

MAST-Rio-216 / 09
REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE



Ministère de l'Enseignement Supérieur

et de la Recherche Scientifique



UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAID TLEMCCEN

Faculté des sciences de la nature et de la vie, de la terre et de l'univers

Département de Biologie

Laboratoire de physiologie, physiopathologie et biochimie de la nutrition

MEMOIRE EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLOME

DE Master EN BIOLOGIE

Option : Alimentation et Nutrition

Thème

Détermination de quelques paramètres
biochimiques et des marqueurs du statut redox chez
les agriculteurs utilisateurs de pesticides de la
Wilaya de Tlemcen (région de Hennaya)

Présenté par : *Rahoui Walid*

Soutenu le : 21/06/2012

Devant le jury composé de :

Présidente *Mme Mokhtari N. Maitre de conférences, Université de Tlemcen*

Promotrice *Mme Merzouk H. Professeur, Université de Tlemcen*

Examineur *Mme Bouanane S. Maitre de conférences, Université de Tlemcen*

Examineur *Mme Loukidi B. Maitre de conférences, Université de Tlemcen*



Année Universitaire : 2011-2012

DEDICACES

Avec l'aide de dieu le tout puissant qui m'a éclairé les chemins du savoir, j'ai pu réaliser ce modeste travail que je dédie à :

Mes très chers parents avec tout mon amour, ma tendresse et mon estime, je n'arriverai jamais à leurs rendre ce qu'ils ont fait pour moi. Que dieu vous procure, santé et longue vie ;

Ma chère maman qui m'a soutenu pendant toute la période de mes études. Je lui souhaite une santé meilleure et longue vie ;

Mon oncle qui n'a jamais cessé de m'encourager ; Merci, tu as été toujours à mes côtés.

Mes sœurs Ikram et yasmine ; mon frère Mohamed el-Amine que j'aime beaucoup.

A tous les enseignants et enseignantes qui ont contribué à ma formation.

Ainsi qu'à tous mes amis de la promotion alimentation et nutrition ; en particulier au docteur Belkadi Ismail qui m'a procuré aide et réconfort durant la réalisation de ce travail.

A toutes les personnes qui ont contribué, de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

REMERCIEMENTS

J'adresse mes plus vifs remerciements à **Mme MERZOUK H**, professeur à l'Université de Tlemcen et Directrice du laboratoire PPABIONUT *Physiologie, Physiopathologie et Biochimie de la Nutrition, Faculté SNVTU, Université Abou Bekr Belkaid Tlemcen*, pour m'avoir accueilli au sein de son laboratoire et pour m'avoir soutenu tout au long de cette étude. Je lui témoigne ma profonde reconnaissance, pour ses conseils scientifiques et le soutien qu'elle a accordé à mon travail. Je la remercie pour sa gentillesse, sa disponibilité, sa patience pendant des intenses et rationnelles discussions qui m'ont permis de réaliser ce travail dans de bonnes conditions. Pour tout cela et aussi pour son aide, sa confiance et son soutien moral, je la remercie vivement.

J'adresse mes sincères remerciements à **Mme Mokhtari N**, maître de conférences à l'Université de Tlemcen, de l'intérêt qu'elle a bien voulu porter à ce travail en acceptant de présider le jury. Qu'elle soit assurée de mon profond respect et de ma sincère reconnaissance.

Mes remerciements sincères et respectueux vont également à **Mme Bouanane S** maître de conférences à l'Université de Tlemcen, qui m'a fait l'honneur d'examiner ce travail. Recevez madame mon profond respect et ma profonde considération.

J'exprime ma reconnaissance à **Mme Loukidi B**, maître de conférences à l'Université de Tlemcen, d'avoir accepté de juger ce travail et de faire partie du jury. Qu'elle trouve ici l'expression de ma profonde considération.

Je remercie particulièrement **Mr MERZOUK SA**, maître de conférences au département de physique, Faculté des Sciences, Université de Tlemcen, pour son aide précieuse en statistique, sa très grande disponibilité, et sa gentillesse.

J'adresse mes sincères remerciements à **Mr LARIBI M**, maître de conférences à l'Université de Tlemcen, et responsable de la filière Alimentation et Nutrition, pour son aide et ses conseils scientifiques pendant ma formation.

J'adresse mes sincères remerciements à tous les doctorants du laboratoire PPABIONUT en particulier à Mr Meziane Moulay Ahmed El Hadi et à Madani Fatima qui m'ont aidé durant la réalisation de ce travail.

Enfin, j'adresse mes remerciements à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à ce présent travail.

Matériel et Méthodes

1. Population étudiée	31
2. Analyses biochimiques.....	31
2.1. Prélèvement sanguin et préparation des échantillons.....	31
2.2. Description des méthodes utilisées.....	31
2.2.1. Dosage du cholestérol total.....	31
2.2.2. Dosage des triglycérides.....	32
2.2.3. Dosage de l'urée.....	33
2.2.4. Dosage de la créatinine.....	33
2.2.5. Dosage de l'albumine	33
2.2.6. Séparation des fractions lipoprotéiques.....	33
2.2.7.1. Dosage de la vitamine C.....	33
2.2.7.2. Dosage du Glutathion réduit (GSH).....	34
2.2.7.3. Dosage du malondialdéhyde (MDA) plasmatique et érythrocytaire.....	34
2.2.7.4. Dosage des protéines carbonylées plasmatiques et érythrocytaires.....	35
3. Analyse statistique.....	35

Résultats et Interprétation

1. Caractéristiques de la population étudiée.....	36
2. Teneurs plasmatiques en urée et créatinine chez les hommes témoins et agriculteurs.....	36
3. Teneurs plasmatiques en triglycérides et cholestérol total chez les hommes témoins et agriculteurs.....	36
4. Teneurs plasmatiques en Albumine chez les hommes témoins et agriculteurs.....	36
5. Teneurs en lipides des lipoprotéines plasmatiques chez les hommes témoins et les agriculteurs.....	36
6. Teneurs plasmatiques et érythrocytaires en GSH et teneurs plasmatiques en vitamine C chez les hommes témoins et agriculteurs.....	37
7. Teneurs plasmatiques et érythrocytaires en MDA chez les hommes témoins et agriculteurs.....	45
8. Teneurs plasmatiques et érythrocytaires en PC chez les hommes témoins et agriculteurs.....	45
Discussion	48
Conclusion	55
Références bibliographiques	57
Annexes	66

Liste des abréviations

4-AP : 4-aminophénazone.

ADI: Admissible Daily Intake.

ADME : Absorption, Distribution, Métabolisme, Elimination.

ADN : adénosine désoxyribonucléique.

ADP: adénosine-5-diphosphate.

AESA : Autorité européenne de sécurité des aliments.

AGI : Acide gras insaturé.

AGPI : Acide gras polyinsaturé.

ATP : Adénosine triphosphate.

CACQE : Centre Algérien du contrôle de la qualité et de l'emballage.

CHE : Cholestérol-estérase.

CHOD : Cholestérol-oxydase.

CL50 : Concentration létale 50.

DAP : Dihydroxyacétone phosphate.

DC : Diènes conjugués.

DJA : Dose Journalière Admissible.

DNPH : 2-4 dinitrophénylhydrazine

DL50 : Dose létale 50.

DTNB : Dithiodis-2-nitrobenzoïque.

EDTA : Acide éthylène diamine tétraacétique.

EAO : Espèce d'oxygène activées.

ERO : Espèces réactives de l'oxygène.

FAO: Food and Agriculture Organization.

G3P : Glycérol-3-phosphate.

GPO : Glycérol phosphate déshydrogénase.

GPx : Glutathion peroxydase.

GSH : Glutathion réduit.

HDL: High density lipoprotein.

H₂O₂: Peroxyde d'hydrogène.

HO° : Radical hydroxyle.

HPLC: High-performance liquid chromatography.

IAP : Intoxication aiguë par pesticide.

IMC : Indice de masse corporelle.

LDL: Low density lipoprotein.

LOOH: Hydroperoxydes lipidiques.

LPL: Lipoprotéine lipase.

MDA: Malondialdéhyde.

NOEL: No-Observed Effect Level.

NOAEL: No-observed-adverse-effect level.

NO°: Monoxyde d'azote.

NH₄⁺: Ammonium.

O₂^{o-}: Anion superoxyde.

O₂¹: Oxygène singulet.

OH °: Radical hydroxyle.

OMS : Organisation mondiale de la santé.

ONOOH : Nitroperoxyde

PC : Protéines carbonylées.

PNUD : Programme des nations unies pour le développement.

POD : Peroxydase.

Pops : Polluant organique persistant.

RL: Radicaux libre.

ROO°: Radicaux peroxydes.

SOD : Superoxyde Dismutase.

TBA: Acide thiobarbiturique.

TNB: Acide thionitrobénoïque.

UV: Ultra-violet.

US \$: United States dollars.

VLDL: Very Low Density Lipoprotein.

WO³⁻: Acide phosphotungstique.

Liste les figures

Figure 1 : Distribution des travailleurs agricoles dans le monde.....	12
Figure 2 : Occupation des terres agricoles en Algérie.....	12
Figure 3 : Les modes d'expositions de l'homme et des milieux par les pesticides.....	15
Figure 4 : Interaction entre pesticides et écosystèmes.....	20
Figure 5: Sources endogènes d'espèces réactives d'oxygènes.....	23
Figure 6 : Origine des différents radicaux libres oxygénés et espèces réactives de l'oxygène impliqué en biologie.....	23
Figure 7 : Répartition des principales défenses antioxydantes dans la cellule.....	27
Figure 8 : Schéma des défenses antioxydantes enzymatiques.....	27
Figure 9 : Schéma des réactions d'élimination des radicaux lipidiques par les vitamines E et C.....	29
Figure 10 : Teneurs plasmatiques en urée et créatinine chez les hommes témoins et les agriculteurs.....	39
Figure 11 : Teneurs plasmatiques en triglycérides et cholestérol total chez les hommes témoins et agriculteurs.....	40
Figure 12 : Teneurs plasmatiques en Albumine chez les hommes témoins et agriculteurs.....	41
Figure 13 : Teneurs en cholestérol des lipoprotéines plasmatiques chez les hommes témoins et les agriculteurs.....	42
Figure 14 : Teneurs en triglycérides des lipoprotéines plasmatiques chez les hommes témoins et les agriculteurs.....	43
Figure 15 : Teneurs plasmatiques et érythrocytaires en GSH et teneurs plasmatiques en vitamine C chez les hommes témoins et agriculteurs.....	44
Figure 16 : Teneurs plasmatiques et érythrocytaires en MDA chez les hommes témoins et agriculteurs.....	46
Figure 17 : Teneurs plasmatiques et érythrocytaires en PC chez les hommes témoins et agriculteurs.....	47

Liste des tableaux

Tableau 1 : Utilisation des pesticides en agriculture (ingrédients actifs dans quelques pays et variation des quantités de la période 1990-1992 à la période 2000-2002.....	08
Tableau 2 : Principales familles d'insecticides, de fongicides et d'herbicides.....	09
Tableau 3 : Classification DL50 pour le rat (mg/kg de poids corporel) selon l'OMS.....	09
Tableau 4 : Répartition de la production agricole par région.....	13
Tableau 5 : Les défenses enzymatiques et non enzymatiques contre le stress oxydant.....	28
Tableau 6 : Caractéristiques de la population étudiée.....	38

Liste des tableaux en annexes

Tableau A1. Teneurs plasmatiques en urée, créatinine, albumine et lipides chez les hommes témoins et les agriculteurs.....	66
Tableau A2. Teneurs en lipides des lipoprotéines plasmatiques chez les hommes témoins et les agriculteurs.....	66
Tableau A3. Marqueurs du statut antioxydant chez les hommes témoins et les agriculteurs.....	67
Tableau A4. Teneurs plasmatiques et érythrocytaires en malondialdéhyde (MDA) et en protéines carbonylées chez les hommes témoins et les agriculteurs.....	67

Les pesticides, appelés aussi produits phytopharmaceutiques ou phytosanitaires sont des préparations contenant une ou plusieurs substances chimiques, destinés notamment à protéger les végétaux ou produits végétaux contre tous les organismes nuisibles (insectes, champignons, mauvaises herbes...) en exerçant une action sur leur processus vital (Balloy *et al.*, 2004 ; Camard *et Magdelaine*, 2010).

