces produits restent la solution la plus appropriée pour la prévention des risques engendrés (Dahoun - Tchoulak et Moussaoui, 2003).

II. Les lipoprotéines

II.1. Définition et structure

Les particules de lipoprotéines sont généralement connues comme des agrégats micellaires avec des lipides hydrophobes situés dans le noyau et les molécules amphipathiques dans la surface (Kumpula et al., 2008). Les lipoprotéines sont caractérisées par la présence de protéines spécifiques de poids moléculaire variable à leurs surfaces appelées les apolipoprotéines. Elles ont une double fonction de structure et de régulation métabolique. Elles assurent la cohésion du complexe lipidique et sa solubilisation et agissent également comme activateurs des enzymes du métabolisme des lipides à la surface de ces lipoprotéines et aussi en tant que ligands pour des récepteurs à la surface cellulaire (Figure 2) (Saïle et Taki, 2007).

I.2. Classification

Les lipoprotéines peut être divisées selon leurs propriétés physiques (la taille et la densité) en :

Chylomicrons (CM)

Qui sont responsables du transport des lipides alimentaires des intestins aux tissus. Ils ont un diamètre variable de 800 à 5000 Å, une densité de 0.93 g/ml et ils sont composés d'environ 86% de TG, 3% d'EC, 2% de CL, 7% de PL et 2% de protéines.

Lipoprotéines de très faible densité (VLDL)

Les VLDL sont fabriquées et sécrétées par le foie. Elles participent à la voie endogène des lipoprotéines, soit du foie vers les tissus périphériques. Ces particules, d'un diamètre variant de 300 à 700 Å et d'une densité de 0.95 à 1.010 g/ml.

Lipoprotéines de densité intermédiaire (IDL)

Les IDL sont issues de l'hydrolyse des VLDL par les lipases. Sont de taille et de densité intermédiaires aux VLDL et aux LDL, soit de 272 à 300 Å et de 1.008 à 1.019 g/ml.

Lipoprotéines de faible densité (LDL)

Les LDL sont issues des IDL et constituent la dernière classe qui résulte de la cascade des lipoprotéines contenant l'apo B-100. La taille des LDL est d'environ 220 à 272 Å et leur densité varie entre 1.019 et 1.060 g/ml.

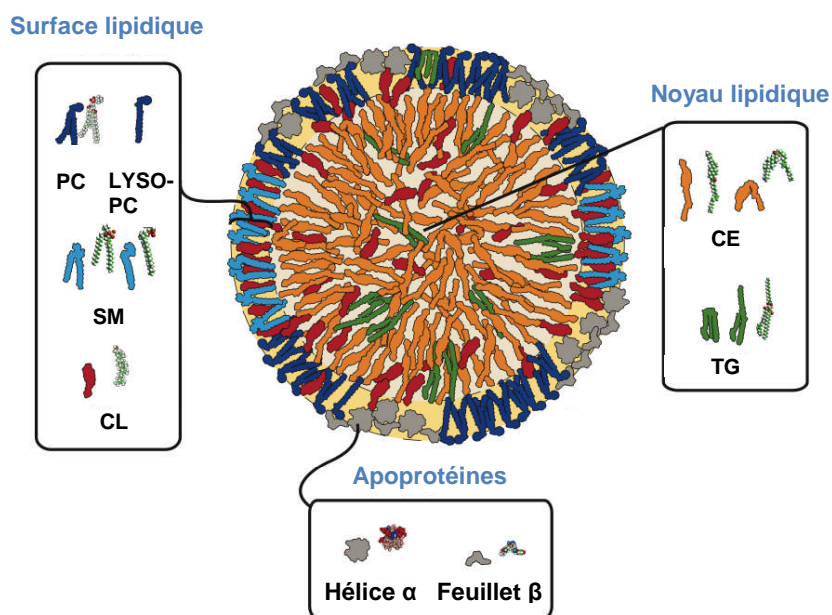


Figure 2 : Structure d'une lipoprotéine (Kumpula, 2011).

PC, phosphatidylcholine ; Lyso-PC, lyso-phosphatidylcholine ; SM, sphingomyéline ; CL, cholestérol libre ; TG, triglycérides ; CE, cholestérol estérifié.

Lipoprotéines de haute densité (HDL)

Les particules HDL en circulation peuvent être divisées en trois catégories selon leur densité : les HDL naissantes, les HDL₂ et les HDL₃.

Les HDL₃ et les HDL₂ ont successivement une taille de 70 à 90 Å et de 90 à 100 Å avec une densité de 1.125 à 1.210 g/ml et de 1.063 à 1.125 g/ml (Hogue et al., 2004).

La composition des différentes fractions (HDL, LDL, VLDL) est détaillée dans le tableau 1. (2007).

II.3. Le métabolisme intravasculaire des lipoprotéines

Le métabolisme des lipoprotéines joue un rôle clé dans la santé et la maladie. Les mesures relatives tels que le HDL cholestérol et le LDL cholestérol, sont utilisés en commun pour décrire le statut métabolique global de l'individu et le risque potentiel pour l'athérosclérose et les complications vasculaires (Kumpula et al., 2010).

Il est bien établi que le foie joue un rôle central dans la cascade des particules des apolipoprotéines B (apo B) grâce au système de transport endogène des lipides vers les différents tissus, en produisant et en sécrétant des particules VLDL dans la circulation (Adiels et al., 2008). La lipoprotéine lipase (LPL) est la principale enzyme responsable de l'hydrolyse des triglycérides circulants pour les deux classes des lipoprotéines riches en triglycérides, les chylomicrons et les VLDL, générant des acides gras libres qui sont soit oxydés dans le muscle ou ré-estérifiés dans le tissu adipeux, et de glycérol qui est retourné vers le foie (Lim et al., 2009).

Les particules des remnants de chylomicrons nouvellement générées sont ensuite éliminées par le foie, alors que les particules des remnants de VLDL sont soit encore modifiées, par l'action de la lipase hépatique (HL) et la protéine de transfert des esters de cholestérol (CETP), en particules de LDL ou bien éliminées directement par le foie (Dallinga-Thie et al., 2010). Le LDL-récepteur (ou récepteur B/E) reconnaît l'apo B et l'apo E des LDL et IDL. L'interaction du récepteur avec une lipoprotéine stimule l'internalisation du complexe ainsi formé. Les échanges de lipides entre les lipoprotéines plasmatiques dépendent de l'activité de la protéine de transfert des phospholipides (PLTP) qui assure le transfert rapide et spécifique des phospholipides entre les lipoprotéines, et la protéine de transfert des esters de cholestérol (CETP) qui catalyse le transfert réciproque des molécules des triglycérides et d'esters de cholestérol entre les HDL et les chylomicrons ou les VLDL. Les esters de cholestérol sont

Tableau 1. Concentrations et pourcentages massiques des lipides et des protéines composants les particules des lipoprotéines séparées par centrifugation séquentielle (Kampula et al., 2010).

Lipoprotéine	TG	C	CL	PL	Prot	TG*	CL*	CE*	PL*	Prot *
VLDL	1.01 ± 1.58	0.50 ± 0.61	0.22 ± 0.32	0.32 ± 0.43	19.7 ± 20.6	53 ± 6	5 ± 2	12 ± 5	16 ± 4	14 ± 4
IDL	0.11 ± 0.07	0.25 ± 0.23	0.06 ± 0.07	0.09 ± 0.08	6.5 ± 5.0	27 ± 11	6 ± 3	31 ± 10	18 ± 6	18 ± 6
LDL	0.31 ± 0.14	3.39 ± 1.20	0.85 ± 0.33	1.06 ± 0.42	89.0 ± 32.3	7 ± 3	8 ± 2	41 ± 6	21 ± 4	23 ± 4
HDL ₂	0.17 ± 0.09	1.25 ± 0.60	0.23 ± 0.16	1.00 ± 0.50	114.0 ± 44.3	6 ± 3	3 ± 1	23 ± 4	27 ± 5	41 ± 6
HDL ₃	0.12 ± 0.08	0.75 ± 0.26	0.08 ± 0.06	0.65 ± 0.19	137.0 ± 45.5	4 ± 3	1 ± 1	18 ± 4	21 ± 4	56 ± 6

Chaque valeur représente la moyenne ± Écart type. TG, triglycérides; C, cholestérol; CL, Cholestérol libre; CE, cholestérol estérifié; Prot, protéines totales; (*) représente le pourcentage massique.

transférés des HDL vers les VLDL et les triglycérides dans le sens inverse (Saïle et Taki, 2007) (figure 3).

La Lécithine cholestérol acyl transférase (LCAT) (EC2.3.1.43), est une enzyme clé pour la production d'esters de cholestérol dans le plasma, il favorise la formation de lipoprotéine de haute densité (HDL) en interférant dans le transport reverse du cholestérol. La réaction de la LCAT se produit en deux étapes. Après la liaison à une lipoprotéine, la LCAT clive l'acide gras dans la position sn-2 de la phosphatidylcholine, ensuite, l'acide gras est transestérifié au groupe 3- β -hydroxyle de cycle A du cholestérol pour former un ester de cholestérol (Figure 4 (a)). Concernant son rôle dans le transport reverse du cholestérol, les Pré-bêta HDL produites suite à l'interaction de l'apo A-I avec le transporteur ABCA1 dans le foie, acquièrent des phospholipides et de cholestérol supplémentaires à partir des transporteurs ABCA1 dans les cellules périphériques, comme les macrophages. On outre, les HDL peuvent acquérir plus de lipides par d'autres mécanismes tel que le transporteur ABCG1, le récepteur SR-BI ou par un processus de diffusion aqueuse. Le cholestérol retiré des cellules par les HDL est converti en ester de cholestérol par la LCAT qui transforme la pré-beta HDL en alpha-HDL. Le cholestérol peut être retourné directement vers le foie après son captation par les récepteurs SR-BI ou après son transfert aux lipoprotéines contenant l'apoB sous l'action de la CETP, la protéine de transfert des phospholipides PLTP et la lipase hépatique HL, favorisent l'interconversion alpha-HDL et pré-bêta HDL (Rousset et al., 2009) (Figure 4 (b)).

III. Pesticides et métabolisme lipidique

Les lipides sont essentiels pour l'homéostasie énergétique, la reproduction et la physiologie des organes et de nombreux aspects de la biologie cellulaire. Ils sont également liés à de nombreux processus pathologiques tels que l'obésité, le diabète, les maladies cardiaques et l'inflammation. Les lipoprotéines jouent le rôle de transport, elles sont destinées afin de délivrer le cholestérol et les acides gras vers la périphérie et répondre aux différents besoins tissulaires. Les modifications apportées aux concentrations de ces lipoprotéines affectent le métabolisme lipidique avec l'apparition d'une dyslipidémie, comme un facteur de risque d'athérosclérose (Ambali et al., 2011).

Les pesticides, y compris les composés organophosphorés (OP), organochlorés (OC), et les carbamates (CB), sont largement utilisés à des fins agricoles.

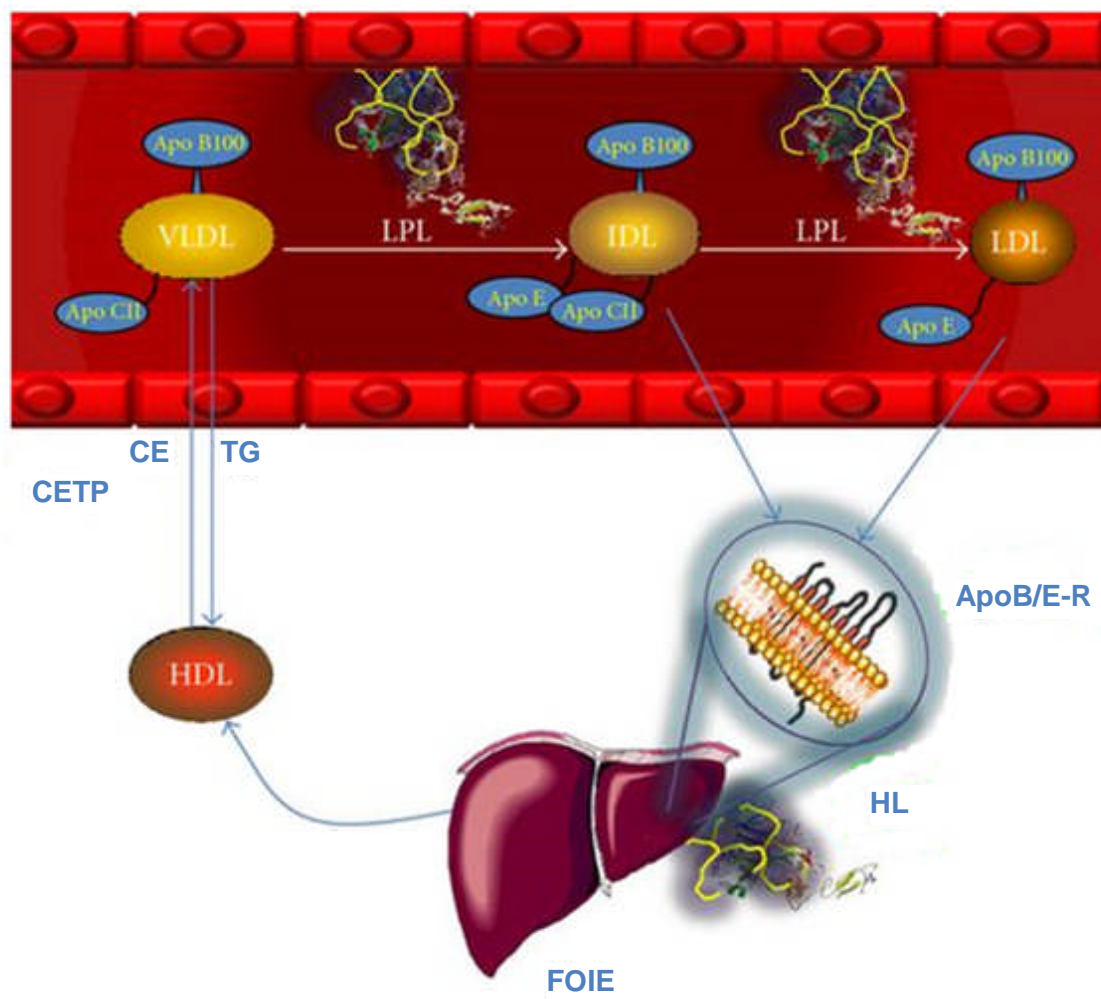


Figure 3 : Métabolisme intravasculaire des lipoprotéines (Franco et al., 2011).
CE, cholestérol estérifié; TG, triglycérides.

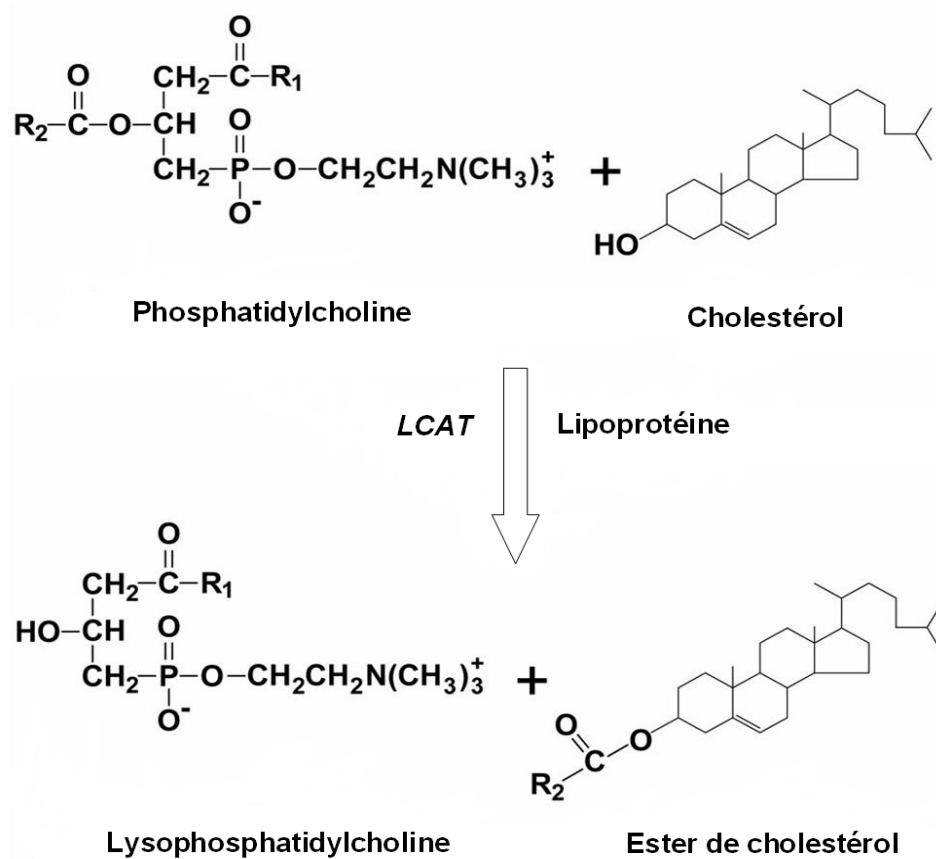


Figure 4 (a) : Réaction de la LCAT (Rousset et al., 2009).