Ce sont des préparations chimiques qui représentent plus de 8 000 produits, avec environ 800 substances actives différentes essentiellement utilisés par les agriculteurs pour la protection des cultures. Les pesticides sont aussi largement employés par les collectivités pour l'entretien des espaces publics, par les infrastructures de transport (voiries, voies ferrées), par les industries (textile, bois) et par les particuliers (jardinage, bricolage, *etc.*) (Bouziani, 2007).

L'utilisation des pesticides a fourni certes des avantages incontestables en augmentant les productions agricoles, mais tous ces agents chimiques pour la plupart ne sont pas totalement spécifiques vis-à-vis des organes cibles à détruire. Leur présence ubiquitaire dans l'environnement peut mettre en danger d'autres espèces vivantes dont l'homme soit directement lors de leur application, soit par suite de la consommation d'aliments où ils persistent à l'état de résidus. Les pesticides font donc partie des substances susceptibles d'occasionner des risques à la fois pour la santé humaine et l'environnement (OMS, 1990 ; OMS, 2004 ; OMS, 2006 ; OMS *et* FAO, 2001).

Du fait de leur usage étendu, aussi bien en zone agricole qu'en zone non agricole, de leur caractère persistant et de la présence de résidus dans les milieux et dans l'alimentation, les pesticides posent un réel problème de santé publique puisque l'ensemble de la population est susceptible d'être exposée. Les effets à court terme et pour des doses élevées sont bien connus, notamment grâce à de nombreuses études menées chez les agriculteurs (Camard *et* Magdelaine., 2010). En effet, les effets de faibles quantités de pesticides pendant des périodes longues posent de nombreux problèmes de santé et sans parler des effets synergiques potentiels dont il est difficile d'évaluer les conséquences (Reyes-Perez, 2009).

Diverses études scientifiques ont montré que les résidus de pesticides peuvent être responsables d'effets néfastes sur la santé humaine notamment des troubles de la reproduction (oligospermie, puberté précoce), du développement du système nerveux, un dérèglement du système immunitaire, l'apparition de cancers de certains organes (thyroïde, sein, prostate, estomac) ainsi que des perturbations endocriniennes (Gatignol *et* Etienne, 2007; Lawan *et al.*, 2007). La question des risques pour l'homme (applicateurs de pesticides et leurs familles, ruraux non agricoles exposés, consommateurs) est donc posée. Elle fait l'objet de vives controverses, mais elle est inscrite comme une priorité dans tous les rapports et plans

Santé-environnement, qui demandent des études épidémiologiques sur ce point. Par ailleurs, les pesticides sont fréquemment mis en cause dans la dégradation de l'état écologique des eaux douces de surface et des eaux côtières, dans la réduction de la biodiversité terrestre constatée dans les zones agricoles et dans les milieux "naturels" contaminés ou bien encore dans des cas de surmortalité des abeilles et de baisse de production des ruches (Aubertot *et al.*, 2005 ; Balloy *et al.*, 2004).

L'usage de ces produits est en constante augmentation à travers tous les pays du monde. Selon les constatations des experts mondiaux, la demande en pesticides est telle que leur quantité de production double pratiquement tous les dix ans depuis 1945. Ce sont les pays en voie de développement (en Inde et en Afrique) qui les utilisent de plus en plus. Au niveau mondial, la valeur marchande des pesticides est de l'ordre de 32 milliards de dollars en 2000 dont 3 milliards pour les pays en voie de développement (OMS *et* FAO, 2001).

En Algérie, la fabrication des pesticides a été assurée par des entités autonomes de gestion: Asmidal et Moubydal. Mais avec l'économie de marché actuelle, plusieurs entreprises se sont spécialisées dans l'importation d'insecticides et divers produits apparentés. Ainsi, environ 400 produits phytosanitaires sont homologués en Algérie, dont une quarantaine de variétés sont largement utilisées par les agriculteurs (Bouziani, 2007).

Selon l'Association algérienne pour la protection de l'environnement, l'Algérie est un grand consommateur de pesticides : 30 000 tonnes sont épandues chaque année. Ainsi, environ 190 tonnes de pesticides périmés sont stockées à différents endroits du pays (Chelabi, 2009).

La production et le commerce des pesticides ainsi que le nombre de tonnes utilisés dans le pays sont évalués selon le ministère de l'Aménagement du territoire et de l'Environnement en 2006 dans le cadre de la production/fabrication (poudre : 3745 Tonnes/an; Liquide : 2617 10³ Litres/an; Insecticides : 13676 Boites/an) et dans le cadre de l'importation (8927 tonnes/an) (M.A.T.E, 2006).

Cette surutilisation est d'autant plus préoccupante que l'usage des pesticides doit être répété périodiquement. Cette répétition à la longue entraîne nécessairement une accumulation des pesticides et de leurs résidus dans tous nos milieux naturels, mettant en danger ainsi toute notre population par leur toxicité multiforme (Bouziani, 2007).

En Algérie, les laboratoires analysent rarement les produits alimentaires pour déterminer leur teneur en substances chimiques. A cause du manque d'équipements permettant l'analyse, le contrôle et le suivi de la gestion de ces produits toxiques ne se fasse pas. Plus encore, la moitié des fruits et des légumes (dont notamment les poivrons, piments, tomates, poireaux, laitues et épinards), vendus sur les étals, contiendraient ces substances chimiques.

Les fruits les plus touchés sont les fraises, les mandarines et les raisins... Pire encore, des pesticides interdits de commercialisation et d'usage dans l'Union européenne ont été retrouvés dans les raisins vendus en Algérie. En plus l'exemple est donné pour l'endosulfan, un polluant organique persistant (Pops) dont les dommages se font sentir des années sur l'environnement (Chelabi, 2009).

La présence des produits chimiques très toxiques et des emballages non étiquetés, l'absence de systèmes efficaces de surveillance et des infrastructures nationales dans les régions rurales pour réglementer l'utilisation des pesticides, éduquer les agriculteurs et sensibiliser l'opinion aux dangers qu'ils comportent, le manque d'équipements de sécurité lors de l'utilisation, la pauvreté et l'analphabétisme aggravent la situation actuelle. Toutes ces conditions défavorables font en sorte que les pesticides soient une menace majeure pour le consommateur et l'agriculteur.

En général, les agriculteurs sont le groupe le plus exposé aux risques de contacts avec les pesticides qui peuvent pénétrer dans le corps humain par plusieurs voies : orale, respiratoire, cutanée et muqueuse. En plus de l'exposition directe, les sources de contact peuvent être indirectes comme les aliments, l'eau et l'atmosphère (Lanechia, 2006).

Dans ce mémoire de master, afin de répondre aux inquiétudes face à l'utilisation des produits phytosanitaires dans le milieu agricole, nous essayons de montrer les effets de ces produits sur la santé des agriculteurs par la mise en évidence des perturbations métaboliques des lipides et des lipoprotéines, le dysfonctionnement rénal et l'installation d'un stress oxydatif.

Les objectifs de notre travail sont donc :

- De sélectionner les agriculteurs utilisateurs de pesticides dans la wilaya de Tlemcen (région de Hennaya).
- De déterminer quelques paramètres biochimiques de la fonction rénale (créatinine, urée), du métabolisme lipidique (cholestérol, triglycéride, VLDL, LDL, HDL) et du métabolisme protéique (Albumine).
- De déterminer le statut oxydant/antioxydant par le dosage du MDA, PC, GSH et la vitamine C.

Mise au point bibliographique

1. Les pesticides

1.1. Définitions

L'étymologie du mot pesticide s'est construite à partir du suffixe «-cide » qui signifie «*Tuer* » et de la racine anglaise *Pest* (animal, insecte ou plante nuisible) provenant du latin *Pestis* qui désignait le *fléau* en général (Lanechia, 2008).

Pesticide est toute substance ou association de substances, ou micro-organismes y compris les virus, destinée à repousser, détruire ou combattre les ravageurs, y compris les vecteurs de maladies humaines ou animales, les ravageurs nuisibles, les espèces indésirables de plantes ou d'animaux causant des dommages ou se montrant autrement nuisibles durant la production, la transformation, le stockage, le transport ou la commercialisation des denrées alimentaires, des produits agricoles, du bois et des produits ligneux, ou des aliments pour animaux, ou qui peut être administrée aux animaux pour combattre les insectes, les arachnides et les autres endo- ou ecto-parasites. Le terme inclut les substances destinées à être utilisées comme régulateur de croissance d'insectes ou de plantes, comme défoliant, comme agent de dessiccation, comme agent d'éclaircissage des fruits ou pour empêcher la chute prématurée de ceux-ci, ainsi que les substances appliquées sur les cultures, avant ou après la récolte, pour protéger les produits contre la détérioration durant l'entreposage et le transport (FAO et OMS, 2010).

Le terme "pesticides" est une appellation générique couvrant toutes les substances (molécules) ou produits (formulations) qui éliminent les organismes nuisibles, qu'ils soient utilisés dans le secteur agricole ou dans d'autres applications. La substance ou le microorganisme qui détruit ou empêche les organismes nuisibles de s'installer sur les végétaux, parties de végétaux ou produits végétaux est dénommée substance active (anciennement dénommée matière active), à laquelle sont associés dans la préparation un certain nombre de «formulants» (mouillants, solvants, anti-mousses...) qui la rendent utilisable par l'agriculteur (ACTA, 2005). La substance active correspond au produit chimique pur responsable de l'activité du pesticide, les adjuvants (formulants) étant destinés à faciliter et améliorer cette dernière. Cependant, certains adjuvants modifient le comportement des pesticides dans l'environnement (Green et Beestma, 2007 ; Kawahar *et al.*, 2003).

Les pesticides regroupent communément :

- Les produits phytopharmaceutiques (à usage agricole) : Il s'agit de l'ensemble des substances utilisées pour lutter contre les maladies des plantes, les animaux ravageurs (insectes), les plantes adventices (mauvaises herbes qui colonisent les cultures).

Rachel Carson dénonça pour la première fois, dans un ouvrage nommé «Le Printemps Silencieux» la toxicité liée aux organochlorés. Cet ouvrage déclencha un renversement dans la politique nationale envers les pesticides. Par la suite, des études ont démontré l'accumulation des organochlorés dans l'environnement et la chaîne alimentaire.

Par ailleurs, dans les années 70, des premiers travaux ont montré que les produits Phytosanitaires peuvent aussi être transférés vers les eaux de surface et les eaux de profondeur. Ceci enclenche une prise de Conscience des pouvoirs publics dans le monde. En 1972, les organochlorés sont interdits d'utilisation aux Etats-Unis et en Europe et une réglementation concernant spécifiquement les produits phytosanitaires est mise en place dans les années 80 (Merhi, 2008).

Au cours des années 80 du XXème siècle, une dizaine de nouvelles substances actives ont été mises en marché annuellement : les thiazoles, connus pour bloquer la synthèse de l'ergostérol ; les sulfonylurées, sélectives et actives à des doses de l'ordre de quelques grammes à l'hectare, et qui ont dominé depuis quinze ans le marché des herbicides (Duval, 2009). Malheureusement le développement des produits systémiques a induit l'apparition rapide de résistances qu'on n'a pas su prévenir. Ainsi, dix-sept nouvelles espèces résistantes au bénomyl (induit en 1967) ont été recensées. Ensuite, la recherche s'est orientée vers la mise au point de pro pesticides, molécules dérivées de pesticides, susceptibles de restituer le pesticide dans les conditions d'utilisation, par hydrolyse, photolyse ou métabolisation, moins toxiques pour l'homme et les mammifères, et plus faciles à conserver et à manipuler.

Cependant, en Europe, depuis une dizaine d'années, les quantités de pesticides vendus ont tendance à décroître. Cette tendance à la baisse a plusieurs explications principales (Gatignol *et* Etienne, 2007) comme l'apparition de nouvelles molécules s'utilisant à de très faibles doses par hectare et la limitation voire l'interdiction d'usage des substances actives. Enfin les agriculteurs raisonnent de plus en plus leurs interventions : une meilleure connaissance du risque parasitaire, un usage de techniques agroenvironnementales approfondies, et la nécessité de maîtriser les couts de tous les intrants dans l'exploitation sont alliés aux nouvelles réglementations, des facteurs déterminants et limitants. Malgré ceci, l'utilisation des pesticides reste élevée dans le monde (Tableau 1).

1.3. Classification des pesticides :

Les pesticides disponibles aujourd'hui sur le marché sont caractérisés par une telle variété de structure chimique, de groupes fonctionnels et d'activité que leur classification est complexe. D'une manière générale, ils peuvent être classés en fonction de la nature de l'espèce à combattre mais aussi en fonction de la nature chimique de la principale substance active qui

les compose. Il existe principalement trois grandes familles de produits phytosanitaires selon la nature des cibles visées:

Les herbicides (utilisé contre les mauvaises herbes)

Les fongicides (utilisé contre les champignons)

Les insecticides (utilisé contre les insectes)

À celles-ci s'ajoutent des produits divers tels que les acaricides (contre les acariens), les nématicides (contre les nématodes), les rodenticides (contre les rongeurs), les taupicides (contre les taupes), les molluscicides (contre les limaces et les escargots essentiellement), les corvicides et les corvifuges (contre les oiseaux ravageurs de culture et surtout les corbeaux) et enfin les répulsifs.

Le deuxième système de classification tient compte de la nature chimique de la substance active majoritaire qui compose les produits phytosanitaires. Les principaux groupes chimiques comprennent les organochlorés, les organophosphorés, les carbamates, les pyréthrinoïdes, les triazines et les urées substituées (Bencheikh, 2010).

En considérant seulement les herbicides, les fongicides et les insecticides, on se trouve devant une extraordinaire diversité de familles chimiques, et dans chaque groupe on distingue deux sous groupes qui sont : les produits inorganiques et les produits organiques (naturels ou synthétiques). Le tableau 2 montre les principales familles des insecticides, herbicides et des fongicides.

Les pesticides présentent des risques et des dangers pour la santé humaine et l'environnement. En 1975, l'OMS a établi une classification en fonction de leur toxicité avec comme critère la dose létale 50 (DL50) (Tableau 3) (OMS, 2006).

On peut distinguer entre les pesticides selon d'autres critères essentiellement :

- Le type de formulation : solide ou liquide.
- Le type d'épandage : pulvérisation, application au sol ou en traitement des semences.
- Le mode et la période d'application : épandage à même les sol, épandage sur l'appareil végétatif. La période peut être en pré ou post semis, en pré ou post levée.
- Le mécanisme d'action :
 - Direct : simple contact avec les racines.
 - Indirect : pénétration dans l'organisme cible (Ozbey *et* Uygun, 2007).



Tableau 2 : Principales familles d'insecticides, de fongicides et d'herbicides (OMS, 2006).

insecticides	herbicides	fongicides
Minéraux		
Composés arsenicaux Soufre Composés fluorés Dérivés de mercure Dérivés de sélénium Composés à base de silice Quartz, magnésie Huiles de pétrole	Sels de NH ₄ , de Ca, de Fe, De Mg, K, Na Sous forme de sulfates, de nitratesChlorures, Chlorates,...	Sels de cuivre A base de soufre Composés arsenicaux Huiles minérales
Organiques		
Organochlorés Organophosphorés Carbamates	Phytohormones Dérivés de l'urée Carbamates Triazines et Diazines Dérivés de pyrimidines Dérivés des dicarboximides Dérivés de l'oxyquinoleine Dérivés des thiadiazines et Thiadiazoles	Carbamates et Dithiocarbamates Dérivés du benzène Dérivés des quinones Amides Benzonitriles Toluidines Organophosphorés
Divers		
Pyréthrinoïdes de Synthèse Produits bactériens Répulsifs	Dicamba Pichlorame Praquat	Carboxines Chloropicrine Doguanide Formol

Tableau 3 : Classification DL₅₀ pour le rat (mg/kg de poids corporel) selon l'OMS (OMS, 2006).

Classification DL ₅₀ pour le rat (exprimé en mg/kg de poids corporel)						
	Toxicité		Oral		Dermique	
			Solide	Liquide	Solide	Liquide
Ia	Extrêmement Dangereux	très toxique	< 5	< 20	< 10	< 40
Ib	Hautement Dangereux	toxique	5 – 50	20 – 200	10 - 100	40 - 400
II	Moyennement Dangereux	nocif	50-500	200 - 2 000	100 - 1 000	400- 4 000
III	Peu dangereux	attention	> 500	> 2 000	> 1 000	> 4000

Selon l'OMS, quelque 30 % des pesticides commercialisés dans les pays en développement à des fins agricoles ou relevant de la santé publique, pour une valeur marchande estimée à US \$900 millions par an, ne satisfont pas aux normes de qualité admises au niveau international. Ces produits contiennent souvent des substances et des impuretés dangereuses qui ont déjà fait l'objet d'interdictions ou de restrictions sévères dans certains pays. Ils représentent donc une sérieuse menace pour la santé humaine et pour l'environnement. Par ailleurs, l'achat de tels produits pourrait également constituer un gaspillage financier du fait de leur efficacité insuffisante et contribuer à l'accumulation de stocks de produits périmés dans les pays en voie de développement (OMS *et* FAO, 2001). Dans les pays en voie de développement, l'intoxication aiguë par pesticides, qu'elle soit accidentelle ou volontaire, est la principale cause de mortalité chez l'adulte (Lanechia, 2008).

En Algérie, la surface agricole est de 8,2 millions d'hectares ce qui représentant 3% de la superficie totale de l'Algérie dont presque la moitié est habituellement mise en jachère (figure2). En 2004, le secteur agricole compte 1 023 799 exploitations agricoles (FAO, 2005).

Le tableau 4 schématise la répartition de la production agricole par région en Algérie.

Les études ne cessent de montrer les liens entre pesticides et cancer. Or, le cancer tue 40000 personnes, chaque année en Algérie. Dans ce lot macabre, des milliers d'innocents trouvent la mort pour avoir consommé des produits contenant des pesticides. Des milliers d'autres personnes sont affectées de graves pathologies. En l'absence de chiffres officiels de contamination par les résidus de pesticides des aliments vendus sur les étals, d'autres données sanitaires sont édifiantes : en 2008, les analyses physico-chimiques réalisées par le Centre algérien du contrôle de la qualité et de l'emballage (CACQE) ont touché 7.675 échantillons alimentaires. 2.419 échantillons sont déclarés non conformes, soit 32 % du total (Chelabi, 2009).

1.4.2. Intoxication aux pesticides

1.4.2.1. Les voies d'exposition

La grande variété de produits rend difficile l'évaluation des expositions des populations, qu'il s'agisse de la population exposée professionnellement (agriculteurs ou manipulateurs), ou de la population générale. L'exposition aux pesticides se caractérise donc par une multiplicité des voies d'exposition (Merhi, 2008).

Elle peut être directe pour les utilisateurs professionnels que sont les agriculteurs, les maraîchers ou les horticulteurs. Elle peut aussi être indirecte ou secondaire et est susceptible de concerner dans ce cas l'ensemble de la population.

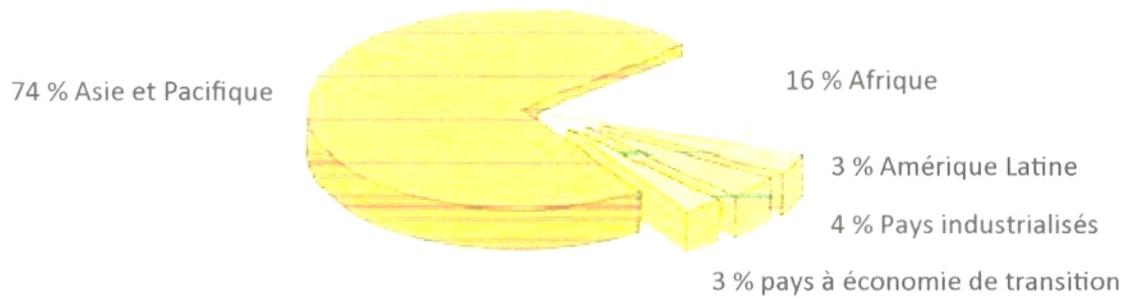


Figure 1 : Distribution des travailleurs agricoles dans le monde (safe work, 2000).

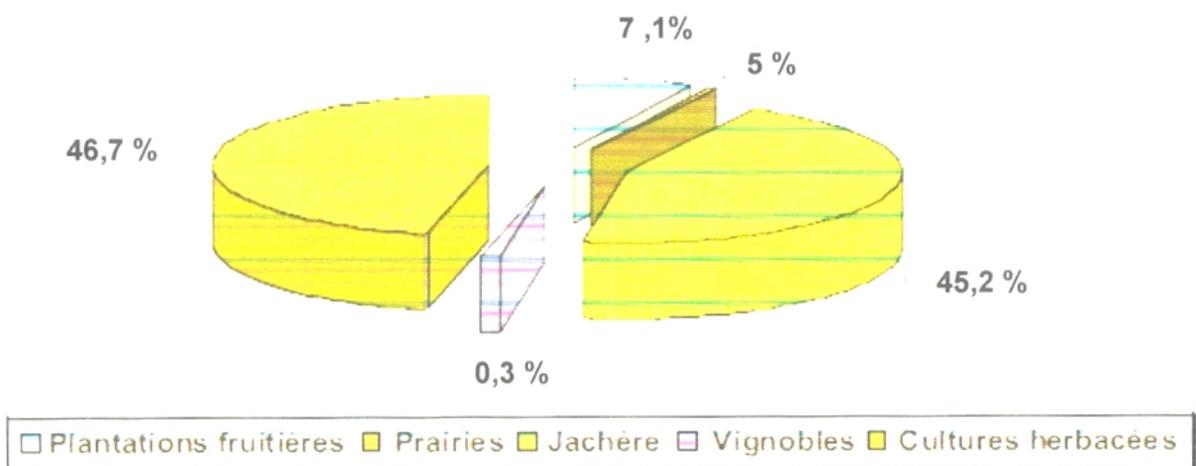


Figure 2 : Occupation des terres agricoles en Algérie (FAO, 2005).