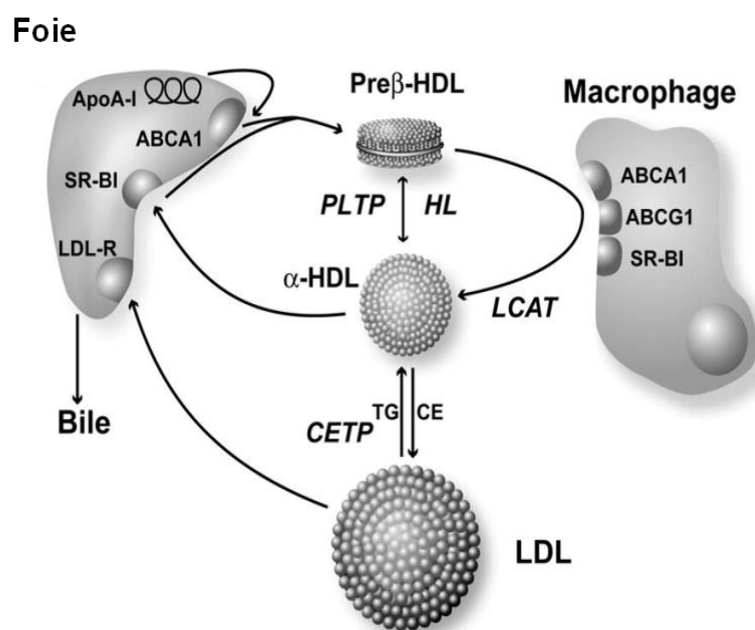


Figure 4 (b) : Rôle de la LCAT dans le transport réverse du cholestérol (Rousset et al., 2009).

Les organophosphorés et les carbamate sont des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (Ache) et affectent les différents organes tels que le système nerveux central et périphérique, le muscle, le foie, le pancréas et le cerveau, alors que les organochlorés sont neurotoxiques et impliqués dans l'altération des canaux ioniques. Ces organochlorés affectent principalement le métabolisme des lipides dans le tissu adipeux (Karami-Mohajeri et Abdollahi, 2011).

De nombreuses études ont été réalisées dans le but d'évaluer l'impact des pesticides sur le profil lipidique.

L'effet d'un insecticide organophosphoré, le Parathion méthyle, à une dose non létal, sur les deux constituants lipidiques du plasma, les taux plasmatiques de cholestérol total et les triglycérides, indique que cet insecticide interfère dans le métabolisme lipidique (Lakbar et al., 2007). Le Cypermethrin (un pesticide synthétique appartient à la classe des Pyréthriinoïdes) affecte le profil lipidique des rats traités (les lipides totaux, le cholestérol, les triglycérides et les phospholipides), son effet toxique altère ainsi le métabolisme des lipoprotéines et l'indice athérogénique (Abdel-Rahim et al., 2009).

Le Chlorpyrifos (un insecticide organophosphoré) affecte le métabolisme lipidique et le statut oxidant/antioxydant des rats mâles traités, il induit la peroxidation lipidique et provoque des dommages hépatiques. La consommation d'ail a augmenté la capacité antioxydante et amélioré le profil lipidique (El-Banna et al., 2009). Les mâles des rats Wistar traités par le Chlorpyrifos présentent une altération du métabolisme lipidique et une augmentation du risque d'athérosclérose. La vitamine C a été utilisée afin d'atténué les altérations délétères du profil lipidique, réduisant ainsi le risque d'athérosclérose (Ambali et al., 2011).

Le foie, qui est responsable du métabolisme lipidique est l'un des organes le plus affecté par les insecticides organophosphorés en raison de leur rôle dans la détoxification des xénobiotiques (Ambali et al., 2011). Les effets des insecticides organophosphorés et d'autres pesticides sur le foie des animaux expérimentaux ont été étudiés par de nombreux chercheurs.

Des chercheurs trouvent que l'exposition des rats à un insecticide organophosphoré, le Dichlorvos entraine des changements histopathologiques dans le foie, leurs résultats montrent que l'exposition cutané au dichlorvos révèle l'apparition des infiltrations des cellules mononuclées au niveau hépatique (Luty et al., 1998). Une étude montre que l'exposition des mâles des rats Wistar au Malathion (pesticide organophosphoré) à différentes doses induit des changements histopathologiques dans le foie. L'administration par voie orale à dose unique de

malathion (1/50LD50) a causé des changements dégénératifs dans le foie sous forme de dégénérescence parenchymateuse dans 80% des animaux. L'application cutanée a entraîné des changements de même type, observés dans 10% des rats (Tos-Luty et al., 2003).

L'étude histopathologique du foie des souris albinos traités par le Carbosulfan (appartient à la famille chimique des carbamates) pour 10, 20 et 30 jours, montre une dilatation de la veine centrale et l'apparition des sinusoides entre les hépatocytes hypertrophiques avec des noyaux pycnotiques, des vacuoles et une hyalinisation (Ksheerasagar et Kaliwal, 2006). Une autre étude histopathologique des tissus du foie des rats traités à différentes doses par le Fenitrothion a montré l'effet hépatotoxique de la dose la plus élevée de cet insecticide organophosphoré. Les résultats ont montré que les changements histopathologiques dans le foie ont été essentiellement représentés par une dégénérescence parenchymateuse des hépatocytes avec une légère nécrose, une infiltration leucocytaire dans la zone de portail, une congestion sévère et une hémorragie (Afshar et al., 2008).

En plus des facteurs environnementaux déjà identifiés (déséquilibre énergétique nutritionnel, sédentarité, facteurs psychosociaux), s'ajoutent désormais certaines molécules comme les polluants et les xenobiotiques, qui jouent un rôle incontestable dans la progression dramatique des troubles métaboliques (syndrome métabolique, diabète type II, obésité). De nombreuses données suggèrent la forte relation entre l'inhibition du cholinestérase dû aux pesticides et le dysfonctionnement métabolique de l'organisme, en particulier les perturbations du métabolisme lipidique.

L'enzyme cholinestérase est présente chez tous les mammifères. Deux classes ont été identifiées : l'acétylcholinestérase (AChE, EC 3.1.1.7) et la butyrylcholinestérase (BChE; EC 3.1.1.8). L'AChE existe dans le système nerveux central, les plaquettes et la membrane érythrocytaire, tandis que BChE est plus abondante dans le sérum et elle est synthétisée par le foie. Il est maintenant bien connu que la BChE hydrolyse une variété des xénobiotiques et elle a attiré l'attention comme un biofixateur des médicaments ainsi que des insecticides organophosphorés et des carbamates (Iwasaki et al., 2007).

L'association de la butyrylcholinestérase (BuChE) avec la maladie d'Alzheimer et l'association de cette maladie avec les facteurs de risque cardio-vasculaires indique qu'il y a une relation entre l'activité de cette enzyme, les facteurs de risques cardiovasculaires et la mortalité (Calderon-Margalit et al., 2006). Une association est observée chez des patients japonais avec diabète de type 2 et des sujets non-diabétiques, entre l'activité de la BuChE et

les paramètres de l'adiposité, le profil lipidique plasmatique et le degré de l'insulinorésistance (Iwasaki et al., 2007).

Le BuChE peut jouer un rôle dans le métabolisme des lipides et des lipoprotéines et l'inhibition de cette activité semble être lié à des changements dans le métabolisme lipidique (Lucic et al., 2002). Une étude sur les lapins indique l'effet de Malathion (pesticide organophosphoré) sur le parfil lipidique et l'activité du cholinestérase. Le cholestérol et les triglycérides ainsi que les HDL et les LDL plasmatiques sont testés en parallèle avec l'activité du cholinestérase plasmatique. Les résultats montrent une modification de ces paramètres lipidiques et lipoprotéiques associée à une réduction de l'activité du cholinestérase (Imran et al., 2010).

Des données indiquent que les travailleurs agricoles exposés aux organophosphorés dans les pays en développement ont besoin d'être suivi notamment par le dosage de la cholinestérase plasmatique (PCHE) et un examen de leur état clinique, ce qui permettrait l'identification des travailleurs agricoles qui sont les plus à risque d'être intoxiqués par les pesticides (Catano et al., 2008).

D'un autre coté, les pesticides, tels que les composés organophosphorés et organochlorés couramment utilisés dans l'agriculture pour la réalisation de produits de meilleure qualité, sont des substances toxiques et conduire à la génération des dérivés réactifs de l'oxygène (ROS) qui ont des effets nocifs sur la santé humaine. Le cholestérol, les esters de cholestérol et les triglycérides qui sont des composants des fractions des lipoprotéines peuvent êtres oxydé par ces radicaux toxiques et perdre leur structure chimique et leur fonction cellulaire (El-Banna et al., 2009).

Matériel et Méthodes

I.1. Population étudiée

- Notre étude porte sur les agriculteurs utilisateurs des pesticides dans les fermes de la région de Tlemcen. Un groupe d'hommes non agriculteurs, en bonne santé et volontaires constitue le groupe des témoins.
- Les critères concernant l'âge, le sexe, le poids, la taille et l'indice de masse corporelle (IMC) sont déterminés après un interrogatoire mené auprès des hommes témoins et des agriculteurs.

I.2. Prélèvement sanguin et préparation des échantillons

Les prélèvements sanguins sont réalisés au niveau des veines du pli du coude à jeun. Le sang prélevé est recueilli sur des tubes EDTA et des tubes secs, puis centrifugé à 3000tr/min pendant 15min.

Le plasma est récupéré pour effectuer différents dosages. Le glucose, la LCAT et les diènes conjugués sont dosés le jour même. Une partie du plasma est conservé à -20c° au congélateur et servira aux dosages des autres paramètres biochimiques.

Le sérum obtenu à partir des tubes secs servira à la détermination des teneurs en lipides et en protéines au niveau des différentes fractions des lipoprotéines séparées par méthode de précipitation.

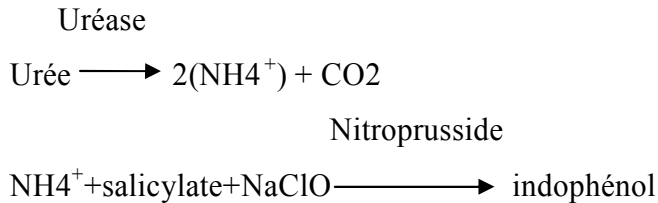
II. Analyses biochimiques

II.1. Détermination des teneurs en glucose

Le dosage du glucose plasmatique est réalisé par méthode enzymatique colorimétrique (Kit PROCHIMA). En présence de la glucose-oxydase, le glucose est oxydé en acide gluconique et peroxyde d'hydrogène. Ce dernier, en présence de la peroxydase et du phénol, oxyde un chromogène (4-aminoantipyrine) incolore en un colorant rouge à structure quinoneimine. L'absorption est mesurée à 505 nm et l'intensité de la coloration est proportionnelle à la concentration du glucose dans l'échantillon.

II.2. Détermination des teneurs en urée

L'urée plasmatique est dosée par méthode colorimétrique et enzymatique (Kit chronolab, Suisse). L'urée présente dans l'échantillon produit un composé coloré selon les réactions suivantes:



L'uréase hydrolyse l'urée en produisant de l'ammonium (NH_4^+) et le CO_2 . Les ions ammonium réagissent en milieu alcalin avec le salicylate et de l'hypochlorite (NaClO) en présence d'un catalyseur nitroprussiate pour former un indophénol coloré en bleu.

La lecture se fait à 580 nm. L'intensité de la coloration est proportionnelle à la concentration de l'urée dans l'échantillon.

II.3. Détermination des teneurs en créatinine

La créatinine est dosée par méthode cinétique (kit chronolab, Suisse) dans le plasma humain. Le dosage se fait par une réaction colorimétrique (Méthode de Jaffé) de la créatinine avec l'acide picrique en milieu alcalin ce qui donne une couleur rouge.

La cinétique de développement est mesurée à 500 nm. L'intensité de la coloration est proportionnelle à la concentration en créatinine.

II.4. Détermination des paramètres lipidiques et protéiques au niveau du plasma et des différentes fractions des lipoprotéines

II.4.1 Séparation des lipoprotéines

Les lipoprotéines totales sont isolées à partir du sérum par précipitation selon la méthode de BURSTEIN et al. (1970,1989). A pH neutre, les poly-anions, en présence de cations divalents, peuvent former des complexes insolubles avec les lipoprotéines (lipopoly-anions-cations) donc la précipitation se fait grâce aux poly-anions qui se combinent aux lipides des

lipoprotéines. Généralement, les poly-anions utilisés sont les sulfates (SO^{3-}), les polysaccharides (héparine) et l'acide phosphotungstique, alors que les cations sont les Ca^{2+} , Mn^{2+} et Mg^{2+} . L'utilisation du même réactif de précipitation à différentes concentrations permet de précipiter sélectivement les fractions de lipoprotéines ; et ainsi à concentration de plus en plus élevée, ce réactif permet la séparation à partir du sérum, d'abord des VLDL, ensuite des LDL et en dernier des HDL. Ce principe est analogue à celui de l'ultracentrifugation en gradient de densité des lipoprotéines. En effet, lorsque la concentration du réactif varie, la densité du milieu varie aussi et permet une précipitation sélective. Les lipoprotéines précipitées par l'acide phosphotungstique et le MgCl_2 à différentes concentrations, sont par la suite solubilisées grâce à une solution de solubilisation contenant du tampon citrate trisodique et NaCl à pH 7,6.

II.4.2. Détermination des teneurs en cholestérol

Le cholestérol plasmatique et celui des lipoprotéines sont dosés par la méthode colorimétrique enzymatique (Kit Spinreact, France). Les esters de cholestérol sont hydrolysés par la cholestérol ester hydrolase en cholestérol libre et acides gras. Le cholestérol libre produit et celui préexistant est oxydé par une enzyme cholestérol oxydase en Δ^4 cholesterone et peroxyde d'hydrogène. Ce dernier en présence de peroxydase, oxyde le chromogène en un composé coloré en rouge.

La concentration en quinoneimine colorée mesurée à 505 nm est directement proportionnelle à la quantité de cholestérol contenu dans l'échantillon.

II.4.3. Détermination des teneurs en triglycérides

Les triglycérides sont déterminés au niveau du plasma et des différentes fractions des lipoprotéines par une méthode colorimétrique enzymatique (kit Chronolab, Suisse), après hydrolyse enzymatique en présence d'une lipase. L'indicateur est la quinoneimine formée à partir de peroxyde d'hydrogène, de 4-amino-antipyrine et de 4-chlorophenol sous l'action catalytique de la peroxydase.

La concentration est déterminée à une longueur d'onde de 505 nm.

II.4.4. Détermination des protéines totales

Les protéines totales sont dosées au niveau des différentes fractions des lipoprotéines par la méthode développée par Lowry et al. (1951), qui ont combiné une réaction au Biuret et une réaction au réactif de Folin-Ciocalteu (une solution phénolique contenant des composés de tungstène et de molybdène).

Cette méthode a pour principe que dans des conditions alcalines, les ions Cu^{++} forment un complexe avec les liaisons peptidiques des protéines, ce qui permet la liaison du réactif de folin-Ciocalteu sur les protéines. Cette liaison est réduite en hétéropolymolybdène bleu par l'oxydation catalysée par le cuivre des acides aromatiques (la tyrosine, le tryptophane et la cystéine).

Cette réaction provoque un changement de couleur du jaune au bleu dont l'intensité est proportionnelle à la quantité de protéines présentes dans la solution qui peut être mesurée par spectrophotométrie. La sérum albumine bovine (SBA) est utilisée comme standard.

II.4.5. Détermination des teneurs en albumine

L'albumine est dosée par méthode colorimétrique (Kit Spinreact, Suisse). L'Albumine présente dans l'échantillon est combinée avec le vert de bromocrésol à pH légèrement acide, produisant un indicateur de changement de couleur, jaune-vert à vert bleuâtre. La lecture se fait à 580 nm.

L'intensité de la coloration est proportionnelle à la concentration de l'albumine dans l'échantillon.