Tableau 4 : Répartition de la production agricole par région (M.A.T.E, 2006).

région	Récoltes principales	Nombre total d'employés	Surface des zones Productives (# hectares)
Est	Céréales, maraîchères, fourrages, oliviers	1415242	3148316,96
Centre	Céréales, maraîchères, fourrages, oliviers	1393377	2060007,34
Ouest	Céréales, maraîchères, fourrages, oliviers	1173031	3044798,18
Sud	Palmiers dattiers	439708	155191
TOTAL		442158	8 408313,48

Cette exposition peut provenir de la contamination des milieux suivants :

- le sol avec le dépôt du produit
- l'air (extérieur et intérieur)
- l'eau (de surface et souterraine)
- l'alimentation (eau, végétaux et animaux)

Les voies d'exposition sont :

- l'ingestion d'aliments contaminés par des résidus de pesticides, essentiellement des fruits et légumes, mais aussi d'eau contaminée.
- l'inhalation d'air
- le contact cutané, cette voie d'exposition est peu fréquente pour la population générale (Camard *et* Magdelaine, 2010).

La figure 3 résume les possibles modes d'exposition de l'environnement et de l'homme aux pesticides.

1.4.2.2. Toxicité

La gravité de l'intoxication va dépendre de plusieurs facteurs :

- Le mode d'exposition : Quatre modes d'exposition peuvent être retenus : cutanée, oculaire, par ingestion et par inhalation.
- Les propriétés physico-chimiques des pesticides : Le danger que représente un pesticide dépend de son état (gaz, liquide ou solide), de ses propriétés qui déterminent le compartiment dans lequel on pourra le retrouver (air, eau, sol ou aliment) et de sa toxicité.
- Le métabolisme : Une fois présents dans l'organisme, les pesticides peuvent être métabolisés, accumulés ou éliminés plus ou moins rapidement.
- L'état de santé : L'état de santé de la personne exposée est un facteur important de la gravité de l'intoxication.
- Une carence nutritionnelle, la déshydratation ou la fièvre entraîne des risques d'intoxication plus sévère (Goguet, 2005).

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

❖ L'intoxication à long terme (Toxicité chronique)

La plupart des intoxications causées par les pesticides ne proviennent pas d'une seule exposition, mais du contact avec les pesticides pendant des semaines, des mois et voire des années. Les personnes exposées de cette façon ne tombent malades que des années plus tard. Chez les adultes, cela peut prendre 5, 10, 20, 30 ans ou plus pour tomber malade suite à une exposition régulière. La maladie peut mettre du temps pour démontrer qu'elle peut dépendre d'autres choses, telles que l'âge de la personne, la vie quotidienne et le type de maladie.

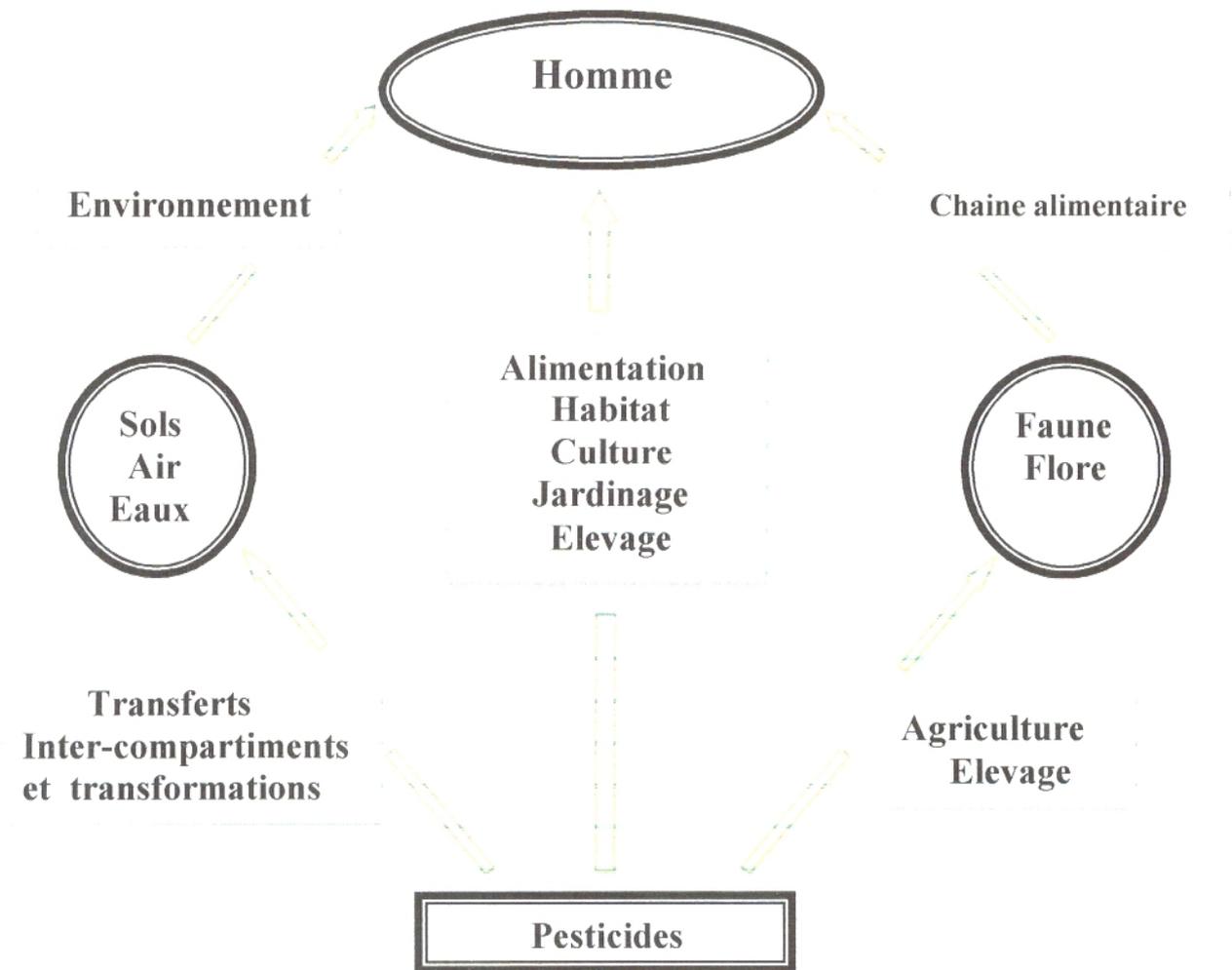


Figure 3 : Les modes d'expositions de l'homme et des milieux par les pesticides (Merhi, 2008).

Chez les enfants, elle met habituellement peu de temps. La maladie causée par les pesticides peut même commencer bien avant que le bébé ne soit né au moment où, étant enceinte la mère était en contact avec les pesticides (Lawan *et al.*, 2007).

Les signes de l'intoxication à long terme sont :

La perte de poids, la faiblesse constante, la toux constante ou sanguinolente, les blessures qui ne guérissent pas, les mains ou pieds engourdis, la faiblesse de l'équilibre, la perte de vision, le battement cardiaque très rapide ou trop lent, les changements d'humeur soudains, la confusion, la perte de mémoire et le trouble de concentration (Lawan *et al.*, 2007).

❖ L'intoxication à court terme (toxicité aigue)

L'intoxication aiguë par pesticide (IAP) représente toute maladie ou effet sur la santé résultant d'une exposition réelle ou présumée à un pesticide dans les 48 heures, Les IAP peuvent être d'origine accidentelle ou volontaire (Bencheikh, 2010).

Les signes d'intoxication à court terme sont :

La perte de conscience, la perte de contrôle au niveau de la vessie et des intestins (incapacité à contrôler les urines et les selles), les lèvres et les ongles deviennent bleus et les frissons (Lawan *et al.*, 2007).

1.4.2.3. Niveau de toxicité des principales classes de pesticides

La toxicité diffère selon les substances actives qui les composent. S'ils sont désormais rares aujourd'hui à cause de leurs interdictions par les réglementations internationales, les organochlorés représentaient il y a quelques décennies un risque important de par leur persistance dans l'environnement, leur accumulation chez l'homme est très importante dans le tissu adipeux mais aussi dans le foie et dans les muscles. Les organophosphorés ont une toxicité aiguë plus importante mais ils sont moins persistants. Ils s'accumulent principalement dans les graisses et le foie mais seraient non cancérigènes. Les carbamates ont une toxicité similaire à celle des organophosphorés et sont extrêmement toxiques de façon aiguë. Les herbicides sont beaucoup moins toxiques envers les mammifères car leurs mécanismes d'action sont conçus pour perturber le métabolisme des végétaux. Quant aux fongicides, leur toxicité envers les mammifères est variable, se situant habituellement entre celle des insecticides et celle des herbicides (OMS, 2004).

1.4.2.4. Principaux Tests de toxicité

La méthode généralement employée pour évaluer la toxicité aiguë d'une substance est la détermination, lors d'études expérimentales, de la dose létale 50 (DL50) pour une exposition par voie orale ou dermale et de la concentration létale 50 (CL50) pour une exposition par inhalation. La DL50 ou CL50 correspondent à la dose d'une substance pouvant causer la mort

de la moitié d'une population animale. L'évaluation de la toxicité aiguë est insuffisante pour bien identifier la toxicité d'une substance. Elle est donc complétée par des études destinées à évaluer sa toxicité chronique. Ces études durent plusieurs mois avec des administrations de doses, généralement faibles, espacées dans le temps (Camard *et* Magdelaine., 2010).

Des tests de toxicité à court terme, comme des tests ADME (Absorption, Distribution, Métabolisme, Elimination) (pendant en moyenne 28 jours d'exposition orale ou cutanée ou par inhalation chez le rat) ainsi que des tests à moyen terme (90 jours à 1 an, exposition orale chez le chien) sont également réalisés afin de déterminer des doses sans effets (NOEL= No-Observed Effect Level) pour chaque espèce. En plus, d'autres tests sont réalisés comme les Tests de mutagenèse, de cancérogenèse ainsi des tests de toxicité pour la reproduction. L'ensemble de ces tests va permettre de définir les seuils toxicologiques de référence dans le but d'assurer la sécurité de l'opérateur et du consommateur (Merhi, 2008).

Pour chaque substance active, une Dose Journalière Admissible (DJA) est établie.

Les DJA sont fixées soit par la Commission Européenne après avis de l'AESA (l'autorité européenne de sécurité des aliments) soit par des instances internationales telles que la FAO et l'OMS (UIPP, 2008).

La DJA (en anglais ADI: Admissible Daily Intake) est définie comme un seuil de sécurité sanitaire à long terme et représente la quantité de produit qui peut être ingérée par un individu quotidiennement et pendant toute sa vie sans risque pour la santé. La DJA, exprimée en mg/kg de poids corporel/j, est fondée sur la valeur NOAEL (No-observed-adverse-effect level) obtenue après des tests à long terme chez l'espèce animale la plus sensible (rat ou souris) à laquelle on applique généralement des coefficients de variabilité inter- et intra-espèces (NOAEL/100) et un coefficient de sécurité supplémentaire (de 1 à 10) qui prend en compte d'éventuels effets critiques .s'il n'y a pas d'effet critique, la DJA sera égale à NOAEL/100 (Merhi, 2008).