II.5. Evaluation de l'activité enzymatique de la lécithine cholestérol acyl transférase (LCAT)

Le cholestérol estérifié est dosé avant et après une incubation du plasma frais à 37°C pendant 1 heure. L'augmentation du taux de cholestérol estérifié est relative à l'activité enzymatique de la LCAT selon la méthode d'Albers et al. (1986) ; Koren et al. (1990).

Le principe de ce dosage est basé sur la précipitation du cholestérol libre par la digitonine (formation d'un complexe entre cholestérol libre-digitonine) : le surnageant contient le cholestérol estérifié.

II.6. Oxydation in vitro des lipoprotéines et dosage des diènes conjugués

L'oxydation in vitro des lipoprotéines plasmatiques, induite par les métaux (cuivre) est déterminée par le suivi au cours du temps de la formation des diènes conjugués selon la méthode d'ESTERBAUER et al. (1989). Les diènes sont considérés comme les produits primaires de l'oxydation lipidique et présentent une absorption dans l'ultraviolet à 234 nm. L'addition de CuSO_4 ($100\mu\text{M}$) au plasma provoque l'oxydation des lipoprotéines plasmatiques qui se traduit in vitro par l'augmentation progressive de la densité optique à 234 nm, après une phase de latence. Cette augmentation de l'absorbance marque la formation de plus en plus importante des diènes conjugués dont la concentration est estimée en utilisant le coefficient d'extinction $\varepsilon = 29,50 \text{ mmol}^{-1}.\text{L}.\text{cm}^{-1}$, à 234 nm. Les variations de l'absorbance des diènes conjugués en fonction du temps permettent de tracer la courbe cinétique où trois phases consécutives sont déterminées : phase de latence, phase de propagation et phase de décomposition.

A partir de cette courbe cinétique, plusieurs marqueurs de l'oxydation in vitro des lipoprotéines plasmatiques sont déterminés :

- $T(\text{lag})_{\text{min}}$ correspond à la durée de phase de latence et marque le début de l'augmentation de la densité optique par rapport à la valeur initiale. Le $T(\text{lag})$ permet d'estimer la résistance des lipoprotéines à l'oxydation in vitro.
- Teneur initiale des diènes conjugués ($\mu\text{mol/l}$)
- Teneur maximale des diènes conjugués ($\mu\text{mol/l}$)
- $T(\text{max})_{\text{min}}$ correspond au temps nécessaire pour obtenir l'oxydation maximale. Il marque la fin de la phase de propagation et le début de la phase de décomposition. Il se calcule sur la courbe cinétique en projetant la valeur de densité optique maximale sur l'axe des X (temps exprimé en minutes).
- Taux d'oxydation: représente la quantité de diènes conjugués formés par unité de temps. Il se calcule par $(\text{Taux maximum des diènes conjugués} - \text{Taux initial}) / T(\text{max}) - T(\text{Lag})$. Il est exprimé en $\mu\text{mol/L/min}$.

III. Analyse statistique

Les résultats sont présentés sous forme de moyenne \pm écart type. Après analyse de la variance, la comparaison des moyennes entre hommes témoins et agriculteurs est réalisée deux à deux par le test « t » de Student pour les différents paramètres. Les différences sont considérées significatives à $P < 0,05$ et hautement significatives à $P < 0,01$. Tous les calculs sont réalisés grâce à un logiciel STATISTICA, version 4.1 (STATSOFT, TULSA, OK).

Résultats
Et
Interprétation

I. Caractéristiques de la population étudiée (Tableau 2)

Cette étude a porté sur une jeune population d'hommes âgés entre 32 et 44 ans.

Les hommes agriculteurs et les hommes témoins présentent des âges, poids et tailles similaires.

Notre analyse indique que les agriculteurs ne présentent ni surpoids, ni obésité puisque leurs IMC, calculés selon l'indice de Quételet ($\text{Poids} / \text{Taille}^2$, kg/m^2) sont inférieurs à 25 kg/m^2 .

II. Paramètres biochimiques plasmatiques chez les hommes témoins et les agriculteurs

II.1. Teneurs plasmatiques en glucose et albumine (Figure 5 et Tableau A1 en annexe)

Aucune différence significative n'est observée concernant les teneurs en glucose et albumine entre les deux populations étudiées.

II.2. Teneurs plasmatiques en urée et créatinine (Figure 6 et Tableau A1 en annexe)

Aucune variation des teneurs en urée et créatinine n'est notée entre les deux groupes d'hommes, agriculteurs et témoins.

II.3. Teneurs plasmatiques en lipides (Figure 7 et Tableau A1 en annexe)

Une augmentation hautement significative des teneurs en triglycérides est observée chez les hommes agriculteurs comparés aux hommes témoins. Par contre, aucune différence n'est observée concernant les teneurs en cholestérol entre ces deux populations.

III. Teneurs en lipides et en protéines totales des lipoprotéines sériques chez les hommes témoins et les agriculteurs

III.1. Teneurs en cholestérol (Figure 8 et Tableau A2 en annexe)

Au niveau des HDL, une diminution significative des teneurs en cholestérol est observée chez les hommes agriculteurs comparés aux hommes témoins.

Pour les LDL et les VLDL, aucune variation n'est notée entre les deux groupes d'hommes.

Tableau 2. Caractéristiques de la population étudiée.

Caractéristiques	Hommes témoins	Hommes agriculteurs
Nombre	60	40
Age (ans)	36 ± 4	38 ± 6
Poids (Kg)	70,50 ± 5	69,66 ± 3,25
Taille (m)	1,72 ± 0,25	1,70 ± 0,22
IMC (Kg/m ²)	23,82 ± 1,15	24,07 ± 1,02

Chaque valeur représente la moyenne ± Écart type au sein de la population étudiée. La comparaison des moyennes entre les deux groupes d'hommes est effectuée par le test « t » de student :

NS : aucune différence significative n'est notée entre les deux groupes d'hommes.

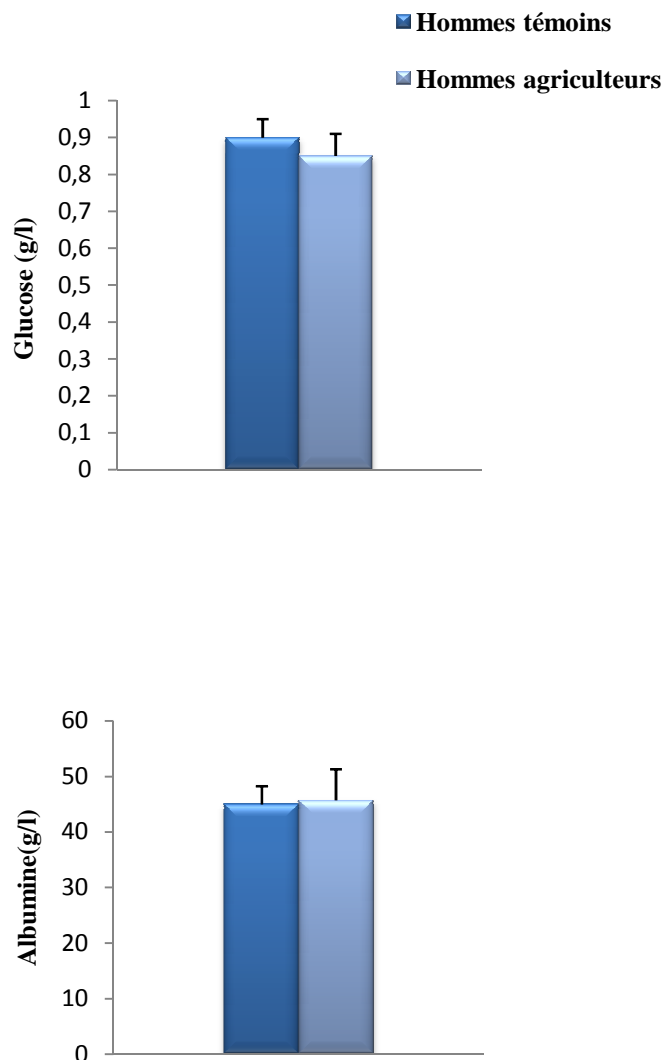


Figure 5 : Teneurs plasmatiques en glucose et albumine chez les hommes témoins et les agriculteurs.

Chaque valeur représente la moyenne \pm Écart type au sein de la population étudiée. La comparaison des moyennes entre les deux groupes d'hommes est effectuée par le test « t » de student.

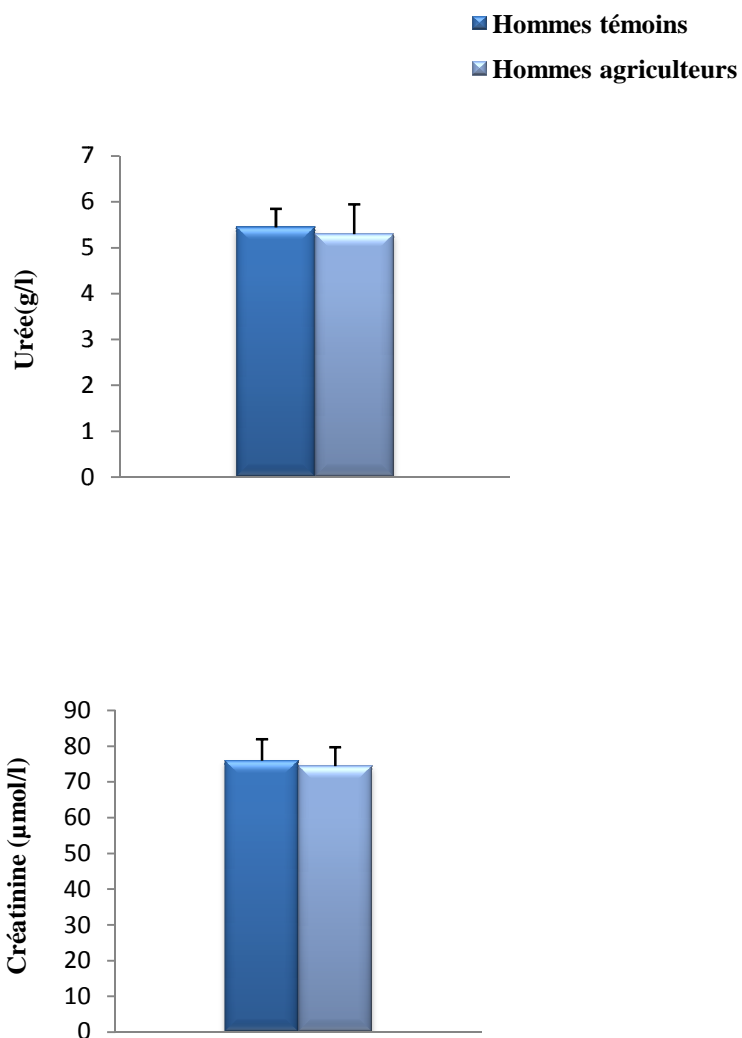


Figure 6: Teneurs plasmatiques en urée et créatinine chez les hommes témoins et les agriculteurs.

Chaque valeur représente la moyenne \pm Écart type au sein de la population étudiée. La comparaison des moyennes entre les deux groupes d'hommes est effectuée par le test « t » de student.

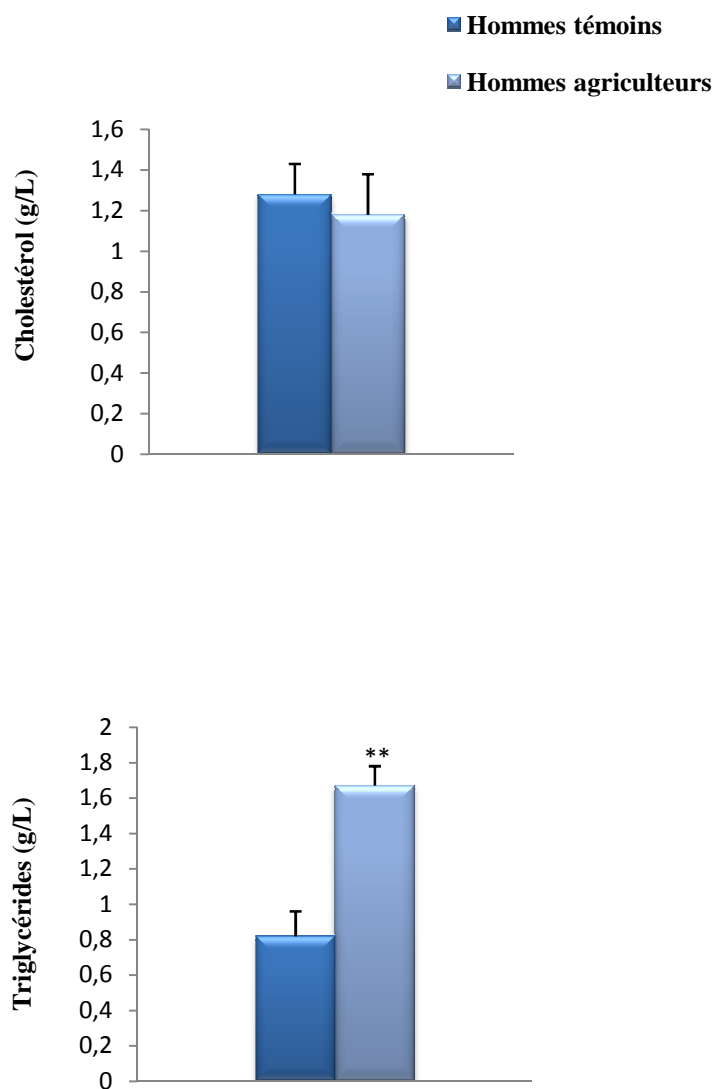


Figure 7: Teneurs plasmatiques en cholestérol et triglycérides chez les hommes témoins et les agriculteurs.

Chaque valeur représente la moyenne \pm Écart type au sein de la population étudiée. La comparaison des moyennes entre les deux groupes d'hommes est effectuée par le test « t » de student :

Hommes agriculteurs comparés aux hommes témoins: ** P < 0,01.

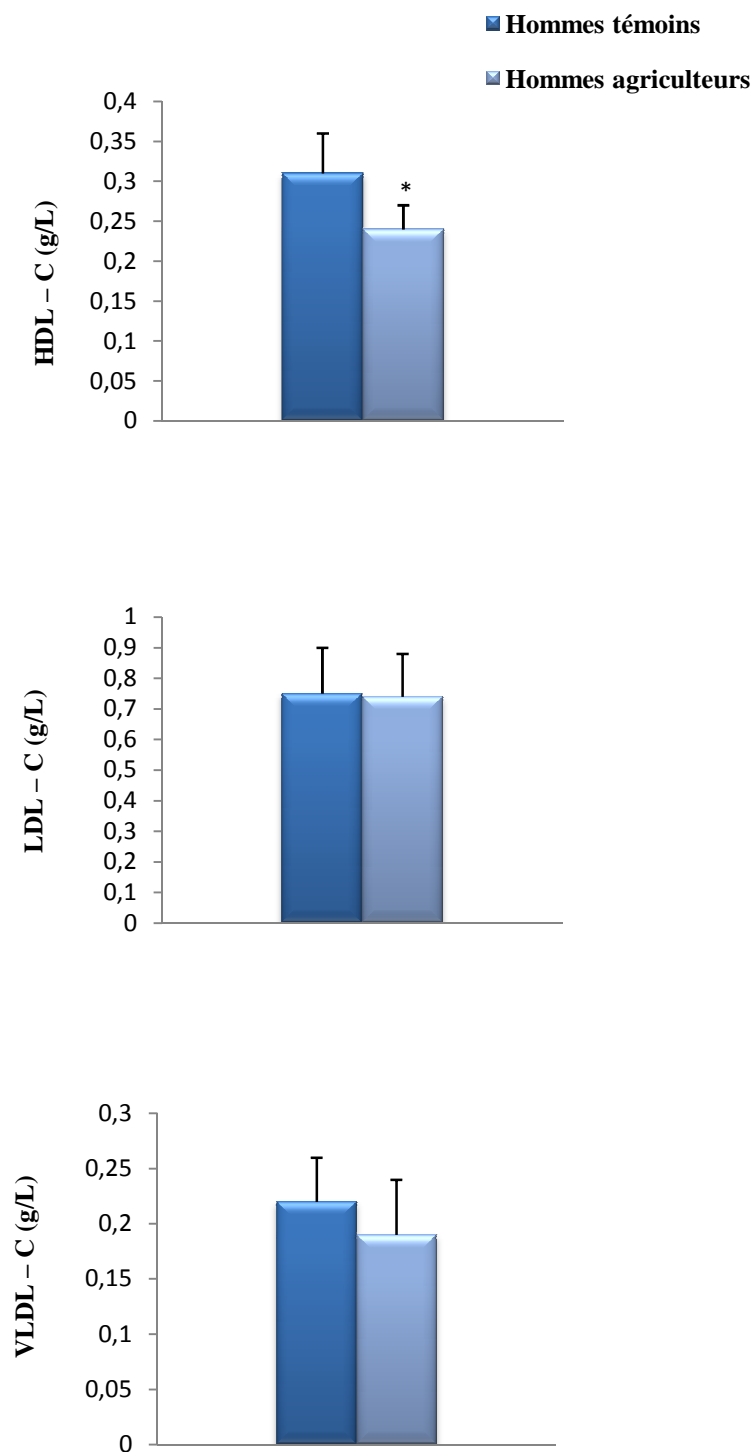


Figure 8: Teneurs en cholestérol des lipoprotéines sériques chez les hommes témoins et les agriculteurs.

Chaque valeur représente la moyenne \pm Écart type au sein de la population étudiée. La comparaison des moyennes entre les deux groupes d'hommes est effectuée par le test « t » de student :

Hommes agriculteurs comparés aux hommes témoins: * P < 0,05.

III.2. Teneurs en triglycérides (Figure 9 et Tableau A3 en annexe)

Nos résultats sur les teneurs en triglycérides au niveau des différentes fractions des lipoprotéines chez les hommes agriculteurs comparés aux hommes témoins montrent une augmentation significative des teneurs en triglycérides au niveau des HDL et des LDL.

Cette augmentation est hautement significative au niveau des fractions des VLDL.

III.3. Teneurs en protéines totales (Figure 10 et Tableau A4 en annexe)

Une seule variation des protéines totales est révélée au niveau des fractions des VLDL. Elle se manifeste par une augmentation significative observée chez les hommes agriculteurs comparés aux hommes témoins.

IV. Activité plasmatique de la LCAT chez les hommes témoins et les agriculteurs (Figure 11 et Tableau A5 en annexe)

On observe une diminution hautement significative de l'activité plasmatique de la LCAT chez les hommes agriculteurs comparés aux hommes témoins.

V. Taux d'oxydation des lipoprotéines plasmatiques chez les hommes témoins et les agriculteurs (Figure 11 et Tableau A5 en annexe)

Les hommes agriculteurs présentent une augmentation hautement significative du taux d'oxydation des lipoprotéines plasmatiques par rapport à leurs témoins.

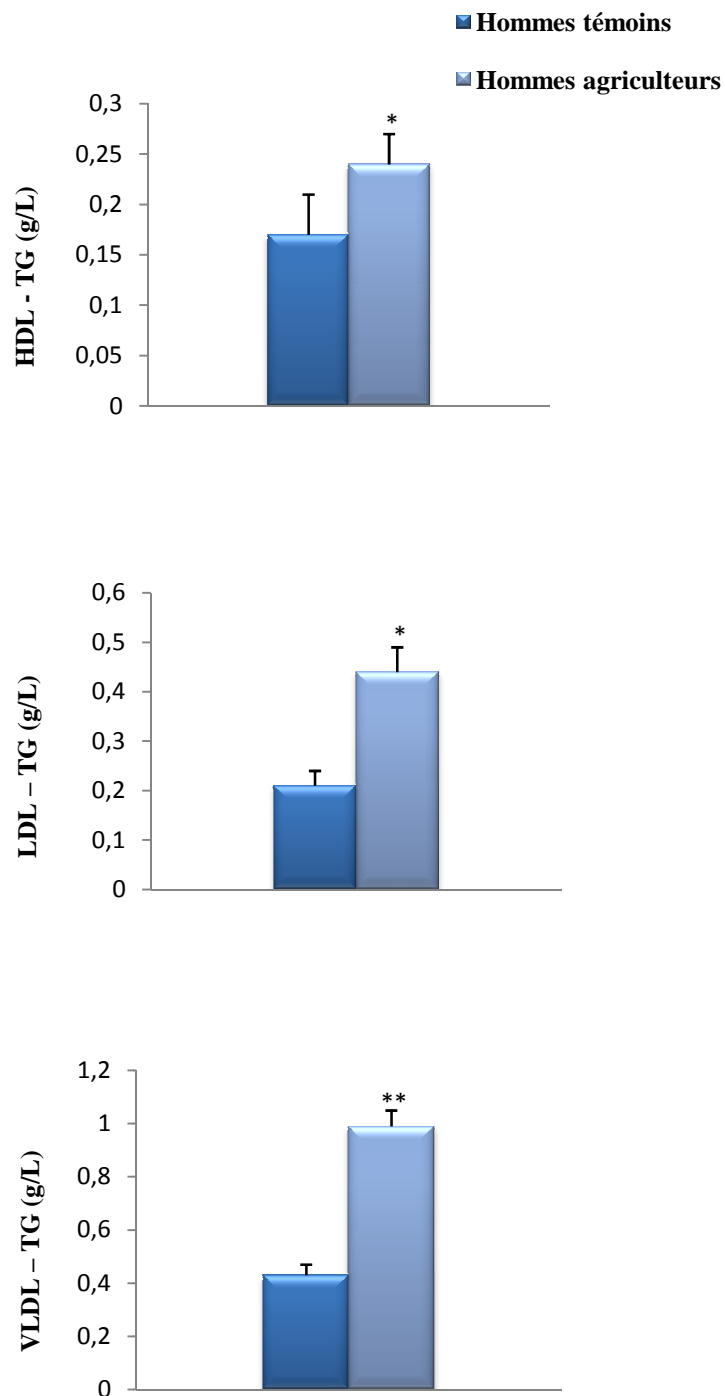


Figure 9: Teneurs en triglycérides des lipoprotéines sériques chez les hommes témoins et les agriculteurs.

Chaque valeur représente la moyenne \pm Écart type au sein de la population étudiée. La comparaison des moyennes entre les deux groupes d'hommes est effectuée par le test « t » de student :

Hommes agriculteurs comparés aux hommes témoins: * P < 0,05, ** P < 0,01.

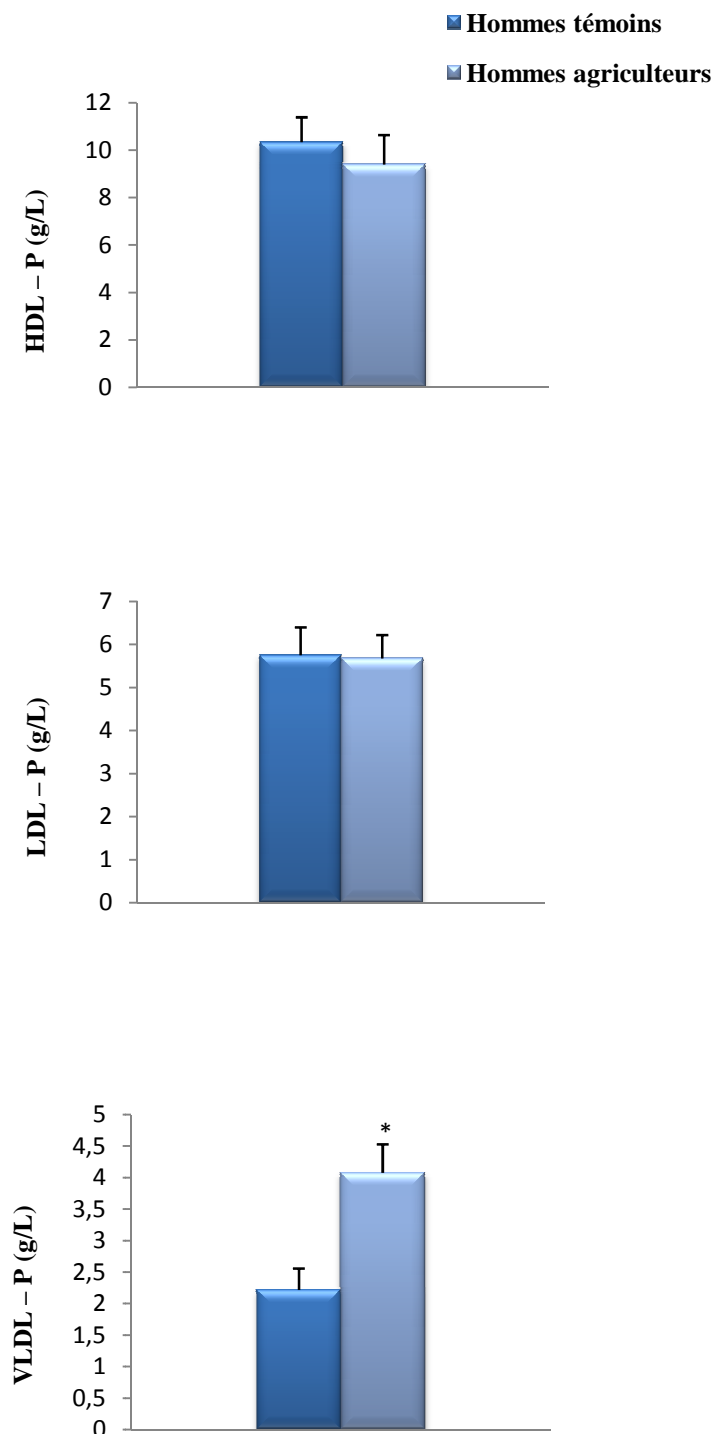


Figure 10: Teneurs en protéines totales des lipoprotéines sériques chez les hommes témoins et les agriculteurs.

Chaque valeur représente la moyenne \pm Écart type au sein de la population étudiée. La comparaison des moyennes entre les deux groupes d'hommes est effectuée par le test « t » de student :

Hommes agriculteurs comparés aux hommes témoins: * P < 0,05.

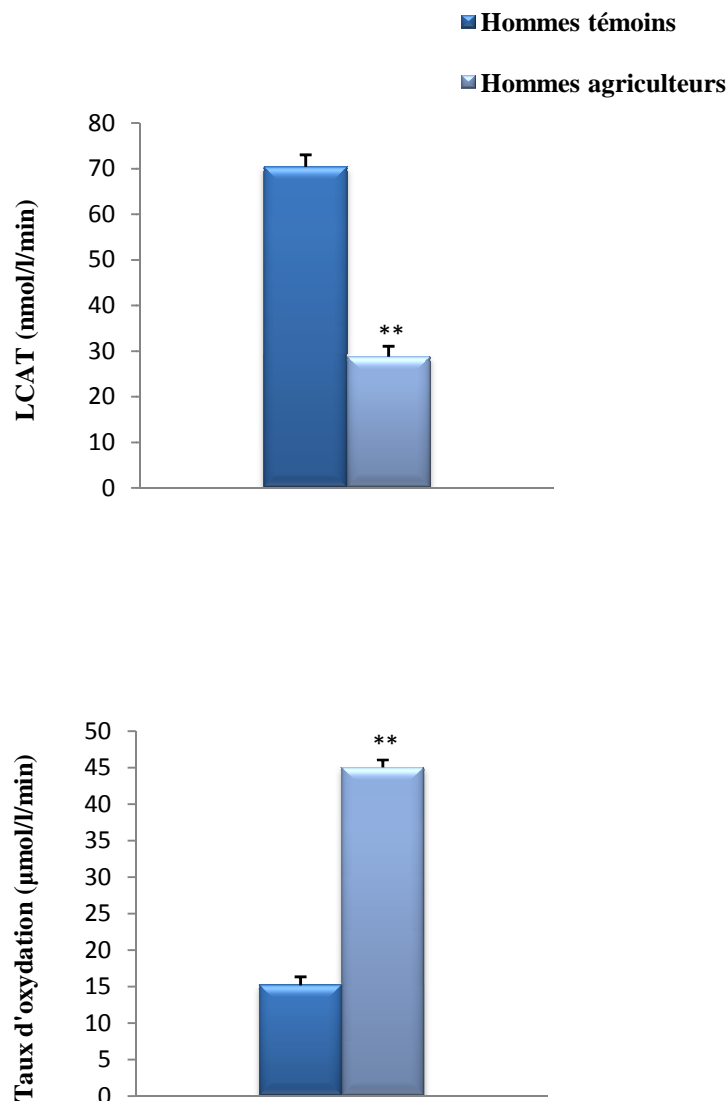


Figure 11: Activité plasmatique de la LCAT et taux d'oxydation des lipoprotéines plasmatiques chez les hommes témoins et les agriculteurs.

Chaque valeur représente la moyenne \pm Écart type au sein de la population étudiée. La comparaison des moyennes entre les deux groupes d'hommes est effectuée par le test « t » de student :

Hommes agriculteurs comparés aux hommes témoins: ** P < 0,01.

Discussion

Les pesticides sont des substances chimiques conduisent à une intoxication lorsqu'ils pénètrent dans l'organisme par inhalation ou par absorption soit cutanée ou gastro-intestinale (Dere et al., 2010). Les pesticides sont considérés comme des facteurs de risques pour la santé, les études épidémiologiques montrent souvent une corrélation positive entre l'exposition professionnelle et le risque d'apparition des pathologies chez les utilisateurs ou sa descendance (Gamet-Payrastre, 2011).

L'exposition humaine aux polluants environnementaux, induit une accumulation de ces xenobiotiques dans le tissu adipeux en modulant les fonctions physiologiques ou le développement de ce tissu, ces polluants pourraient jouer un rôle dans la progression des pathologies telle que l'obésité, le diabète ou d'autres perturbations métaboliques. Les contaminants hydrophobes de l'environnement stockés dans les tissus adipeux blancs, peuvent moduler l'activité des facteurs clés de transcription engagés dans le contrôle de la différenciation, le métabolisme et la fonction sécrétoire des adipocytes (Mullerova et Kopecky, 2007). Le tissu adipeux est un organe endocrine qui sécrète de nombreuses cytokines et régule le métabolisme des autres organes. Il contrôle aussi la sensibilité à l'insuline, l'athérogenèse, la pression artérielle, et d'autres fonctions physiologiques (Yu et al., 2011). La présence de certaines molécules (polluants, molécules structurelles, d'emballage alimentaire, xenobiotiques) peuvent modifier ubiquitairement la lipolyse adipocytaire induite par tous les agonistes de l'adrénaline, le mécanisme étudié semble lié à un dysfonctionnement des récepteurs intramembranaires suite d'une modification structurelle de la membrane qui capte dans sa bicouche lipidique les molécules en cause (Méjean et al., 2008). Ces contaminants environnementaux pourraient affecter non seulement le rôle physiologique du tissu adipeux, mais aussi le développement des maladies associés à l'obésité tel que le diabète (Mullerova et Kopecky, 2007). Des recherches scientifiques récentes ont révélé que l'exposition aux pesticides provoque une grande variété de problèmes de santé humaine, parmi eux certains troubles métaboliques comme le diabète (Moustafalou et Abdollahi, 2012). Les polluants organiques persistants (POPs) sont des composés organiques, ils résistent à différents degrés à la dégradation photolytique, biologique et chimique. Ils sont caractérisés par une hydrosolubilité faible et liposolubilité élevée, conduisant à leur bioaccumulation dans les tissus adipeux. Ils incluent un grand nombre des insecticides organochlorés de première génération tels que la dieldrine, DDT, le toxaphène et le chlordane (Sharaf et al., 2008). Les produits chimiques stockés dans les compartiments riches en lipides ont un potentiel de

perturbation à long terme des processus métaboliques et endocriniens (Yu et al., 2011). Les POPs peuvent agir comme des ligands de plusieurs récepteurs comme le récepteur de l'aryl-hydrocarbure (Aryl hydrocarbon receptor, AhR), le récepteur activé par les proliférateurs de peroxyosomes (peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR), les RAR/RXR correspond au récepteur X de rétinoïdes (retinoid X receptor, RXR) et le récepteur de l'acide rétinoïque (retinoic acid receptor, RAR), ainsi que les récepteurs d'œstrogène et d'androgène (Mullerova et Kopecky, 2007). Les polychlorobiphényles (PCBs) sont des polluants environnementaux persistants qui s'accumulent préférentiellement dans les tissus riches en lipides des organismes contaminés. Le tissu adipeux constitue un réservoir majeur des PCBs et les études épidémiologiques récentes associent les PCBs au développement de l'obésité et ses conséquences (Bourez et al., 2012). L'exposition aux pesticides organochlorés, en particulier le DDE peuvent promouvoir certains aspects de dysfonctionnement adipocytaire qui sont généralement associés à l'obésité et au diabète de type 2 (Howell et Mangum, 2011). De nombreux travaux pose aujourd'hui la question de la relation entre la prise de poids et les phénomènes de pollution, essayant de comprendre les mécanismes moléculaires par lesquels différents polluants pourrait influencer sur le développement ou l'expansion du tissu adipeux (Grun et Blumberg, 2006 ; Grun et Blumberg, 2009 ; Rubin et Soto, 2009).