1.4.4. Effet des pesticides sur la santé

1.4.4.1. Effets à long terme

- Dommage sur les poumons : bronchite, asthme ou autres maladies des poumons. Les dommages chroniques sur les poumons peuvent causer le cancer.
- Cancer : Les personnes exposées aux pesticides peuvent contracter facilement un cancer. Les cancers les plus fréquents causés par les pesticides sont le cancer du sang (leucémie), le lymphome non hodgkiniens et les cancers du cerveau.
- Dommage sur le foie : L'hépatite toxique est la plus fréquente.

- Dommage sur le système nerveux : la perte de mémoire, l'anxiété, les changements d'humeur et les troubles de concentration sont très fréquents (Lawan *et al.*, 2007).
- Les pesticides et l'acte suicidaire : L'hypothèse d'un lien possible entre l'exposition humaine aux pesticides pendant le processus productif et la présence de cadres de nervosité, d'anxiété, et surtout de dépression menant des agriculteurs à des actes suicidaires, constitue une importante préoccupation.
- Dommage sur le système immunitaire : Certains pesticides affaiblissent le système immunitaire qui protège le corps contre les maladies. Lorsque le système immunitaire est affaibli, il est plus facile d'avoir des allergies et des infections. C'est pourquoi l'exposition aux pesticides peut aggraver d'autres problèmes de santé.
- Effets des pesticides sur la santé reproductive : Les hommes peuvent devenir stériles et Les femmes peuvent devenir infertiles. Les pesticides sont aussi très dangereux pour les femmes enceintes et allaitantes. Cette exposition peut conduire à des défauts congénitaux, des difficultés d'apprentissage, des allergies et d'autres problèmes de santé (Lawan *et al.*, 2007).

1.4.4.2. Effets à court terme

Les effets se manifestent par une atteinte locale et/ ou systémique, entraînant des affections respiratoire, neurotoxique, cardiovasculaire, endocrine, gastro-intestinale, néphrotoxique et allergique (Bencheikh, 2010).

1.5. Pesticides et environnement

Malgré un souci croissant de protection de l'environnement, lors de l'utilisation des produits phytosanitaires, une certaine quantité de ces substances se retrouve dans l'environnement, principalement dans l'air par dérive sous forme de gouttelettes (Merhi, 2008), et Même si la plupart des traitements sont appliqués sur les parties aériennes des plantes, une bonne part du produit atteint toujours le sol, où vivent des bactéries, des champignons, des algues et des insectes. On doit faire particulièrement attention aux effets nocifs des pesticides sur la microflore du sol, laquelle est essentielle au maintien de la fertilité (Bouziani, 2007). Une autre problématique ciblée est celle de la présence de pesticides dans les eaux souterraines, causée par leur fort potentiel de lessivage. Ces pesticides vont se retrouver dans les eaux souterraines et représentent une menace de la qualité de ces eaux par leur taux de solubilité (Gagné, 2007).

Les mécanismes qui interviennent dans ces phénomènes de dispersion sont complexes et pour certains encore mal connus. Ils sont en effet régis par de multiples facteurs tels que les

propriétés physico-chimiques des substances, leur formulation, leur mode d'application, les caractéristiques du sol ou les conditions météorologiques (Aubertot *et al*, 2005).

La figure 4 représente les différentes interactions entre les pesticides et les écosystèmes.

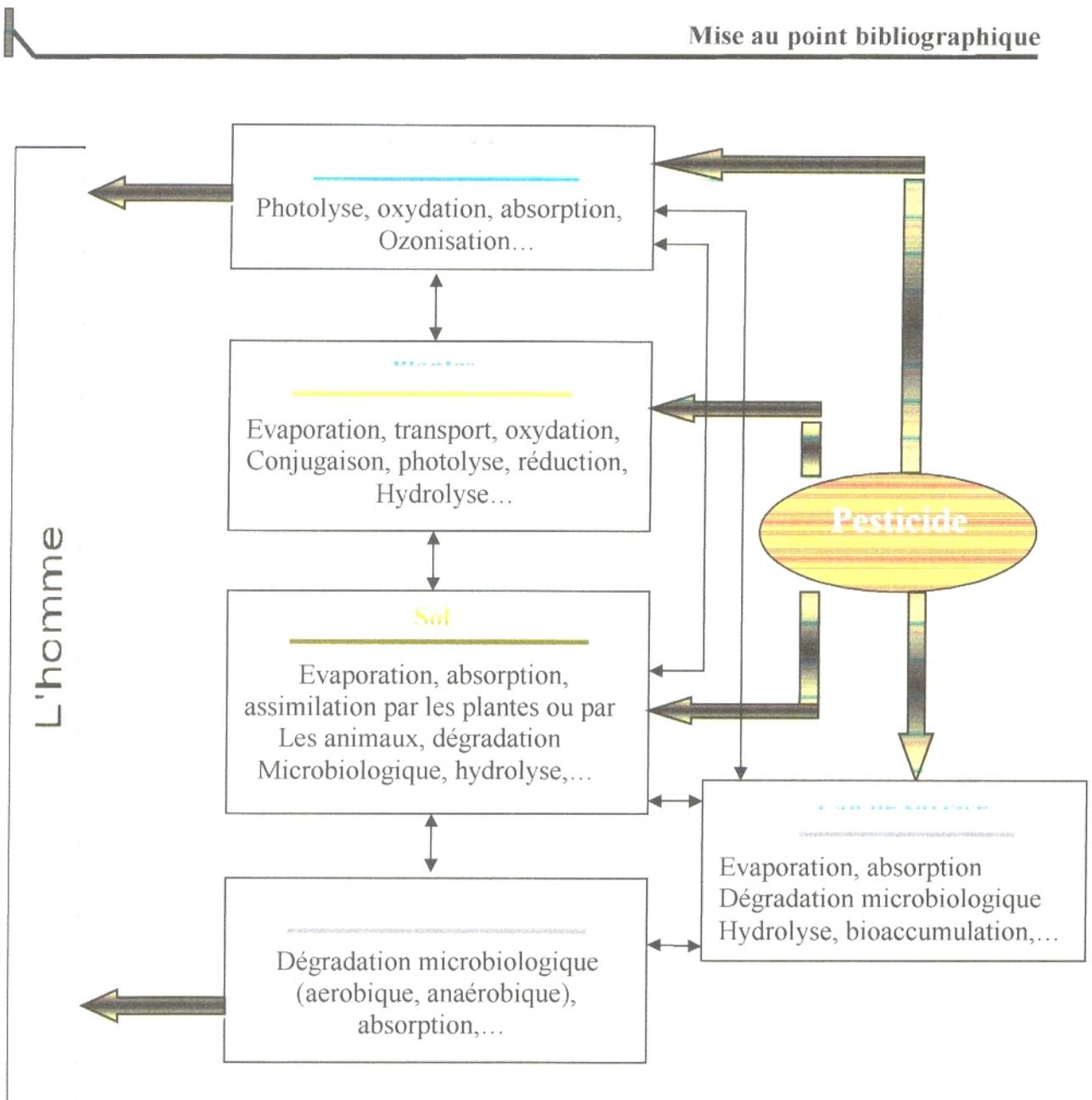
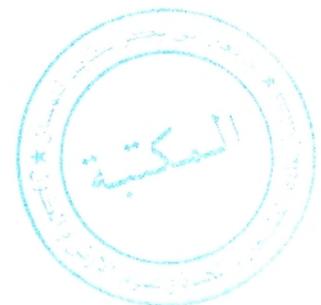


Figure 4 : Interaction entre pesticides et écosystèmes (Elbakouri, 2006).



Parmi toutes les espèces radicalaires susceptibles de se former dans les cellules, il convient de distinguer un ensemble restreint de composés radicalaires qui jouent un rôle particulier en physiologie appelés radicaux primaires. Les autres RL, dits radicaux secondaires, se forment par réaction de ces radicaux primaires sur les composés biochimiques de la cellule. Ces radicaux primaires dérivent de l'oxygène par des réductions à un électron tels l'anion superoxyde (O_2°) et le radical hydroxyle (OH°), ou de l'azote tel le monoxyde d'azote (NO°). D'autres espèces dérivées de l'oxygène dites espèces actives de l'oxygène, comme l'oxygène singulet (O_2^1), le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) ou le nitroperoxyde ($ONOOH$), ne sont pas des RL, mais sont aussi réactives et peuvent être des précurseurs de radicaux. L'ensemble des RL et de leurs précurseurs est souvent appelé espèces réactives de l'oxygène (ERO) (Figure 6) (Favier, 2003).

Les RL remplissent de très nombreuses fonctions utiles. L'anion radicalaire superoxyde (O_2°) comme le monoxyde d'azote (NO°) ne sont pas très réactifs, mais constituent des précurseurs d'autres espèces plus réactives. La faible réactivité de ces deux radicaux permet d'ailleurs leur utilisation par l'organisme comme médiateurs régulant des fonctions biologiques telles la vasodilatation capillaire, la prolifération ou le message de neurones (Favier, 2003).

Les ERO sont les médiateurs de multiples fonctions de signalisation (signaux redox) et de transcription essentielles pour le fonctionnement normal et la survie des cellules (Kirschvink et al., 2008). En revanche, des radicaux comme les radicaux peroxydes (ROO°) ou surtout le radical hydroxyle (HO°) sont extrêmement réactifs, et ce avec la plupart des molécules des tissus vivants. Ces radicaux libres de l'oxygène ou de l'azote, même réactifs, ne sont pas uniquement toxiques ; au contraire, ils sont produits par divers mécanismes physiologiques afin de détruire des bactéries au sein des cellules phagocytaires (macrophages, polynucléaires) ou pour réguler des fonctions cellulaires létales telle la mort cellulaire programmée (apoptose). L'inflammation est par ailleurs une source importante de radicaux oxygénés produits directement par les cellules phagocytaires activées qui sont le siège d'un phénomène appelé explosion oxydative consistant en l'activation du complexe de la NADPH oxydase, enzyme capable d'utiliser l'oxygène moléculaire pour produire de grandes quantités d' O_2° au niveau de la membrane cellulaire. Ce mécanisme, lorsqu'il est contrôlé, est capital dans la lutte anti-infectieuse car il permet la phagocytose des bactéries et des corps étrangers (Favier, 2003).