Les études épidémiologiques récentes sont souvent concentrées sur les liens entre l'exposition des populations à des xénobiotiques et l'apparition des maladies métaboliques liées au tissu adipeux comme l'obésité ou les maladies du syndrome métabolique en général (diabète, hypertension, maladies cardiovasculaires...). Une corrélation significative est montrée entre les concentrations urinaires de métabolites de différents phthalates et le tour de taille chez des hommes participant à l'étude réalisée aux États-Unis entre 1999 et 2002 (Stahlhut et al., 2007). Une association similaire a été démontrée entre les concentrations plasmatiques de pesticides organochlorés et celles de PCBs, et le tour de taille dans une population d'adultes américains non diabétiques ayant participé à la même étude (Lee et al., 2007). Selon une autre étude, les concentrations plasmatiques des organochlorés ont été positivement associées à l'augmentation de l'IMC et à la masse grasse chez l'homme (Pelletier et al., 2002). Enfin, d'autres études montrent clairement le lien entre l'exposition in utero des individus et les risques accrus de surpoids. Par exemple, Smink et al. ont mesuré les concentrations en HCB (hexachlorobenzène, un pesticide organochloré) dans le cordon ombilical de 482 enfants et ont montré qu'à 6 ans; les enfants les plus exposés au HCB in utero avaient un IMC plus

important et un risque accru de surpoids et d'obésité, indépendamment du poids de leurs mères (Smink et al., 2008).

Plusieurs études expérimentales se sont intéressées aux effets des pesticides sur le profil lipidique et les paramètres lipoprotéiques (Lucic et al., 2002 ; Ibrahim et El-Gamal, 2003 ; Zama et al., 2005). L'administration orale de lindane, un pesticide organochloré, induit chez le rat Wistar une hépatotoxicité et une modification de profil lipidique qui se manifeste par une augmentation du taux de cholestérol, des triglycérides plasmatiques et celle des VLDL et des LDL avec une diminution non significative du taux de HDL (Sharma et al., 2010). Les rats traités par la cyperméthrine, un pyréthriinoïde montre une modification des paramètres lipidiques qui se manifeste par une diminution du taux des triglycérides, de cholestérol, des lipides totaux et des phospholipides, ce pesticide altère aussi les paramètres lipoprotéiques et l'indice atherogénique (Abdel-Rahim et al., 2009). L'étude biochimique et histopathologique suite à une administration de fénitrothion, un insecticide organophosphoré chez le rat Wistar, induit des changements histopathologiques au niveau du foie et des reins et montre une augmentation du taux de cholestérol et une diminution du taux des triglycérides plasmatiques (Afshar et al., 2008).

L'altération du profil lipidique peut être due à une modification de l'activité des enzymes qui jouent un rôle dans le métabolisme des lipides et des lipoprotéines sous l'effet des pesticides. De nombreuses substances chimiques à faible concentration influencent le métabolisme, en diminuant ou en augmentant l'activité normale des enzymes (Ekinici et Beydemir, 2009).

La butyrylcholinestérase (BChE) est une estérase plasmatique qui est synthétisée principalement dans le foie et libérée dans le plasma immédiatement après sa synthèse. L'augmentation de l'activité de cette enzyme pourrait être le premier signe d'altération du métabolisme des lipides (Krnici et al., 2008). Les résultats de certaines études ont montré que la BChE est probablement impliqué dans le métabolisme des lipides et des lipoprotéines. L'activité de BChE est associée aux paramètres d'adiposité, au profil lipidique et au degré de l'insulinorésistance (Iwasaki et al., 2007). Le glucocorticoïde dexaméthasone (DM) induit un changement dans l'activité de la BChE dans le foie et le tissu adipeux associé à une modification du profil lipidique (Lucic Vrdoljak et al., 2005). L'activité de BChE est augmentée dans certains désordres métaboliques, l'élévation de l'activité de BChE est rencontrée chez les patients atteints d'hypercholestérolémie, d'hypertension et d'obésité. Chez

les personnes atteintes de diabète de type 1 et de type 2, l'activité de BChE est fortement et positivement corrélée avec les taux sériques de LDL et des triglycérides et inversement avec le taux de HDLc (Bradamante et al., 2006). L'activité de BChE plasmatique est associée à l'obésité, la tension artérielle et les biomarqueurs de diabète et du risque cardiovasculaire (Benyamin et al., 2011). D'autres preuves connectent l'activité de BChE à l'obésité et ses conséquences métaboliques. L'élévation de cette activité est associée à un IMC élevé, un taux élevé des triglycérides avec une diminution du taux de HDL et une réduction de la sensibilité à l'insuline (Valle et al., 2006).

Chez les lapins traités par le malathion (pesticide organophosphoré), une diminution de l'activité de BChE est corrélée avec une augmentation de taux de cholestérol, des HDL, des LDL et une diminution de taux des triglycérides plasmatiques (Imran et al., 2010). Chez les rats traités par le dichlorvos (insecticide organophosphoré), la diminution de l'activité de BChE est associée à une augmentation du taux de triglycérides et de cholestérol avec une concentration élevée de HDLc et un taux faible de LDLc (Lucic et al., 2002). Toutes ces observations suggèrent une relation entre l'activité de BChE et le métabolisme des lipoprotéines, mais le rationnel pour cette connexion n'est pas clair. De plus, les études ultérieures montrent des modifications du métabolisme de lipoprotéines induites par les pesticides. Ces altérations sont différentes selon le type de pesticide et la durée de l'exposition.

Ainsi, nous nous sommes intéressés aux agriculteurs volontaires de la région de Tlemcen, tous utilisateurs de pesticides. L'objectif de notre étude est donc de mettre en évidence les altérations métaboliques et de déterminer l'aspect qualitatif et quantitatif des lipoprotéines sériques chez ce groupe d'agriculteurs.

Les analyses des paramètres biochimiques constituent un outil appréciable pour retrouver et suivre les altérations possibles du métabolisme des lipides, des protéines ou des carbohydrates, qui peuvent être associées à des lésions au niveau des organes résultant de l'effet des différents polluants. Le foie est l'organe principal impliqué dans le métabolisme des xénobiotiques, c'est une cible majeure pour les produits chimiques et les médicaments. L'hépatotoxicité représente donc un critère important pour évaluer l'effet d'un xénobiotique particulier (Al-Awthan et al., 2012).

Le foie est l'organe clé dans la synthèse et l'excrétion du cholestérol, à cet effet tout type d'obstruction dans le foie, soit intra ou extra-hépatique, va provoquer une augmentation du taux de cholestérol total dans le plasma (Okechukwu et Auta, 2007). L'albumine est la protéine la plus abondante du sang, elle est produite par le foie (El-Banna et al., 2009). Les études suggèrent que les modifications associées aux protéines plasmatiques correspondent aux effets hépatotoxiques de pesticides (Abdel-Rahim et al., 2009). L'urée et la créatinine sont des déchets du métabolisme des protéines qui doivent être éliminés par les reins. L'augmentation de ces paramètres dans le sang indique une altération fonctionnelle des reins (Garba et al., 2007). Le taux d'urée peut être augmenté par de nombreux autres facteurs tels que la déshydratation, les médicaments antidiurétiques et l'alimentation, tandis que la créatinine est la plus spécifique au rein, car les lésions rénales sont le seul facteur significatif qui augmente le niveau sérique de la créatinine (Nwanjo et al., 2005). En ce qui concerne le glucose, les pesticides peuvent influencer son processus métabolique. Lors d'une exposition chronique chez le rat, le malathion induit une hyperglycémie, probablement due à l'activation de la glycogénolyse dans plusieurs organes et la néoglucogenèse dans le foie (Rezg et al., 2007).

Nos résultats montrent que les agriculteurs de la région de Tlemcen présentent des teneurs plasmatiques en glucose, en protéines totales, en albumine, ainsi qu'en urée et créatinine similaires à celles des témoins. Ceci indique que ces agriculteurs présentent des métabolismes des protéines et des glucides normaux avec un bon fonctionnement hépatique et rénal. De plus, les teneurs plasmatiques en cholestérol total et au niveau des lipoprotéines VLDL et LDL restent aussi proches de celles des témoins.

D'autre part, les agriculteurs ont des teneurs sériques élevées en triglycérides (TG). Cette hypertriglycéridémie est associée à des teneurs élevées en VLDL-TG, LDL-TG et HDL-TG. La surproduction hépatique des VLDL est associée à une augmentation du taux des apoprotéines au niveau de la fraction VLDL.

Une surproduction des VLDL hépatiques et une diminution du catabolisme ou de la clairance des lipoprotéines riches en triglycérides dans la circulation, représentent les deux principaux contributeurs à l'hypertriglycéridémie (Sundaram et Yao, 2010). Le flux élevé des acides gras vers le foie augmente la sécrétion des VLDL-TG et des apolipoprotéines B100 (apo B100) par les hépatocytes et les cellules d'hépatome humain (HepG2) (Adiels et al., 2008).

L'augmentation de la sécrétion des VLDL contribue à une augmentation de la concentration des apo B100 dans les lipoprotéines ce qui représente un facteur de risque important des maladies cardiovasculaires (Mulvihill et al., 2011). Le rapport entre les apolipoprotéines B et les apolipoprotéines A-I (apo B/apo A-I) a été suggéré comme un prédicteur puissant et plus précis d'un future risque des maladies cardiovasculaires mieux que le rapport (cholestérol total/HDLc) (Tognon et al., 2012). L'apo CIII a d'abord été identifié de plus de 40 ans en tant que composante de VLDL et après un certain temps comme un inhibiteur de la lipoprotéine lipase. Chez l'homme, le taux de l'apo CIII est associé proportionnellement à une hypertriglyceridemie et une augmentation du taux des VLDL-TG (Ginsberg et Brown, 2011). L'augmentation de la production des VLDL peut résulter d'une augmentation de la ré-estérification des acides gras et/ou d'une augmentation de leur afflux (augmentation de la disponibilité des acides gras circulants et/ou lipogenèse de novo active) (Messing et al., 2001).

Les effets obésogènes des pesticides sur le tissu adipeux peuvent provoquer une induction de la différenciation adipocytaire et une activation de la lipogenèse de novo. La culture cellulaire du tissu adipeux blanc de l'homme montre que le polluant environnemental, Mono-2-ethyl hexyl-phthalate (MEHP), favorise le stockage des triglycérides en modifiant le métabolisme des préadipocytes et les adipocytes matures, il stimule le récepteur activé par les proliférateurs de peroxyosomes γ (PPAR γ) dans les pré-adipocytes 3T3-L1 du murin (Ellero-Simatos et al., 2011). Ce récepteur est un régulateur clé de l'adipogenèse, le processus par lequel les préadipocytes sont convertis en adipocytes matures (Feige et al., 2007). La glycéronéogenèse contribue à la régulation des acides gras non estérifiés libérés à partir du tissu adipeux vers la circulation. Le MEHP a augmenté la glycéronéogenèse et la reestérification des acides gras libres dans les adipocytes matures (Ellero-Simatos et al., 2011). L'effet pro-différenciateur sur les préadipocytes humains et l'induction de la glycéronéogenèse dans les adipocyte matures, sont deux mécanismes par lesquels ce polluant pourrait avoir un effet pro-obésifiant chez l'Homme.

Certains pesticides organophosphorés causent des changements dans le métabolisme des lipides par l'inhibition des serines hydrolases y compris les lipases. Ces lipases sensibles aux pesticides organophosphorés, jouent un rôle essentiel dans la régulation cellulaire, la nutrition et les maladies, leur inhibition pourrait perturber l'homéostasie lipidique entraînant des pathologies chez les mammifères (Quistad et al., 2006).

L'action de la lipoprotéine lipase (LPL) représente l'étape critique initiale de la lipolyse des VLDL et des chylomicrons qui est suivie par la fixation hépatique de ses remnants (Wang et Eckel, 2009). Chaque variation dans l'activité de LPL a des effets modestes sur les concentrations des HDLc et des triglycérides (Sagoo et al., 2008). Chez l'homme, la déficience génétique en LPL est associée au syndrome de chylomicronémie familiale avec un taux très élevé des triglycérides plasmatiques et une concentration faible des HDLc (Wang et Eckel, 2009). Une diminution de l'activité de la LPL cause une dyslipidémie significative chez la souris et se manifeste par une forte hypertriglyceridemie (Zhang et al., 2008). Chez les sujets dyslipidémiques, l'hypertriglycéridémie est attribuée à la rétention prolongée des deux particules de chylomicrons et de VLDL en raison de l'inhibition de la lipolyse suite à une diminution de l'activité de la LPL (Lann et Le-Roith, 2007). Par conséquent, l'état dyslipidémique associé à une induction de la LPL peut contribuer à l'augmentation de la clairance de ces lipoprotéines à fin de réduire le taux des triglycérides sériques (Lim et al., 2009).

De nombreuses études suggèrent que l'exposition humaine aux pesticides affecte la sensibilité des tissus à l'action de l'insuline entraînant l'insulinorésistance et le diabète de type 2. Une association positive entre la concentration plasmatique des pesticides organochlorés et la prévalence d'apparition des complications neuropathiques périphériques est observée chez les personnes atteinte de diabète de type 2, ce type de pesticide participe à la progression de cette maladie (Lee et al., 2008). Les études épidémiologiques récentes montrent que l'exposition aux POPs est associée à l'apparition du diabète de type 2, de l'insulinorésistance et du syndrome métabolique (Lee et al., 2006 ; Lee et al., 2007). Plusieurs études ont également lié l'exposition aux dioxines à une augmentation du risque de diabète ou à une modification de métabolisme de glucose (Uemura et al., 2008). Les études faites chez l'animal et sur les cellules humaines, montrent que les PCBs et les dioxines semblent modifier le métabolisme du glucose et l'action de l'insuline, affectant principalement le gène et la protéine associé au transporteur de glucose (GLUT 4), ainsi que le facteur de croissance analogue à l'insuline associé à la protéine 1 (insulin-like growth factor-binding protein 1, IGFBP-1), le facteur nucléaire kappa B (nuclear factor-kappa B, NF- κ B) et le facteur de nécrose tumorale-alpha (tumor necrosis factor-alpha, TNF- α), ils influence aussi la production de l'insuline (Everett et al., 2011). La stimulation de l'expression du TNF- α par La 2, 3, 7, 8-tétrachlorodibenzo-p-dioxine (TCDD, appartient à la famille des POPs), dans le tissu adipeux et les autres types

cellulaires est associée à l'apparition d'une insulinoresistance et du diabète (Lee et al., 2006). Tout au long de la vie, les facteurs génétiques et environnementaux influencent la sensibilité à l'insuline. L'effet des différentes substances toxiques exogènes, couplé à une prédisposition génétique, peuvent influencer de façon remarquable la régulation de l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien, la production ou l'action de l'insuline, les incrétilines cérébraux et les cytokines pro-inflammatoires (Latini et al., 2009).

L'altération des processus de signalisation de l'insuline peut affecter le métabolisme des VLDL. L'insulinoresistance et le diabète de type 2 sont définies classiquement par une intolérance au glucose, mais sont également caractérisés par des anomalies lipidiques, notamment une surproduction hépatique de VLDL (Mulvihill et al., 2011). L'insulinoresistance augmente le taux des acides gras libres plasmatiques, la lipogenèse de novo au niveau du foie et la fixation des remnants de chylomicron, ce qui contribue à la sécrétion hépatique des TG et la production des VLDL (Watts et al., 2009). L'augmentation des lipides hépatiques ont été associés à une sécrétion accrue de VLDL (Adiels et al., 2008). La surproduction des VLDL apoB est une complication commune d'une résistance hépatique à l'action de l'insuline et d'une perturbation de la cascade de signalisation de l'insuline. Dans un état physiologique normal, l'insuline peut inhiber la sécrétion des apo B100 à travers l'activation de la phosphoinositide 3-kinases (PI3K), une molécule clé dans la voie de signalisation de l'insuline (Qiu et al., 2008).

D'un autre côté, nos résultats montrent une diminution de l'activité de la LCAT plasmatique associée à une baisse des taux de HDLc observés chez les agriculteurs.

Les HDL protègent contre l'athérosclérose en jouant principalement un rôle central dans le transport inverse du cholestérol. Le taux de HDLc est inversement corrélé avec le risque d'apparition des maladies cardiovasculaires (Gao et Yuan, 2010). Un taux faible de HDLc et des teneurs élevés en triglycérides plasmatiques représentent une dyslipidémie caractéristique de l'insulinoresistance, le diabète de type 2 (De Vries et al., 2003) et l'obésité (Mooradian et al., 2008). Un déclencheur métabolique important conduit à la réduction du taux de HDLc dans le cas d'une obésité et d'une insulinoresistance, c'est l'augmentation de la production des VLDL à cause d'un flux élevé des acides gras vers le foie (Semenkovich, 2006). La surproduction des VLDL altère la composition des HDL, ce qui conduit finalement à une augmentation du catabolisme de ces particules (Adiels et al., 2008). Ceci peut exister chez les agriculteurs utilisateurs de pesticides.