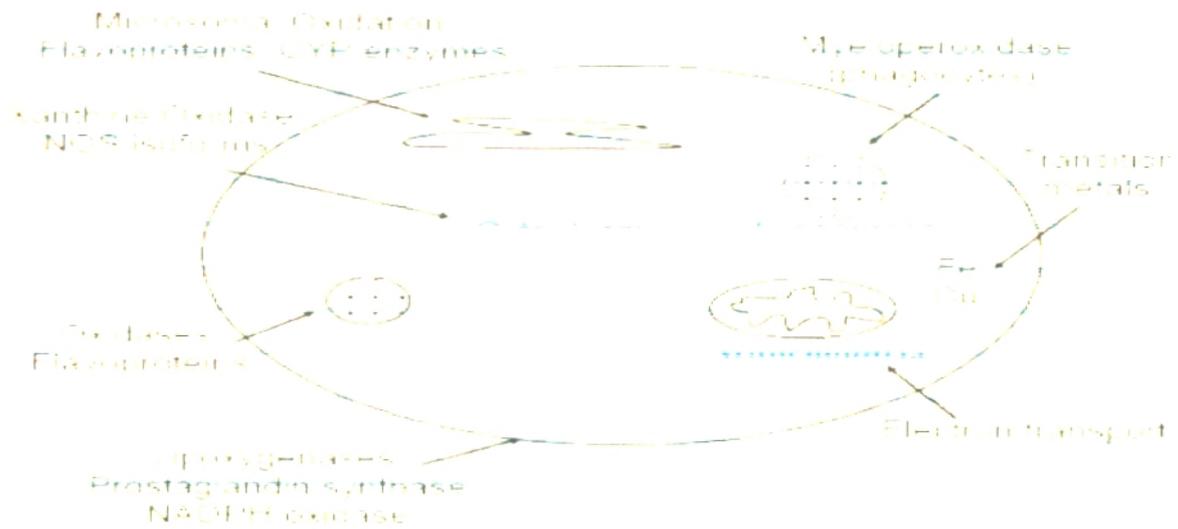


Figure 5: Sources endogènes d'espèces réactives d'oxygène (Merican, 2010).

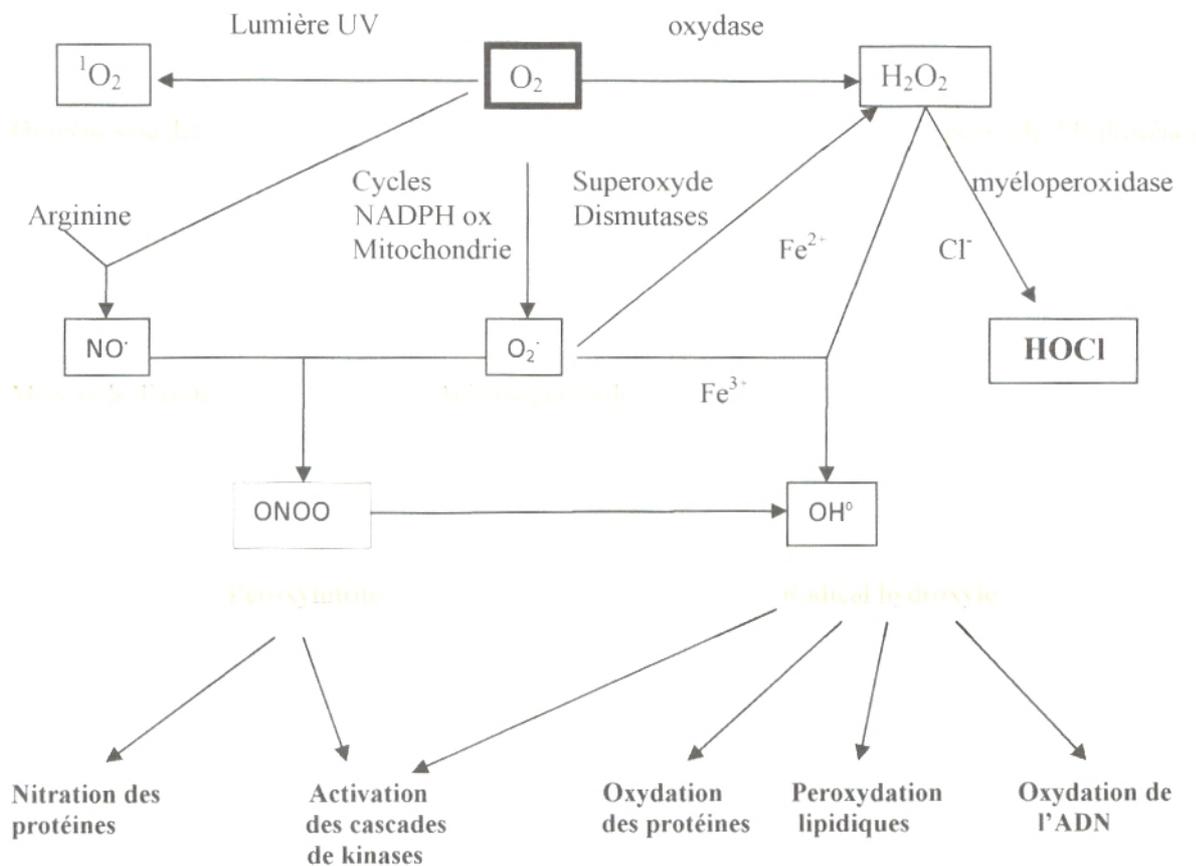


Figure 6: Origine des différents radicaux libres oxygénés et espèces réactives de l'oxygène impliqué en biologie (Favier, 2003).

2.4. Les conséquences du stress oxydatif et ces principaux marqueurs

La production excessive des radicaux libres provoque des lésions directes de molécules biologiques (oxydation de l'ADN, des protéines, des lipides et des glucides), mais aussi des lésions secondaires dues au caractère cytotoxique et mutagène des métabolites libérés notamment lors de l'oxydation des lipides (Favier, 2003).

2.4.1. Peroxydation des lipides

L'oxydation des lipides ou peroxydation lipidique, correspond à la détérioration oxydative de doubles liaisons d'acides gras insaturés (AGI), qu'ils soient libres ou estérifiés dans des esters de glycérol (tissu adipeux), de phospholipides (membranes), ou de cholestérol (Velasco et al., 2004). Les acides gras polyinsaturés (AGPI) des membranes sont particulièrement vulnérables du fait de leurs multiples doubles liaisons (Spiteller, 2006). Ils peuvent être peroxydés de forme enzymatique ou non enzymatique (autoxydation par RL ou métaux bivalents, photooxydation par l' O_2^1), et générer des produits primaires de la peroxydation lipidique sous la forme de diènes conjugués (DC) et d'hydroperoxydes lipidiques (R-OOH ou LOOH). Par clivage, ils pourront être convertis en produits secondaires de la peroxydation lipidique comme des aldéhydes, des hydrocarbures volatiles (Velasco *et al.*, 2004). Les étapes initiales de la peroxydation lipidique sont étudiées par l'analyse des DC et des LOOH (Bloomer et Goldfarb, 2004). L'évaluation des produits finaux de la peroxydation lipidique se fait par l'analyse des produits secondaires comme le malondialdéhyde (MDA) qui est communément mesuré grâce à sa réaction avec l'acide thiobarbiturique (TBA) pour produire des substances réactives à l'acide thiobarbiturique (TBARS) qui sont également utilisées comme marqueurs de la peroxydation lipidique (Lamprecht *et al.*, 2009).

Le MDA est sans doute le plus connu et celui qui a été le plus utilisé. Il résulte de la dégradation des hydroperoxydes formés au cours de la peroxydation des AGPI. Cependant, il peut aussi être formé lors de l'activation de la voie de la cyclo-oxygénase. De plus, sa formation n'est pas spécifique des lipides. Il peut aussi apparaître lors de l'interaction du radical hydroxyle avec la vitamine C ou avec le désoxyglucose. Il peut être mesuré directement par GC-MS (Gas chromatography–mass spectrometry) mais plus généralement détecté après sa dérivation sous la forme d'un complexe avec TBA ou avec l'acide diéthylthiobarbiturique. Ce complexe est séparé par HPLC et détecté en UV (ultra-violet) ou par fluorimétrie. On peut le mesurer aussi bien dans les fluides (urine, sérum) que dans les cellules ou les tissus. La mesure des complexes MDA-TBA est facile à mettre en œuvre. Elle est relativement sensible, notamment si on utilise la détection fluorimétrique. Elle prend en

compte la peroxydation des AGPI n-3 et n-6 possédant plus de deux doubles liaisons mais elle manque de spécificité à cause des multiples sources de MDA (Guichardant *et al.*, 2006).

2.4.2. Oxydation des lipoprotéines

Le dommage oxydatif provoque des changements dans la structure des lipoprotéines de faible densité (low density lipoproteins ou LDL) qui sont riches en AGPI. La peroxydation induite dans les LDL par les EOA provoque in situ la formation d'aldéhydes comme le MDA et le 4-hydroxynonéal (HNE) qui peuvent à leur tour oxyder les LDL. Ces LDL modifiées sont reconnues par les macrophages au sein desquels elles s'accumulent en formant des cellules spumeuses (foam cells). En s'accumulant dans l'espace interstitiel, ces cellules contribuent au développement de l'athérosclérose (Esterbauer, 1992).

2.4.3. Oxydation des protéines

Les modifications des structures primaire, secondaire et tertiaire des protéines par les EOA sont à la base de la formation de dérivés protéiques carbonyles (PC) via plusieurs mécanismes incluant la fragmentation et l'oxydation des acides aminés. En présence de dinitrophénylhydrazone (DNPH), ces dérivés carbonyles peuvent être mis en évidence dans des échantillons biologiques par spectrophotométrie, par technique HPLC ou via des anticorps mono- et polyclonaux (Quinlain *et al.*, 1994).

2.4.4. Oxydation de l'ADN

Le stress oxydant étant principalement d'origine mitochondriale, ces organites sont les premières cibles des EOA. En effet, le génome mitochondrial présente une susceptibilité au stress oxydant qui est 10 fois supérieure à celle du génome nucléaire (Garait, 2006).

Les EOA peuvent réagir avec la guanine, base constitutive de l'ADN (acide désoxyribonucléique), pour la transformer en 8-hydroxy-2' déoxyguanosine (8-OH2DG) qui est capable d'induire des mutations spécifiques pouvant conduire au développement du cancer. Utilisant des méthodes HPLC assez sophistiquées, il a été montré que le taux de ces dérivés d'ADN augmentait avec l'âge dans le cerveau humain. Ces analyses exigent toutefois énormément de précautions lors de la préparation de l'échantillon et demandent beaucoup de temps de sorte qu'elles ne peuvent se pratiquer que dans le cadre d'un laboratoire de recherche (colins *et al.*, 1997).

2.4.5. Implication du stress oxydatif dans nombreuses maladies

On connaît le rôle important du stress oxydatif dans de nombreuses pathologies : maladies neurodégénératives (maladie d'Alzheimer, de Parkinson), athérosclérose, arthrite rhumatoïde, maladie de Crohn et même certains cancers. Il est également acquis que les radicaux libres contribuent au vieillissement de l'organisme (Menvielle-bourg, 2005).

2.5. Le système antioxydant

Les radicaux libres sont produits spontanément et de manière continue au sein de notre organisme. Le maintien d'un niveau non cytotoxique d'EOA est assuré par des systèmes antioxydants (figure 7). Un déficit ou un dysfonctionnement de ces systèmes engendre une augmentation des dommages tissulaires. Les antioxydants sont des systèmes enzymatiques ou non-enzymatiques (tableau 5) (Garait, 2006).

2.5.1. Le système enzymatique

Les antioxydants enzymatiques : la superoxyde dismutase (SOD), la catalase, la glutathion peroxydase (GPx) et la glutathion réductase) sont considérés comme la première ligne de défense de notre organisme contre les EOA (Garait, 2006).

La figure 8 représente les différents systèmes de défense enzymatiques.

2.5.2. Le système non enzymatique

Contrairement aux enzymes antioxydantes, la plupart de ces composants ne sont pas synthétisés par l'organisme et doivent être apportés par l'alimentation. Dans cette catégorie d'antioxydant nous retrouvons les oligoéléments, l'ubiquinone, le cytochrome c et les vitamines E et C (Garait, 2006).