Plusieurs enzymes, y compris la lipoprotéine lipase (LPL), la lipase hépatique (HL), la lécithine cholestérol acyl transférase (LCAT), la protéine de transfert des esters de cholestérol (CETP), la protéine de transfert des phospholipides (PLTP), participent au métabolisme et au remodelage des HDL (Borggreve et al., 2003). La faible concentration de HDLc pourrait être due à une variation de l'activité de ces enzymes.

Dans le diabète de type 2, le taux faible de HDLc est dû à une augmentation des acides gras libres circulants ; la synthèse des triglycérides est augmentée dans le foie conduisant à une production très élevée des VLDL, ce qui est suivie par un transfert de plus de triglycérides vers les HDL en échangeant des esters de cholestérol via la CETP. Ceci conduit à l'enrichissement des HDL par les triglycérides et un catabolisme accru de ces particules dues à l'hydrolyse par la lipase hépatique et la lipase endothéliale, qui sont encore plus exprimées dans le diabète sucré (Van-Linthout et al., 2010). L'effet net de l'action de CETP sur les HDL est l'enrichissement en triglycérides et l'épuisement en ester de cholestérol. La CETP réduit le taux de HDLc et les approches thérapeutiques ciblant l'inhibition de cette enzyme ont été d'intérêt majeur (Masson et al., 2009). Une diminution plasmatique du rapport LPL / HL est un facteur déterminant du taux faible de HDLc en cas d'une insulinoresistance (Van-Linthout et al., 2010). Récemment, Xiao et al. ont démontré que le remodelage des HDL enrichies en triglycérides par la HL est le résultat d'une fixation améliorée, d'internalisation et d'une dégradation dans les tissus, tous impliqués dans le catabolisme des HDL. Ceci contribue ainsi à une clairance rapide et une baisse globale du taux de HDLc, observées en cas d'une insulinoresistance et d'une hypertriglycéridémie (Xiao et al., 2008). La PLTP favorise le transfert des phospholipides des VLDL vers les HDL. Cette enzyme génère les pré béta-HDL qui sont les receveurs initiaux de cholestérol dérivé des cellules. Son activité plasmatique est élevée en cas d'une insulinoresistance et du diabète de type 2 en association avec l'hypertriglycéridémie et l'obésité (Van -Linthout et al., 2010).

La LCAT est l'enzyme responsable de l'estérification du cholestérol dans le plasma humain (Calabresi et Franceschini, 2010). Nos résultats montrent que la réduction du taux de HDLc observée chez les agriculteurs est associée à une diminution de l'activité de cette enzyme. La LCAT est une enzyme essentielle dans le métabolisme des HDL, une déficience dans l'activité de la LCAT aboutit à un défaut de maturation des HDL avec une accumulation des pré béta-HDL (Calabresi et Franceschini, 2010). La diminution de l'activité de la LCAT conduit à une réduction dans la synthèse des HDL mature (Van -Linthout et al., 2010). Une

concentration élevée de pré bêta-HDL indique une altération de la maturation des HDL et une baisse de leur taux, reflétant un métabolisme plus rapide de ces particules en HDL matures et contribuant à un transport reverse du cholestérol très efficace (Asztalos et al., 2003). L'étude de Duivenvoorden et al. soutient l'idée qui propose que l'activation de la LCAT peut être exploitée comme un moyen d'augmenter le taux de HDLc en améliorant ainsi le transport reverse de cholestérol et l'homéostasie vasculaire (Duivenvoorden et al., 2011). L'activité de la LCAT peut diminuer ou devenir dysfonctionnelle au cours de l'inflammation, et chez les personnes ayant un taux faible de HDLc, tels que ceux atteints de diabète de type 2 et de maladie coronarienne (Natarajan et al., 2010).

L'altération de l'activité de la LCAT et des autres enzymes influençant le métabolisme de HDL peut être dû aux effets des pesticides. De nombreux produits chimiques affectent l'activité des enzymes spécifiques à la fois in vitro et in vivo (Coban et al., 2008). L'exemple est bien documenté pour les drogues médicales (Alici et al., 2008; Ekinici et al., 2007), les ions métalliques (Ekinici et al., 2007; Tekman et al., 2008), les pesticides et les fongicides (Senturk et al., 2009; Ceyhun et al., 2010).

Enfin, L'augmentation de l'oxydation des lipoprotéines sériques observée chez les agriculteurs est due aux effets des pesticides qui génèrent des radicaux libres et altèrent la structure et la fonction de ces paramètres.

Les xénobiotiques, y compris les pesticides, sont connus pour augmenter la production d'espèces réactives oxygénées (ROS), qui à leur tour génèrent le stress oxydatif dans les différents tissus (Mehta et al., 2008). Les apoprotéines, le cholestérol, les esters de cholestérol et les triglycérides qui composent les fractions des lipoprotéines peuvent être oxydés par les radicaux toxiques, ce qui entraîne une modification de leurs structures chimiques et leurs fonctions cellulaires (El-Banna et al., 2009).

L'exposition de quelques modèles animaux à différents types des pesticides comme le Profenfos (Mansour et al., 2009), le chlorpyrifos (Ambali et al., 2011), Le diméthoate (Attia et Nasr, 2009), cause un stress oxydatif et provoque une modification des paramètres lipoprotéiques induisant leur oxydation. Les antioxydants utilisés comme la vitamine C et la vitamine E, diminuent l'effet toxique de ces xenobiotiques et améliorent le profil lipidique ; ils peuvent ainsi prévenir la lipopéroxidation et l'hépatotoxicité (Sharma et al, 2010).

La paraoxonase 1 du plasma humain (PON1; EC 3.1.8.1) est une estérase qui catalyse l'hydrolyse des pesticides organophosphorés et d'autres xénobiotiques (Araoud et al., 2011). Cette estérase est associée aux HDL et protège contre la neurotoxicité induite par les organophosphorés. Elle est suggérée de jouer un rôle dans le métabolisme des lipides et les risques d'apparition des maladies cardiovasculaires (Sepahvand et al., 2007). La fonction physiologique de PON1 est d'assurer le métabolisme et la dégradation des lipides toxiques qui sont oxydés au niveau des LDL et des HDL (Costa et al., 2005). Cette enzyme hydrolyse probablement plusieurs formes oxygénées des acides gras polyinsaturés associées aux phospholipides composants les LDL. Pour cette raison, la PON1 peut être définie comme une enzyme antioxydante (Arslan et al., 2011). Les pesticides peuvent affecter l'activité de cette enzyme en diminuant leur pouvoir antioxydant. De nombreux produits chimiques, en particulier les pesticides, affectent les métabolismes des organismes à des doses relativement faibles, en altérant l'activité des enzymes (Arslan et al., 2011). L'activité de PON1 peut être modulée par plusieurs facteurs (les produits chimiques environnementaux, les médicaments, le tabagisme, l'alcool, le régime alimentaire, l'âge, l'état pathologique) (Costa et al., 2005). Les études épidémiologiques sur les populations humaines ont montré que la diminution de l'activité de PON1 représente un facteur de risque des maladies vasculaires (Furlong et al., 2012). L'activité de la PON1 et le taux de HDL représentent des mesures de protection contre la peroxydation des lipides membranaire et l'oxydation des LDL, leur diminution pourrait contribuer à l'accélération de l'athérosclérose (Van-Linthout et al., 2010).

Conclusion

Le lien entre l'exposition aux pesticides et la santé humaine est difficile à mettre en évidence. Cependant, de nombreuses études épidémiologiques ont soulevé l'existence possible d'un effet de ces polluants sur la fertilité masculine et féminine, les altérations du système immunitaire, les troubles du comportement, l'augmentation de l'incidence de certains cancers, et plus récemment de certaines maladies métaboliques comme le diabète, l'obésité ou les maladies cardiovasculaires...

La prévalence croissante de l'obésité augmentant en parallèle avec l'utilisation de composés chimiques industriels semble en effet appuyer l'association de l'exposition à certains polluants ou composés chimiques et le développement des maladies métaboliques.

Quelle que soit la source d'exposition (Cutanée, respiratoire ou digestive), l'absorption d'un composé est facilitée par certaines propriétés chimiques, dont la taille et la lipophilie. Ainsi, les composés de l'environnement de faible poids moléculaire et très lipophiles vont pénétrer facilement dans l'organisme et atteindre la circulation sanguine, certains produits échappent au système de détoxification et se déposent dans les sites adipeux de l'organisme en particulier le tissu adipeux, en modulant les fonctions physiologiques ou le développement de ce tissu.

Dans ce travail, nous avons mis en évidence les perturbations métaboliques associées à l'exposition humaine aux pesticides chez les agriculteurs utilisateurs de ces produits dans la région de Tlemcen. En effet, nos résultats montrent un dysfonctionnement métabolique chez ces agriculteurs, qui se manifeste par une hypertriglycémie et une surproduction hépatique des VLDL et de leurs teneurs en TG et en apolipoprotéines.

D'autre part, nos résultats indiquent une diminution de l'activité de la LCAT plasmatique, ce qui reflète un taux faible de HDLc. Les altérations métaboliques observées et le taux élevé d'oxydation des lipoprotéines, sont susceptibles d'augmenter le caractère athérogène et sont considérés comme des facteurs de risque des maladies cardiovasculaires chez les agriculteurs.

Les pesticides sont donc dangereux pour la santé et l'environnement, entraînant une pollution des différents compartiments environnementaux et des risques accrus pour la santé humaine. Le risque athérogène est bien mis en évidence chez les agriculteurs étudiés dans ce travail.

Un bilan de santé, incluant l'analyse des différents paramètres lipoprotéiques est donc nécessaire lors de l'exposition professionnelle aux pesticides. Ces substances doivent par conséquent être utilisés et gérés avec précaution.

1. Abdel-Rahim EA, Abdel-Rahim GA, Fayed SA, Ghada IM (2009). Antioxidant diet as protective agents against biochemical perturbation effects induced by cypermethrin on lipids and protein fractions as well as kidneys function of blood rat. *Aust. J. Basic Appl. Sci.* 3: 267-276.
2. Achour S, Khattabi A, Rhalem N, Ouammi L, Mokhtari A, Soulaymani A, Bencheikh RS (2011). Pesticide poisoning in Moroccan children: epidemiological and prognostic aspects (1990-2008). *Sante Publique.* 23 : 195-205.
3. Adiels M, Olofsson SO, Taskinen MR, Borén J (2008). Overproduction of very low-density lipoproteins is the hallmark of the dyslipidemia in the metabolic syndrome. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 28:1225-2136.
4. Afshar S, Heidari R, Farshid AA, Ilkhanipour M (2008). Oral toxicity of fenitrothion in Wistar rats : a biochemical and histopathological study . In. *J. Env. Sci.* 3: 185-193.
5. Agrawal A, Sharma B (2010). Pesticides induced oxidative stress in mammalian systems: a review. *Int. J. Biol. Med. Res.* 1: 90-104.
6. Al-Awthan YS, Al-Douis MA, El-Sokkary GH, Aqlan EM (2012). Dimethoate-induced oxidative stress and morphological changes in the liver of Guinea pig and the protective effect of vitamin C and E. *Asian J. Biol. Sci.* 5:9-19
7. Albers JJ, Chen CH, Lacko AG (1986). Isolation, characterization, and assay of lecithin-cholesterol acyltransferase. *Methods Enzymol.* 129:763-783.
8. Alici HA, Ekinçi D, Beydemir S (2008). Intravenous anesthetics inhibit human paraoxonase-1 (PON1) activity in vitro and in vivo. *Clin. Biochem.* 41: 1384–1390.
9. Ambali SF, Shittu M, Ayo JO, Esievo KAN, Ojo SA (2011). Vitamin C alleviates chronic chlorpyrifos induced alterations in serum lipids and oxidative parameters in male Wistar rats. *Am J. Pharm. Toxicol.* 6: 109-118.
10. Araoud M, Neffeti F, Douki W, Kenani A, Najjar MF (2011). Development of an automated method for the determination of human paraoxonase1 activity. *Asian. Biomedicine.* 5: 217-224.
11. Arslan M, Erzengin M, Demir D (2011). Comparison of serum paraoxonase 1 (PON1) activities among different sheep breeds in Turkey. *J. Anim. Vet. Adv.* 10: 489-494.
12. Astiz M, de Alaniz MJ, Marra CA (2009). Effect of pesticides on cell survival in liver and brain rat tissues. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 72: 2025-2032.

13. Asztalos BF, Batista M, Horvath KV, Cox CE, Dallal GE, Morse JS, Brown GB, Schaefer EJ (2003). Change in alpha1 HDL concentration predicts progression in coronary artery stenosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 23: 847-852.
14. Attia AM, Nasr HM (2009). Dimethoate-induced changes in biochemical parameters of experimental rat serum and its neutralization by black seed (*Nigella sativa* L.) oil. *Slovak J. Anim. Sci.* 42: 87-94.
15. Baldi I, Lebailly P (2007). Cancers and pesticides. *Rev. Prat.* 57: 40-44.
16. Benyamin B, Middelberg RP, Lind PA, Valle AM, Gordon S, Nyholt DR, Medland SE, Henders AK, Heath AC, Madden PA, Visscher PM, O'Connor DT, Montgomery GW, Martin NG, Whitfield JB (2011). GWAS of butyrylcholinesterase activity identifies four novel loci, independent effects within BCHE and secondary associations with metabolic risk factors. *Hum. Mol. Genet.* 20: 4504-4514.
17. Benzine M (2006). Les pesticides : toxicite, residus et analyse. *J. Techn. Lab.* 1: 18-23.
18. Borggreve SE, De Vries R, Dullaart RP (2003). Alterations in high-density lipoprotein metabolism and reverse cholesterol transport in insulin resistance and type 2 diabetes mellitus: role of lipolytic enzymes, lecithin:cholesterol acyltransferase and lipid transfer proteins. *Eur. J. Clin. Invest.* 33: 1051-1069.
19. Bourez S, Le Lay S, Van den Daelen C, Louis C, Larondelle Y, Thomé JP, Schneider YJ, Dugail I, Debier C (2012). Accumulation of polychlorinated biphenyls in adipocytes : selective targeting to lipid droplets and role of caveolin-1. *PLoS One.* 7: 1-9.
20. Bradamante V, Krnic Z, Zrinski R, Konjevoda P, Reiner Z (2006). Changes in Butyrylcholinesterase activity and serum lipids after Oxprenolol and Glibenclamide treatments in non-diabetic rats. *Arzneimittel-Forschung.* 56: 64-69.
21. Burstein M, Scholnick HR, Morfin R (1970). Rapid method for the isolation of lipoproteins from human serum by precipitation with polyanions. *J. Lip. Res.* 11: 583-595.
22. Burstein M, Fine A, Atger V, Wirbel E, Girard-Globa A (1989). Rapid method for the isolation of two purified sub fractions of HDL by differential dextran sulphate-magnesium chloride precipitation. *Biochim.* 7: 741-746.
23. Calabresi L, Franceschini G (2010). Lecithin: cholesterol acyltransferase, high-density lipoproteins, and atheroprotection in humans. *Trends. Cardiovasc. Med.* 20: 50-53.

24. Calderon-Margalit R, Adler B, Abramson JH, Gofin J, Kark JD (2006). Butyrylcholinesterase activity, cardiovascular risk factors, and mortality in middle-aged and elderly men and women in Jerusalem. *Clin. Chem.* 52: 845-52.
25. Camard JP, Magdelaine C (2010). Produits phytosanitaires risques pour l'environnement et la santé: connaissances des usages en zone non agricole. Institut d'aménagement et d'urbanisme, Observatoire regional de santé d'île-de-France (IAU / ORS). 58p.
26. Casas E, Bonilla E, Ducolomb Y, Betancourt M (2010). Differential effects of herbicides atrazine and fenoxaprop-ethyl, and insecticides diazinon and malathion, on viability and maturation of porcine oocytes in vitro. *Toxicol in Vitro.* 24: 224-30.
27. Catano HC, Carranza E, Huamaní C, Hernández AF (2008). Plasma cholinesterase levels and health symptoms in peruvian farm workers exposed to organophosphate pesticides. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 55: 153-159
28. Ceyhun SB, Senturk M, Erdogan O, Kufrevioglu OI (2010). In vitro and in vivo effects of some pesticides on carbonic anhydrase enzyme from rainbow trout (*oncorhynchus mykiss*) gills. *Pestic. Biochem. Physiol.* 97: 177-181.
29. Costa LG, Vitalone A, Cole TB, Furlong CE. (2005). Modulation of paraoxonase (PON1) activity. *Biochem. Pharmacol.* 69: 541-50.
30. Coban TA, Beydemir S, Gulcin I, Ekinci D (2008). The inhibitory effect of ethanol on carbonic anhydrase isoenzymes: An in vivo and in vitro study. *J. Enzyme. Inhib. Med. Chem.* 23: 266-270.
31. Dahoun -Tchoulak Y, Moussaoui K M (2003). Utilisation des pesticides en Algérie : enquêtes et analyse. Organisation de la recherche biomédicale et en sante en Algérie. Activités de l'agence nationale pour le développement de la recherche en sante (ANDRS).169p.
32. Dallinga-Thie GM, Franssen R, Mooij HL, Visser ME, Hassing HC, Peelman F, Kastelein JJ, Péterfy M, Nieuwdorp M (2010). The metabolism of triglyceride-rich lipoproteins revisited: new players, new insight. *Atherosclerosis.* 211: 1-8.
33. Dere E, Ari F, Ugur S (2010). The effect of dichlorvos on acetylcholinesterase activity in some tissues in rats. *Acta Veterinaria.* 60: 123-131.
34. Després JP, Gagné C, Couture P (2004). Relationship between cholesteryl ester transfer protein and LDL heterogeneity in familial hypercholesterolemia. *J. Lipid. Res.* 45: 1077-1083.

35. De Vries R, Borggreve SE, Dullaart RP (2003). Role of lipases, lecithin: cholesterol acyltransferase and cholesteryl ester transfer protein in abnormal high density lipoprotein metabolism in insulin resistance and type 2 diabetes mellitus. *Clin. Lab.* 49: 601-613.
36. Duivenvoorden R, Holleboom AG, Van den Bogaard B, Nederveen AJ, De Groot E, Hutten BA, Schimmel AW, Hovingh GK, Kastelein JJ, Kuivenhoven JA, Stroes ES (2011). Carriers of lecithin cholesterol acyltransferase gene mutations have accelerated atherogenesis as assessed by carotid 3.0-T magnetic resonance imaging. *J. Am. Coll. Cardiol.* 58: 2481-2487.
37. Ekinçi D, Beydemir S, Alim Z (2007). Some drugs inhibit in vitro hydratase and esterase activities of human carbonic anhydrase-I and II. *Pharmacol. Rep.* 59: 580-587.
38. Ekinçi D, Beydemir S, Kufrevioglu OI (2007). In vitro inhibitory effects of some heavy metals on human erythrocyte carbonic anhydrases. *J. Enzyme. Inhib. Med. Chem.* 22: 745-750.
39. Ekinçi D, Beydemir S, (2009). Evaluation of the impacts of antibiotic drugs on PON1: A major bioscavenger against cardiovascular diseases. *Eur J. Pharmacol.* 617: 84-89.
40. Ekinçi D, Beydemir S (2010). Risk assessment of pesticides and fungicides for acid-base regulation and salt transport in rainbow trout tissues. *Pestic. Biochem. Physiol.* 97: 66-70.
41. El-Banna SG, Attia AM, Hafez AM, El-Kazaz SM (2009). Effect of garlic consumption on blood lipid and oxidant/antioxidant parameters in rat males exposed to chlorpyrifos. *Slovak J. Anim. Sci.* 42: 111-117.
42. Ellero-Simatos S, Claus SP, Benelli C, Forest C, Letourneur F, Cagnard N, Beaune PH, De Waziers I (2011). Combined transcriptomic-(1) H NMR metabonomic study reveals that monoethylhexyl phthalate stimulates adipogenesis and glyceroneogenesis in human adipocytes. *J. Proteome. Res.* 10: 5493-5502.
43. Esterbauer H, Striegl G, Puhl H, Rotheneder M (1989). Oxydation in vitro des lipoprotéines plasmatiques. Continious monitoring of in vitro oxidation of human low density lipoprotéines. *Free. Radic. Biology. Medical.* 6: 67-75.
44. Everett CJ, Frithsen I, Player M (2011). Relationship of polychlorinated biphenyls with type 2 diabetes and hypertension. *J. Environ. Monit.* 13: 241-251.

45. Feige JN, Gelman L, Rossi D, Zoete V, Metivier R, Tudor C, Anghel SI, Grosdidier A, Lathion C, Engelborghs Y, Michielin O, Wahli W, Desvergne B (2007). The endocrine disruptor monoethylhexyl-phthalate is a selective peroxisome proliferator-activated receptor gamma modulator that promotes adipogenesis. *J. Biol. Chem.* 282: 19152–19166.
46. Fenichel P, Brucker-Davis F (2008). Breast risk cancer and environmental endocrine disruptors. *Gynecol. Obstet. Fertil.* 36: 969-977.
47. Foster WG, Agzarian J (2008). Toward less confusing terminology in endocrine disruptor research. *J. Toxicol. Environ. Health.* 11: 152-161.
48. Franco M, Chavez E, Pérez-Méndez O (2011). Pleiotropic effects of thyroid hormones: learning from hypothyroidism. *J. Thyroid. Res.* 2011: 1-17.
49. Furlong CE, Richter RJ, Costa LG, Jarvik GP (2012). Paraoxonase 1 (PON1) Status in risk assessment for organophosphate exposure and pharmacokinetics. *ACS. Symposium. Series.* 1099: 133–147.
50. Gamet-Payraastre L (2011). Effets physiopathologiques des mélanges de pesticides. *Cah. Nutr. Diét.* 46: 82-85.
51. Gao X, Yuan S (2010). High density lipoproteins-based therapies for cardiovascular disease. *J. Cardiovasc. Dis. Res.* 1: 99-103.
52. Garba SH, Adelaiye AB, Mshelia LY (2007). Histopathological and biochemical changes in the rats kidney following exposure to a pyrethroid based mosquito coil. *J. Appl. Sci. Res.* 3: 1788-1793.
53. Ginsberg HN, Brown WV (2011). Apolipoprotein CIII: 42 years old and even more interesting. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 31: 471-473.
54. Grun F, Blumberg B (2006). Environmental obesogens: organotins and endocrine disruption via nuclear receptor signaling. *Endocrinology.* 147: 50-55.
55. Grun F, Blumberg B (2009). Endocrine disrupters as obesogens. *Mol. Cell. Endocrinol.* 304:19-29.
56. Hogue JC, Lamarche B, Gaudet D, Larivière M, Tremblay AJ, Bergeron J, Lemieux I, Després JP, Gagné C, Couture P (2004). Relationship between cholesteryl ester transfer protein and LDL heterogeneity in familial hypercholesterolemia. *J. Lipid. Res.* 45: 1077-1083.
57. Howell G, Mangum L (2011). Exposure to bioaccumulative organochlorine compounds alters adipogenesis, fatty acid uptake, and adipokine production in NIH3T3-L1 cells. *Toxicol in vitro.* 25: 394-402.

58. Ibrahim NA, El-Gamal BA (2003). Effect of diazinon, an organophosphate insecticide, on plasma lipid constituents in experimental animals. *J. Biochem. Mol. Biol.* 36: 499-50.
59. Idrissi M, Ait Daoud N, Ouammi L, Rhalem N, Soulaymani A, Soulaymani Bencheikh R (2010). Intoxication aigue par les pesticides : données du centre anti poison du Maroc. *Toxicologie Maroc-N°4-1^{er} trimestre.* 5.
60. Imran M, Ashraf M, Omer MO, Rasheed MA, Irfan HM (2010). Effect of malathion on serum cholinesterase activity and lipid profile in rabbits. *Int. J. Agr. Vet. Med. Sci.* 4: 36-3.
61. Iwasaki T, Yoneda M, Nakajima A, Terauchi Y (2007). Serum butyrylcholinesterase is strongly associated with adiposity, the serum lipid profile and insulin resistance. *Intern. Med.* 46: 1633-1639.
62. Karami-Mohajeri S, Abdollahi M (2011). Toxic influence of organophosphate, carbamate, and organochlorine pesticides on cellular metabolism of lipids, proteins, and carbohydrates: a systematic review. *Hum. Exp. Toxicol.* 30: 1119-1140.
63. Koren E, Franzen J, Fugate RD, Alaupovic P (1990). Analysis of cholesterol ester accumulation in macrophages by the use of digital imaging fluorescence microscopy. *Atherosclerosis.* 85: 175-84.
64. Krinsky S (2000). *Hormonal chaos. The scientific and social origins of the environmental endocrine hypothesis.* The Johns Hopkins University Press Baltimore, London. 284 p.
65. Krnic Z, Tiljak MK, Zrinski R, Bradamante V (2008). Correlation between serum butyrylcholinesterase activity and serum lipid concentrations in rats treated with different antagonists of the adrenergic system. *Period. Biol.* 110: 57-62.
66. Ksheerasagar RL, Kaliwal BB (2006). Histological and biochemical changes in the liver of Albino mice on exposure to insecticide, carbosulfan. *J. Env. Sci.* 4: 67-70
67. Kumar V, Yadav CS, Singh S, Goel S, Ahmed RS, Gupta S, Grover RK, Banerjee BD (2010). CYP 1A1 polymorphism and organochlorine pesticides levels in the etiology of prostate cancer. *Chemosphere.* 81: 464-8.
68. Kumpula LS, Kumpula JM, Taskinen MR, Jauhiainen M, Kaski K, Ala-Korpela M (2008). Reconsideration of hydrophobic lipid distributions in lipoprotein particles. *Chem. Phys. Lipids.* 155: 57-62.
69. Kumpula LS, Mäkelä SM, Mäkinen VP, Karjalainen A, Liinamaa JM, Kaski K, Savolainen MJ, Hannuksela ML, Ala-Korpela M (2010). Characterization of

- metabolic interrelationships and in silico phenotyping of lipoprotein particles using self-organizing maps. *J. Lipid. Res.* 51: 431-439.
70. Kumpula L (2011). Computational models and methods lipoproteins research. Aalto University publication series Doctoral Dissertations (Aalto-DD) 25/2011. 151p.
71. Lakbar C, Retem C, Bairi A, Maurel D, Siaud P (2007). Effets d'un insecticide organophosphoré, le parathion-méthyle sur le métabolisme lipidique du rat (*Rattus norvegicus*). *Rev. Mésogée.* 63: 59-66.
72. Lann D, Le-Roith D (2007). Insulin resistance as the underlying cause for the metabolic syndrome. *Med. Clin. N. Am.* 91: 1063-1077.
73. Latini G, Marcovecchio ML, Del Vecchio A, Gallo F, Bertino E, Chiarelli F (2009). Influence of environment on insulin sensitivity. *Environ. Int.* 35: 987-993.
74. Lebailly P, Bouchart V, Baldi I, Lecluse Y, Heutte N, Gislard A, Malas JP (2009). Exposure to pesticides in open-field farming in France. *Ann. Occup. Hyg.* 53: 69-81.
75. Lee DH, Lee IK, Song K, Steffes M, Toscano W, Baker BA, Jacobs DR Jr (2006). A strong dose -response relation between serum concentrations of persistent organic pollutants and diabetes: results from the National Health and Examination Survey 1999-2002. *Diabetes. Care.* 29: 1638-1644.
76. Lee DH, Lee IK, Porta M, Steffes M, Jacobs DR (2007). Relationship between serum concentrations of persistent organic pollutants and the prevalence of metabolic syndrome among nondiabetic adults: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2002. *Diabetologia.* 50: 1841-1851.
77. Lee DH, Jacobs DR Jr, Steffes M (2008). Association of organochlorine pesticides with peripheral neuropathy in patients with diabetes or impaired fasting glucose. *Diabetes.* 57: 3108-3111.
78. Li B, Duysen EG, Lockridge O (2008). The butyrylcholinesterase knockout mouse is obese on a high-fat diet. *Chem. Biol. Interact.* 175: 88-91.
79. Lim WY, Chia YY, Liong SY, Ton SH, Kadir KA, Husain SN (2009). Lipoprotein lipase expression, serum lipid and tissue lipid deposition in orally-administered glycyrrhizic acid-treated rats. *Lipids. Health. Dis.* 8: 31.
80. Lowry OH, Rosenbrough NJ, Farr AL, Randall RI (1951). Protein measurement with folin phenol reagent. *J. Biol. chem.* 193: 265-275.
81. Lucic A, Bradamante V, Radic B, Peraica M, Domijan AM, Fuchs R, Stavljenić-Rukavina A (2002). The effect of dichlorvos treatment on butyrylcholinesterase activity and lipid metabolism in rats. *Arh. Hig. Rada. Toksikol.* 53: 275-281.

82. Lucic Vrdoljak A, Bradamante V, Radic B, Peraica M, Fuchs R, Reiner Z (2005). Butyrylcholinesterase activity and plasma lipids in dexamethasone treated rats. *Acta Pharm.* 55: 177-854.
83. Luty S, Latuszynska L, Halliop J, Tochman A, Obuchowska D, Przylepa E, Korczak E, Bychawski E (1998). Toxicity of dermally absorbed dichlorvos in rats. *Ann. Agric. Environ. Med.* 5:57-64.
84. Mansour MK, El-Kashoury AAI, Rashed MA, Koretem KM (2009). Oxidative and biochemical alterations induced by profenofos insecticide in rats. *Nat. Sci.* 7: 1-15.
85. Marek CB, Itinose AM, Jorge TCM, Parizotto RA, Tebaldi NR, Reichert AM (2012). Influence of leaf extracts from *Melia azedarach* L. on butyrylcholinesterase activity in rat liver. *J. Med. Plant. Res.* 6: 3931-3938.
86. Masson D, Jiang XC, Lagrost L, Tall AR (2009). The role of plasma lipid transfer proteins in lipoprotein metabolism and atherogenesis. *J. Lipid. Res.* 50:201–206.
87. Mehri M (2008). Étude de l'impact de l'exposition à des mélanges de pesticides à faibles doses: caractérisation des effets sur des lignées cellulaires humaines et sur le système hématopoïétique murin. Thèse de doctorat de l'université de Toulouse. INRA UMR 1089. 140p.
88. Mehta A, Verma RS, Srivastava N (2008). Chlorpyrifos-induced DNA damage in rat liver and brain. *Environ. Mol. Mutagen.* 49: 426-433.
89. Méjean L, Irigaray P, Amoussou B, Heidi H, Yen F (2008). Polluants, lipolyse et prise de poids. *Sci. Alim.* 28: 197-2031.
90. Messing B, Guy-Grand B, Hercberg S, Martin A, Romon M, Delarue J, Drewnowski A, Couet C, Lecerf J-M (2001). Place du sucre dans l'alimentation de l'homme sain en l'an 2000. *Cah. Nutr. Diét.* 36:1-44.
91. Mitra A, Chatterjee C, Mandal, FB (2011). Synthetic chemical pesticides and their effects on Birds. *J. Environ. Toxicol.* 5: 81-96.
92. Mohammed-Brahim B, Garrigou A (2009). Une approche critique du modèle dominant de prévention du risque chimique. L'apport de l'ergotoxicologie. 6 : 49-67.
93. Moisan F, Elbaz A (2011). Maladie de Parkinson et exposition aux pesticides. *Environ. Ris. Sant.* 10: 372-384.
94. Mooradian AD, Haas MJ, Wehmeier KR, Wong NC (2008). Obesity-related changes in high-density lipoprotein metabolism. *Obesity.* 16: 1152-1160.
95. Moustafalou S, Abdollahi M (2012). The role of environmental pollution of pesticides in human diabetes. *Int. J. Phar.* 8: 139-140.