La vitamine C (acide ascorbique) est une vitamine antioxydante hydrosoluble. Comme pour la vitamine E, son rôle d'antioxydant s'exerce à de faibles concentrations. Elle est apportée par l'alimentation, elle se trouve dans le cytosol et dans le fluide extracellulaire (Servais, 2004).

Elle peut capter directement l' O_2^{\bullet} et l' OH^{\bullet} . Lors de son oxydation en acide déhydroascorbique, elle passe par une forme radicalaire intermédiaire (figure 8) (Garait, 2006). La vitamine C protège la vitamine E et les folates de l'oxydation. Elle intervient également dans la synthèse des catécholamines, dont certaines (dopamine, noradrénaline) sont des neurotransmetteurs. Il a été retrouvé une corrélation entre un statut vitaminique C bas et des altérations cognitives (Pirrig et al., 1997).

2.6. Implication des pesticides dans le stress oxydatif

En dépit de leur sélectivité et mode d'action spécifique, les pesticides exercent leur nocivité envers les organismes involontairement exposés, suite à la contamination de l'environnement et de la chaîne alimentaire. Ils sont cytotoxiques, neurotoxiques, embryotoxiques, mutagènes, tératogènes ou carcinogènes. Ils exercent leur action toxique par génotoxicité directe.

ils peuvent donc subir une activation métabolique et former des intermédiaires électrophiles capables d'interagir avec les acides nucléiques ; ou par d'autres moyens indirects tel que le stress oxydatif, l'inhibition de la communication intercellulaire, la formation de récepteurs activés ou autres (Lin *et al.*, 2002 ; Hurst *et al.*, 2003).

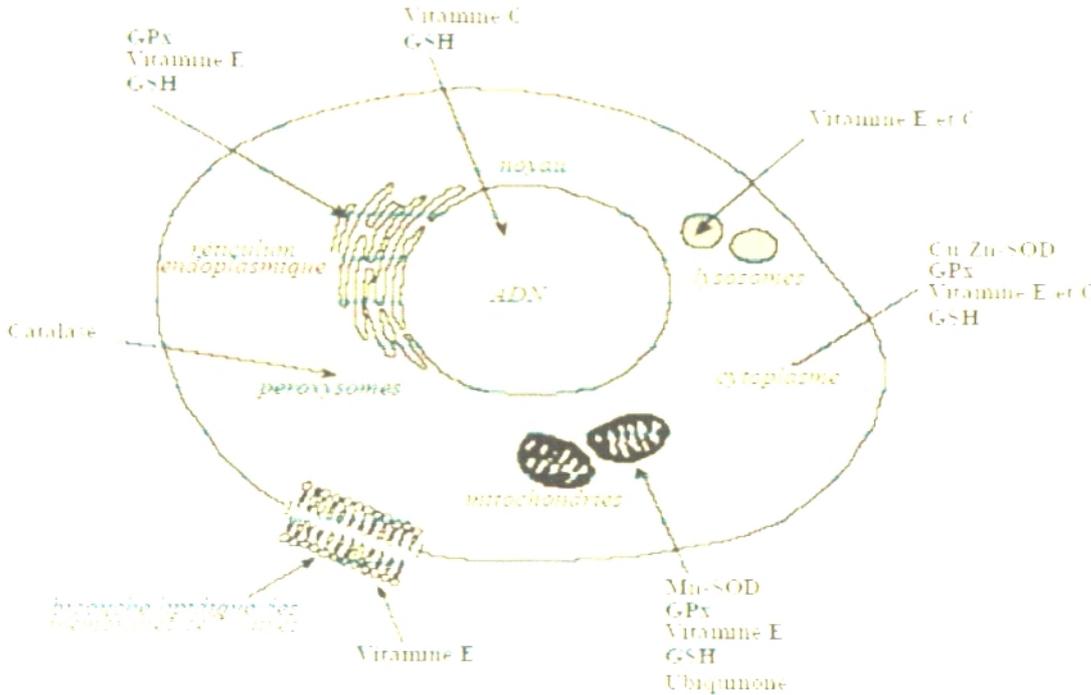


Figure 7 : Répartition des principales défenses antioxydantes dans la cellule.
(Mn-SOD) : superoxyde dismutase mitochondriale, (Cu/Zn-SOD) : superoxyde dismutase cytosolique, (GPx) : glutathion peroxydase, (GSH) : glutathion réduit (Garait, 2006).

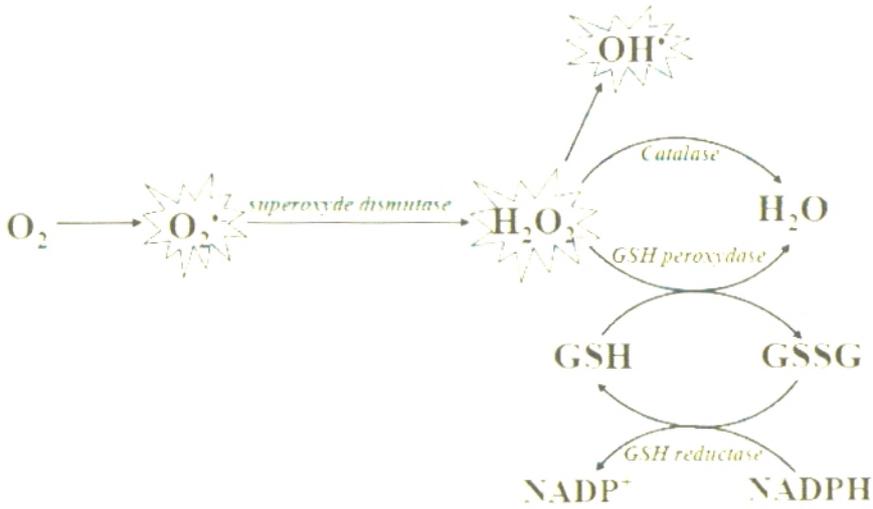


Figure 8 : Schéma des défenses antioxydantes enzymatiques (Garait, 2006).

Tableau 5 : Les défenses enzymatiques et non enzymatiques contre le stress oxydant
(mercan, 2010).

ENZYMATIQUES	NON-ENZYMATIQUES
<ul style="list-style-type: none"> – Superoxyde dismutase – Catalase – Glutathion peroxydase – Glutathion réductase – Autres enzymes de phase 2 – Glutathion S transférase – Thiorédoxine réductase – Hème oxygénase 1 	<ul style="list-style-type: none"> – Protéines – Albumine – Céruloplasmine,... – Hydrosolubles – Vitamine C – Glutathion – Acide urique – Liposolubles – α-tocophérol – γ-tocophérol – Coenzyme Q10 – Caroténoïdes – Polyphénols-flavonoïdes



Figure 9 : Schéma des réactions d'élimination des radicaux lipidiques par les vitamines E et C. (*LOO•*) : radical peroxy lipidique, (*LOOH*) : hydroperoxy lipidique, (*Vit. E*) : vitamine E, (*Vit. C*) : vitamine C, (*GSH*) : glutathion réduit, (*GSSG*) : glutathion oxydé, (*LA*) : acide lipoïque, (*DHLA*) : acide dehydrolipoïque (Garais,2006).

Le stress oxydatif peut être induit par les pesticides, soit par une surproduction des radicaux libres ou par modification des mécanismes antioxydants y compris les systèmes de désintoxification et les enzymes de nettoyage (Abdollahi *et al.*, 2003). Ainsi les rapports disponibles suggèrent que l'induction de la peroxydation lipidique de la membrane plasmique est l'un des facteurs du stress oxydatif induit par les pesticides (Rai *et Sharma*, 2007). Le stress oxydatif joue un rôle important dans la toxicité des différents pesticides y compris les organochlorés, les carbamates et les pyrethroids (Kale *et al.*, 1999).

Selon une étude réalisée en Egypte sur 65 agriculteurs directement exposés à des mélanges de pesticides, les résultats ont clairement souligné que l'exposition des agriculteurs aux pesticides pour une durée prolongée conduit à l'accumulation des résidus de pesticides dans leur sang, à des dommages oxydatifs importants et des changements dans le statut immunitaire. Ces détériorations sont plus importantes et plus marquées dans le cas d'exposition à des insecticides (Mecdad *et al.*, 2011).



Matériels et méthodes

1. Population étudiée

Notre étude est réalisée chez les agriculteurs utilisateurs de pesticides de la région de Tlemcen (région de Hennaya). Afin de pouvoir faire des comparaisons, un groupe d'hommes volontaires non agriculteurs est aussi inclus dans notre étude. Deux populations sont donc sélectionnées dans ce travail :

- Hommes Témoins.
- Hommes Agriculteurs.

Tous les participants sont informés sur le but de l'étude et leurs consentements sont obtenus préalablement. Un interrogatoire est mené auprès des témoins et des agriculteurs afin de définir les caractéristiques à savoir:

- Age/sexe.
- Taille.
- Poids.
- IMC

2. Analyses biochimiques

2.1. Prélèvement sanguin et préparation des échantillons

Les prélèvements sanguins sont réalisés au niveau du pli du coude par ponction veineuse. Le sang prélevé est recueilli sur des tubes EDTA et des tubes secs puis centrifugés à 3000tr/min pendant 15minutes.

Le sérum obtenu à partir des tubes secs et le plasma obtenu à partir des tubes EDTA sont conservés dans des tubes ependorf pour les différents dosages des paramètres biochimiques. Le culot des tubes EDTA est récupéré, lysé avec deux volumes d'eau distillée glacé puis incubé pendant 15 minutes au réfrigérateur (4°C). Celui-ci est ensuite centrifugé à 4000 t/min pendant 10 minutes afin d'éliminer les débris cellulaires. Le surnageant récupéré constitue le lysat érythrocytaire qui servira pour le dosage des marqueurs érythrocytaires du statut oxydant/antioxydant.

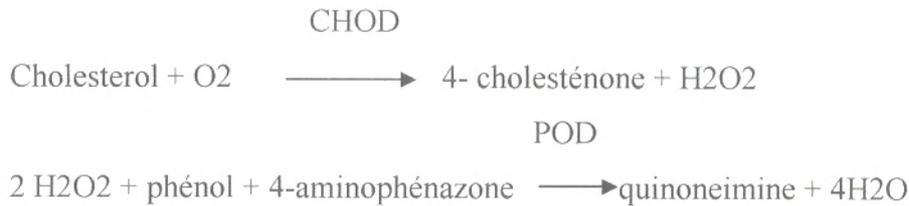
2.2. Description des méthodes utilisées

2.2.1. Dosage du cholestérol total

Le dosage du cholestérol total est réalisé par méthode enzymatique et colorimétrique (Kit Spinreact, France) dans le plasma humain. Le cholestérol présent dans l'échantillon produit un composé coloré selon la réaction suivante:

CHE

Cholesterol esters + H₂O → Cholesterol + acides gras.