96. Mullerova D, Kopecky J (2007). White adipose tissue: storage and effector site for environmental pollutants. *Physiol. Res.* 56: 375-81.
97. Multigner L (2005). Effets retardés des pesticides sur la santé humaine. *Environ. Ris. Sant.* 4: 187-194.
98. Mulvihill EE, Assini JM, Lee JK, Allister EM, Sutherland BG, Koppes JB, Sawyez CG, Edwards JY, Telford DE, Charbonneau A, St-Pierre P, Marette A, Huff MW (2011). Nobiletin attenuates VLDL overproduction, dyslipidemia, and atherosclerosis in mice with diet-induced insulin resistance. *Diabetes.* 60: 1446-4157.
99. Narbonne J -F (2008). Pesticides and health. *Sci. Alim.* 28: 213-221.
100. Natarajan P, Ray KK, Cannon CP (2010). High-density lipoprotein and coronary heart disease: current and future therapies. *J. Am. Coll. Cardiol.* 55: 1283-1299.
101. Nathalie J (2010). Pesticides et santé des travailleurs agricoles en France, questions anciennes, nouveaux enjeux. *Courrier de l'environnement de l'INRA N° 59.* 12p.
102. Nwanjo HU, Okafo MC, Oze GO (2005). Changes in biochemical parameters of kidney function in rats co-administered with chloroquine and aspirin. *J. Clin. Sci.* 23: 10-12.
103. Okechukwu EO, Auta J (2007). The effects of sub-lethal doses of lambda-cyhalothrin on some biochemical characteristics of the African catfish *clarias gariepinus*. *J. Biol. Sci.* 7: 1473-1477.
104. Pelletier C, Doucet E, Imbeault P, Tremblay A (2002). Associations between weight loss-induced changes in plasma organochlorine concentrations, serum T (3) concentration, and resting metabolic rate. *Toxicol. Sci.* 67: 46–51.
105. Penel N, Vansteene D (2007). Cancers and pesticides: current data. *Bull. Cancer.* 94: 15-22.
106. Qiu W, Federico L, Naples M, Avramoglu RK, Meshkani R, Zhang J, Tsai J, Hussain M, Dai K, Iqbal J, Kontos CD, Horie Y, Suzuki A, Adeli K (2008). Phosphatase and tensin homolog (PTEN) regulates hepatic lipogenesis, microsomal triglyceride transfer protein, and the secretion of apolipoprotein B-containing lipoproteins. *Hepatology.* 48: 1799-1809.
107. Quistad GB, Liang SN, Fisher KJ, Nomura DK, Casida JE (2006). Each lipase has a unique sensitivity profile for organophosphorus inhibitors. *Toxicol. Sci.* 91: 166-172.
108. Rezg R, Mornagui B, El-Fazaa S, Gharbi N, (2010). Organophosphorus pesticides as food chain contaminants and type 2 diabetes: a review. *Trends. Food. Sci. Tech.* 21: 345-357.

- 109.** Rhalem N, Khattabi A, Achour S, Soulaymani A, Soulaymani Bencheikh R (2009). Facteurs prédictifs de gravité de l'intoxication aux pesticides : expérience du Centre Antipoison du Maroc. *Ann. Toxicol. Anal.* 21: 79-84.
- 110.** Rousset X, Vaisman B, Amar M, Sethi AA, Remaley AT (2009). Lecithin: cholesterol acyltransferase-from biochemistry to role in cardiovascular disease. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes. Obes.* 16: 163-171.
- 111.** Rubin BS, Soto AM (2009). Bisphenol A: Perinatal exposure and body weight. *Mol. Cell. Endocrinol.* 304: 55-62.
- 112.** Sagoo GS, Tatt I, Salanti G, Butterworth AS, Sarwar N, van Maarle M, Jukema JW, Wiman B, Kastelein JJ, Bennet AM, De Faire U, Danesh J, Higgins JP (2008). Seven lipoprotein lipase gene polymorphisms, lipid fractions, and coronary disease: a HuGE association review and meta-analysis. *Am. J. Epidemiol.* 168: 1233-1246.
- 113.** Saïle R, Taki H (2007). Cholestérol, lipoprotéines et athérosclérose: de la biochimie à la physiopathologie. *J. Tech. Lab.* 2: 4-11.
- 114.** Semenkovich CF (2006). Insulin resistance and atherosclerosis. *J. Clin. Invest.* 116: 1813–1822.
- 115.** Senturk M, Ceyhun SB, Erdogan O, Kufrevioglu OI (2009). In vitro and in vivo effects of some pesticides on glucose-6-phosphate dehydrogenase enzyme activity from rainbow trout (*oncorhynchus mykiss*) erythrocytes. *Pestic. Biochem. Physiol.* 95: 95-99.
- 116.** Sepahvand F, Shafiei M, Ghaffari SM, Rahimi-Moghaddam P, Mahmoudian M (2007). Paraoxonase phenotype distribution in a healthy Iranian population. *Basic. Clin. Pharmacol. Toxicol.* Aug. 101: 104-107.
- 117.** Sharaf NE, Elserougy SM, Hussein A, Abou-Arab AA, Ahmed SB, Abdel-Hamid E (2008). Organochlorine Pesticides in breast milk and other tissues of some egyptian mothers. *American-eurasian. J. Agric. Environ. Sci.* 4: 434-442.
- 118.** Sharma P, Shankar S, Agarwal A, Singh R (2010). Variation in serum lipids and liver function markers in lindane exposed female Wistar rats: Attenuating effect of curcumin, vitamin C and vitamin E. *Asian J. Exp. Biol. Sci.* 1: 440-444.
- 119.** Smink A, Ribas-Fito N, Garcia R, Torrent M, Mendez MA, Grimalt JO, Sunyer J (2008). Exposure to hexachlorobenzene during pregnancy increases the risk of overweight in children aged 6 years. *Acta. Paediatr.* 97: 1465-1469.

- 120.** Stahlhut RW, Van Wijngaarden E, Dye TD, Cook S, Swan SH (2007). Concentrations of urinary phthalate metabolites are associated with increased waist circumference and insulin resistance in adult U.S. males. *Environ. Health. Perspect.* 115: 876-882.
- 121.** Stéphanie T (2006). Les pesticides en milieu agricole : état de la situation environnementale et initiatives prometteuses. Direction des politiques en milieu terrestre, Service des pesticides, Ministère du Développement durable, de l'Environnement et des Parcs. 90 p.
- 122.** Sundaram M, Yao Z (2010). Recent progress in understanding protein and lipid factors affecting hepatic VLDL assembly and secretion. *Nutr. Metab.* 7: 35.
- 123.** Tekman B, Ozdemir H, Senturk M, Ciftci M, (2008). Purification and Characterization of glutathione reductase from Rainbow Trout (*Oncorhynchus mykiss*) liver and inhibition effects of some metal ions on enzyme activity. *Comp. Biochem. Physiol. Toxicol. Pharmacol.* 148: 117-121.
- 124.** Tognon G, Berg C, Mehlig K, Thelle D, Strandhagen E, Gustavsson J, Rosengren A, Lissner L (2012). Comparison of apolipoprotein (apoB/Apo-I) and lipoprotein (Total Cholesterol/HDL) ratio Determinants. Focus on obesity, diet and alcohol intake. *PLoS. One.* 7: 1-9.
- 125.** Tos-Luty S, Przebirowska DO, Latuszinska J, Tokaraska RM, Haratym MA (2003). Dermal and oral toxicity of malathion in rats. *Ann. Agric. Environ. Med.* 10: 101 -106 .
- 126.** Tutor-Crespo MJ, Hermida J, Tutor JC (2004). Possible induction of cholinesterase in epileptic patients treated with anticonvulsant drugs: relationship with lipoprotein levels. *J. Clin. Pharmacol.* 44: 974-80.
- 127.** Uemura H, Arisawa K, Hiyoshi M, Satoh H, Sumiyoshi Y, Morinaga K, Kodama K, Suzuki T, Nagai M, Suzuki T (2008). Associations of environmental exposure to dioxins with prevalent diabetes among general inhabitants in Japan. *Environ. Res.* 108: 63–68.
- 128.** Valle A, O'Connor DT, Taylor P, Zhu G, Montgomery GW, Slagboom PE, Martin NG, Whitfield JB, (2006). Butyrylcholinesterase: association with the metabolic syndrome and identification of 2 gene loci affecting activity. *clim. chem.* 52: 1014-1020.
- 129.** Van-Linthout S, Spillmann F, Schultheiss HP, Tschöpe C (2010). High-density lipoprotein at the interface of type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disorders. *Curr. Pharm. Des.* 16: 1504-16.

- 130.** Van Schalkwijk DB, Van Ommen B, Freidig AP, Van Der Greef J, De Graaf AA (2011). Diagnostic markers based on a computational model of lipoprotein metabolism. *J. Clin. Bioinforma.* 1: 29.
- 131.** Wang H, Eckel RH (2009). Lipoprotein lipase: from gene to obesity. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 297: 271-288.
- 132.** Watts GF, Ooi EM, Chan DC (2009). Therapeutic regulation of apoB100 metabolism in insulin resistance in vivo. *Pharmacol. Ther.* 123: 281–291.
- 133.** Xiao C, Watanabe T, Zhang Y, Trigatti B, Szeto L, Connelly PW, Marcovina S, Vaisar T, Heinecke JW, Lewis GF (2008). Enhanced cellular uptake of remnant high-density lipoprotein particles: a mechanism for high-density lipoprotein lowering in insulin resistance and hypertriglyceridemia. *Circ. Res.* 103: 159-166.
- 134.** Yu GW, Laseter J, Mylander C (2011). Persistent Organic Pollutants in serum and Several Different Fat Compartments in Humans. *J. Environ. Pub. Heal.* 2011: 1 -8.
- 135.** Zama D, Meraihi Z, Boubekri N, Amrani A, Tebibel S (2005). Assessment of the changes in some diagnostics enzymes and other parameters in Wistar albino rats treated with pesticides during gestation. *Sci. Tech.* 23:51-56.
- 136.** Zhang X, Qi R, Xian X, Yang F, Blackstein M, Deng X, Fan J, Ross C, Karasinska J, Hayden MR, Liu G (2008). Spontaneous atherosclerosis in aged lipoprotein lipase–deficient mice with severe hypertriglyceridemia on a normal chow diet. *Circ. Res.* 102: 250-256.

Annexes

Tableau A1. Teneurs plasmatiques en quelque paramètres biochimiques chez les hommes témoins et les agriculteurs.

Paramètres	Hommes témoins	Hommes agriculteurs
Glucose (g/L)	0,90 ± 0,05	0,85 ± 0,06
Urée (mmol/L)	5,45 ± 0,40	5,30 ± 0,65
Créatinine (µmol/L)	76 ± 6	74,45 ± 5,30
Albumine (g/L)	45 ± 3,25	45,70 ± 5,60
Cholestérol (g/L)	1,28 ± 0,15	1,18 ± 0,20
Triglycérides (g/L)	0,82 ± 0,14	1,67 ± 0,11 **

Chaque valeur représente la moyenne ± Écart type au sein de la population étudiée. La comparaison des moyennes entre les deux groupes d'hommes est effectuée par le test « t » de student:

Hommes agriculteurs comparés aux hommes témoins: ** P < 0,01.

Tableau A2. Teneurs en cholestérol des lipoprotéines sériques chez les hommes témoins et les agriculteurs.

Cholestérol (g/L)	Hommes témoins	Hommes agriculteurs
HDL	0,31 ± 0,05	0,24 ± 0,03 *
LDL	0,75 ± 0,15	0,74 ± 0,14
VLDL	0,22 ± 0,04	0,19 ± 0,05

Chaque valeur représente la moyenne ± Écart type au sein de la population étudiée. La comparaison des moyennes entre les deux groupes d'hommes est effectuée par le test « t » de student:

Hommes agriculteurs comparés aux hommes témoins: * P < 0,05.

Tableau A3. Teneurs en triglycerides des lipoprotéines sériques chez les hommes témoins et les agriculteurs.

Triglycerides (g/L)	Hommes témoins	Hommes agriculteurs
HDL	0,17 ± 0,04	0,24 ± 0,03 *
LDL	0,21 ± 0,03	0,44 ± 0,05 *
VLDL	0,43 ± 0,04	0,99 ± 0,06 **

Chaque valeur représente la moyenne ± Écart type au sein de la population étudiée. La comparaison des moyennes entre les deux groupes d'hommes est effectuée par le test « t » de student:

Hommes agriculteurs comparés aux hommes témoins: * P < 0,05 ; ** P < 0,01.

Tableau A4. Teneurs en protéines des lipoprotéines plasmatiques chez les hommes témoins et les agriculteurs.

Protéines (g/L)	Hommes témoins	Hommes agriculteurs
HDL	10,34 ± 1,05	9,40 ± 1,24
LDL	5,75 ± 0,65	5,68 ± 0,54
VLDL	2,22 ± 0,34	4,08 ± 0,45 *

Chaque valeur représente la moyenne ± Écart type au sein de la population étudiée. La comparaison des moyennes entre les deux groupes d'hommes est effectuée par le test « t » de student:

Hommes agriculteurs comparés aux hommes témoins: * P < 0,05.

Tableau A5. Activité plasmatique de la LCAT et taux d'oxydation des lipoprotéines sériques chez les hommes témoins et les agriculteurs.

Paramètres	Hommes témoins	Hommes agriculteurs
LCAT (nmol/l/min)	70,42 ± 2,65	28,79 ± 2,30 **
Taux oxydation (µmol/l/min)	15,22 ± 1,15	45,06 ± 1,02 **

Chaque valeur représente la moyenne ± Écart type au sein de la population étudiée. La comparaison des moyennes entre les deux groupes d'hommes est effectuée par le test « t » de student:

Hommes agriculteurs comparés aux hommes témoins: ** P < 0,01.

Résumé

L'incidence croissante de maladies en lien avec le tissu adipeux humain comme l'obésité, le diabète, les maladies cardiovasculaires ou d'autres anomalies métaboliques, peut être liée à l'exposition chronique à des contaminants environnementaux lipophiles comme les pesticides. Notre étude permet d'évaluer les modifications du métabolisme des lipides et des lipoprotéines chez les agriculteurs utilisant les pesticides dans la région de Tlemcen. L'aspect qualitatif et quantitatif des lipoprotéines sériques et leurs oxydations in vitro, ainsi que l'estimation de l'activité de la LCAT et les teneurs plasmatiques en quelques paramètres biochimiques sont analysés chez les agriculteurs et comparés à des volontaires témoins. Nos résultats montrent que les agriculteurs présentent un risque cardiovasculaire, associé à une hypertriglycéridémie et à une augmentation du taux d'oxydation des lipoprotéines. Des modifications qualitatives et quantitatives sont observées au niveau de ces fractions, en particulier la surproduction des VLDL et de leurs teneurs en TG et en apolipoprotéines et la diminution du taux de HDL-cholestérol.

En conclusion, l'exposition de la population humaine aux pesticides, notamment en milieu agricole, provoque une perturbation du métabolisme des lipoprotéines qui doit être prise en charge afin d'éviter l'apparition de pathologies.

Mots clés : Pesticides, agriculteurs, triglycérides, lipoprotéines, risques cardiovasculaires, oxydation des lipoprotéines.

Abstract

The high incidence of adipose tissue related diseases such as obesity, diabetes, cardiovascular diseases and metabolic syndrome, could be induced by exposition to pollutants like pesticides. Our work aimed to evaluate the modifications of lipid and lipoprotein metabolism in farmers using pesticides in Tlemcen area. Qualitative and quantitative lipoprotein analysis, lipoprotein oxidation, LCAT activity and some biochemical parameters were investigated in these farmers and were compared to controls. Our results showed that farmers presented a cardiovascular risk associated to hypertriglyceridemia and high lipoprotein oxidation. Qualitative and quantitative alterations were observed in lipoprotein fractions, particularly, increased VLDL and their TG and protein contents, and reduced HDL-cholesterol.

In conclusion, human exposition to pesticides, mainly in farmers, induced several lipoprotein alterations which might be corrected to avoid pathology development.

Key words: Pesticides, farmers, triglycerides, lipoproteins, cardiovascular risk, lipoprotein oxidation.

المخلص

تزايد حالات الأمراض المتعلقة بالنسيج الدهني البشري مثل مرض السكري و البدانة و أمراض القلب و الشرايين أو غيرها، قد يكون ناتج عن التعرض المزمن للملوثات البيئية المحبة للدهون مثل المبيدات الفلاحية. دراستنا تهدف إلى تقييم التغيرات الأيضية للدهون و البروتينات الدهنية عند الفلاحين مستخدمين المبيدات الفلاحية في منطقة تلمسان. قمنا بتحليل المظهر الكمي و النوعي للبروتينات الدهنية وأكسدتهم مخبريا و كذا نشاط إنزيم ال *LCAT* و بعض الثوابت البيوكيميائية على مستوى مصلى الدم لدى الفلاحين و ذلك مقارنة مع شهود متطوعين. نتائجنا أثبتت أن الفلاحين لديهم خطر التعرض لأمراض القلب و هذا مرتبط بفرط ثلاثي غليسيريد الدم و زيادة معدل أكسدة البروتينات الدهنية. تغيرات كمية و نوعية لوحظت على مستوى هذه الأجزاء خاصة فرط إنتاج ال *VLDL* وارتفاع محتواها من ثلاثي غليسيريد و بروتينات إضافة إلى انخفاض معدل ال *HDL-cholesterol*. كخلاصة لدراستنا، تعرض الإنسان للمبيدات الفلاحية، خاصة في مجال الزراعة يسبب اضطرابات في أيض البروتينات الدهنية، مما يتوجب أخذه بعين الاعتبار لتفادي ظهور الأمراض.

الكلمات المفتاحية : المبيدات الفلاحية ، الفلاحون ، ثلاثي غليسيريد ، البروتينات الدهنية ، أخطار أمراض القلب و الأوعية الدموية.