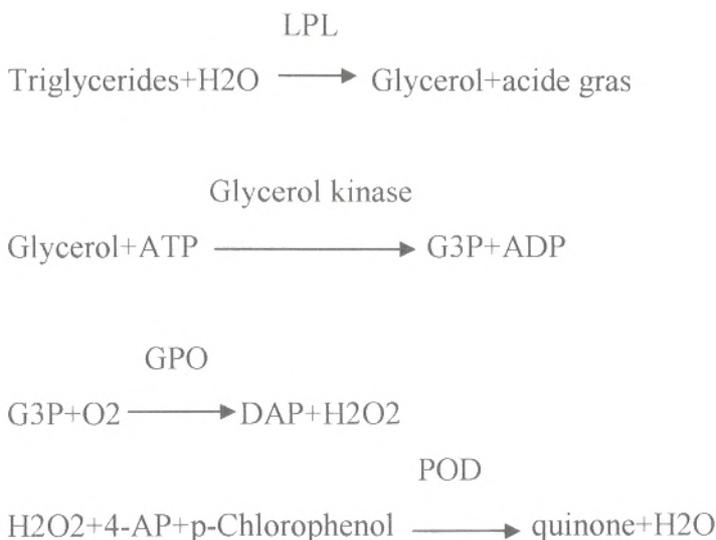
La réaction consiste à libérer le cholestérol de la liaison ester par la cholestérol-estérase (CHE), et d'oxyder le cholestérol libre non estérifié par la cholestérol-oxydase (CHOD).

L'indicateur est une quinoneimine formée à partir de peroxyde d'hydrogène, de la 4-aminophénazone, sous l'action catalytique de la peroxydase (POD). La concentration en quinoneimine colorée est mesurée à 505 nm. Elle est proportionnelle à la concentration en cholestérol total dans l'échantillon.

2.2.2. Dosage des triglycérides

Les triglycérides sont dosés par méthode enzymatique et colorimétrique (kit Chronolab, Suisse) dans le plasma humain.

Les triglycérides présents dans l'échantillon forment un composé coloré selon les réactions suivantes:



Les triglycérides sont dosés après hydrolyse enzymatique par des lipoprotéines lipases (LPL) en glycérol et acides gras libres.

Le glycérol est ensuite converti en glycérol-3-phosphate (G3P) et adénosine-5-diphosphate (ADP) par la glycérol kinase et ATP. Le G3P est converti par la glycérol phosphate déshydrogénase (GPO) en dihydroxyacétone phosphate (DAP) et H₂O₂. Lors de la dernière réaction, le H₂O₂ réagit avec le 4-aminophénazone (4-AP) et le p-Chlorophénol sous l'action catalytique de POD pour former la quinone qui présente une coloration jaune.

La détermination de la teneur en triglycérides et en cholestérol dans les fractions lipoprotéiques (VLDL, LDL, HDL) est réalisée par les méthodes colorimétriques et enzymatiques (Kit chronolab, suisse pour les triglycérides et kit spinreact, France pour le cholestérol).

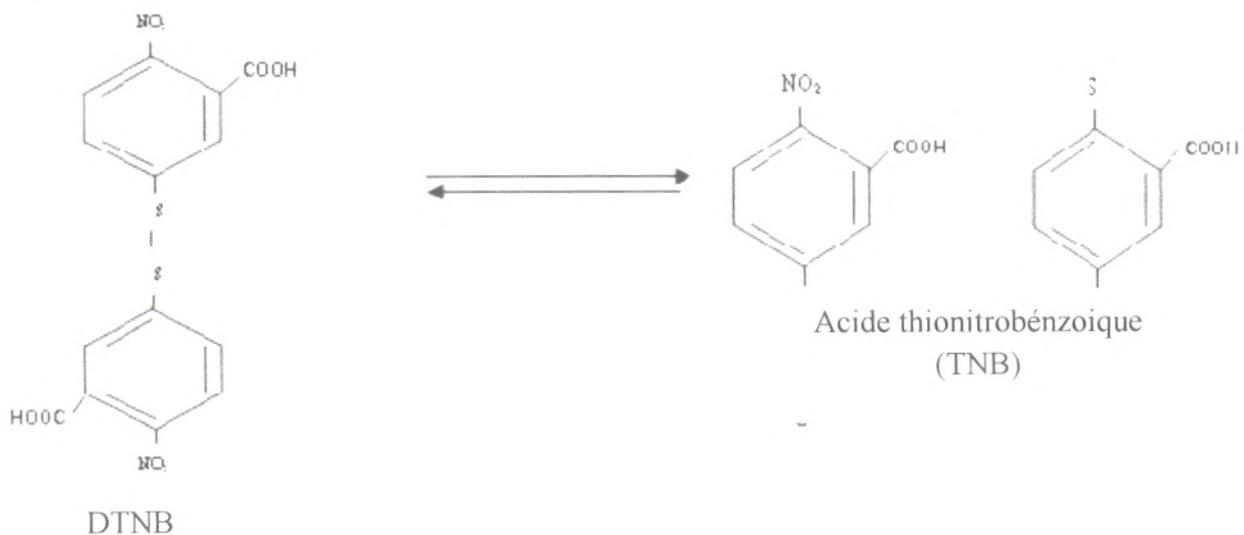
2.2.7. Détermination du statut oxydant /antioxydant

2.2.7.1. Dosage de la vitamine C

La vitamine C est dosée dans le plasma humain selon la méthode de Jacota & Dani, utilisant le réactif de Folin et une gamme d'acide ascorbique. Après précipitation des protéines du plasma par l'acide trichloroacétique (10%) et centrifugation, le réactif de Folin est ajouté au surnageant. La vitamine C présente dans le surnageant réduit le réactif de Folin donnant une coloration jaune. L'intensité de la coloration obtenue est proportionnelle à la concentration en vitamine C à une longueur d'onde de 769 nm présente dans l'échantillon. La concentration est déterminée à partir de la courbe étalon, obtenue grâce à une solution d'acide ascorbique.

2.2.7.2. Dosage du Glutathion réduit (GSH) (Ellman, 1959) :

Le dosage du glutathion réduit (GSH) est réalisé par la méthode colorimétrique par le réactif d'Ellman (DTNB). La réaction consiste à couper la molécule d'acide 5,5 dithiodis-2-nitrobenzoïque (DTNB) par le GSH, ce qui libère l'acide thionitrobenzoïque (TNB) selon la réaction suivante :



Le thionitrobenzoïque (TNB) à pH (8-9) alcalin présente une absorbance à 412 nm avec un coefficient d'extinction égal à $13,6 \text{ mM}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$.

2.2.7.3. Dosage du malondialdéhyde (MDA) plasmatique et érythrocytaire

Le MDA plasmatique et érythrocytaire est mesuré selon la méthode de Draper et Holdey. (1990). Il représente le marqueur le plus utilisé en peroxydation lipidique, notamment par la

simplicité et la sensibilité de la méthode de dosage. Après traitement par l'acide à chaud, les aldéhydes réagissent avec l'acide thiobarbiturique (TBA) pour former un produit de condensation chromogénique consistant en deux (2) molécules de TBA et une molécule de MDA. L'absorption intense de ce chromogène se fait à une longueur d'onde de 532nm.

La concentration du MDA est calculée en utilisant le coefficient d'extinction du complexe MDA TBA ($\epsilon = 1,56 \times 10^5 \text{ mol}^{-1}\text{L cm}^{-1}$ à 532 nm).

2.2.7.4. Dosage des protéines carbonylées plasmatiques et érythrocytaires (Levine et al., 1990)

Les protéines carbonylées, marqueurs de l'oxydation protéique, sont mesurées par la réaction au 2-4 dinitrophénylhydrazine (DNPH) qui aboutit à la formation de la dinitrophényl hydrazone colorée.

Les concentrations plasmatiques et érythrocytaires en protéines carbonylées (PC) sont déterminées par lecture à des longueurs d'onde de 350 et 375 nm. Les concentrations en PC plasmatiques ou érythrocytaires, exprimées en $\mu\text{mol/L}$, analysées sur le plasma ou le lysat sont calculées en utilisant le coefficient d'extinction des PC ($\epsilon = 21,5 \text{ mmol}^{-1} \cdot \text{l} \cdot \text{cm}^{-1}$).

3. 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 interprétations

montrent aussi une augmentation significative des TG par rapport au groupe d'homme témoins (Figure 14 et Tableau A2 en annexe).

6. Teneurs plasmatiques et érythrocytaires en GSH et teneurs plasmatiques en vitamine C chez les hommes témoins et agriculteurs.

Les teneurs érythrocytaires en glutathion chez les agriculteurs sont significativement diminuées comparés aux valeurs des hommes témoins (Figure 15 et Tableau A3 en annexe). Par contre, pour le GSH plasmatique, aucune variation significative n'a été remarquée entre les deux groupes (Figure 15 et Tableau A3 en annexe).

Les teneurs plasmatiques en vitamine C chez les agriculteurs représentent une diminution très significative par rapport au groupe d'homme témoins (Figure 15 et Tableau A3 en annexe).

La détermination de la teneur en triglycérides et en cholestérol dans les fractions lipoprotéiques (VLDL, LDL, HDL) est réalisée par les méthodes colorimétriques et enzymatiques (Kit chronolab, suisse pour les triglycérides et kit spinreact, France pour le cholestérol).

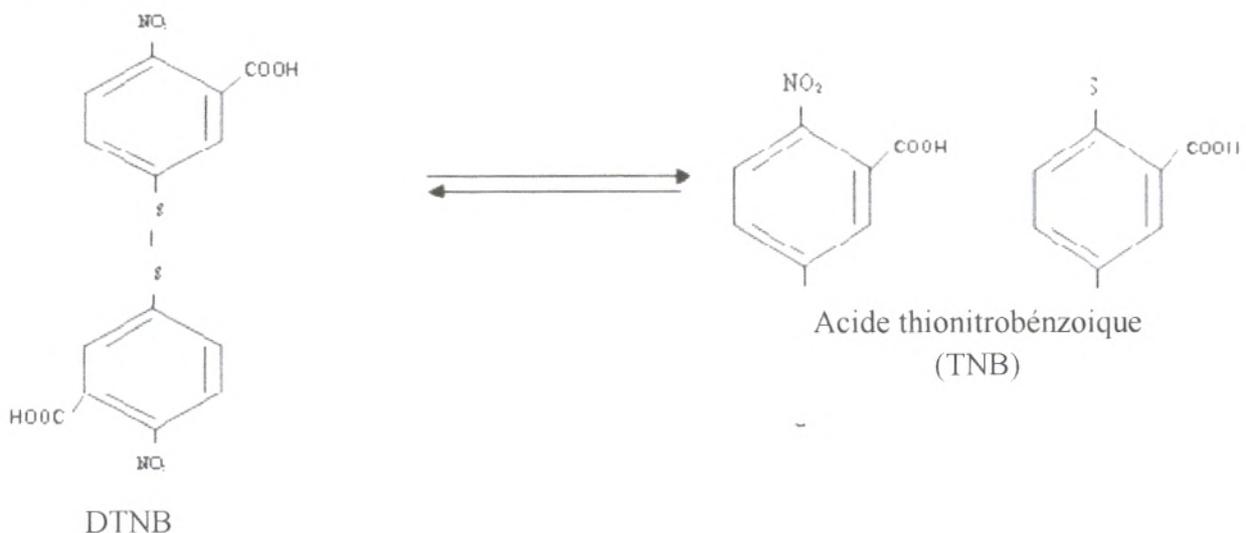
2.2.7. Détermination du statut oxydant /antioxydant

2.2.7.1. Dosage de la vitamine C

La vitamine C est dosée dans le plasma humain selon la méthode de Jacota & Dani, utilisant le réactif de Folin et une gamme d'acide ascorbique. Après précipitation des protéines du plasma par l'acide trichloroacétique (10%) et centrifugation, le réactif de Folin est ajouté au surnageant. La vitamine C présente dans le surnageant réduit le réactif de Folin donnant une coloration jaune. L'intensité de la coloration obtenue est proportionnelle à la concentration en vitamine C à une longueur d'onde de 769 nm présente dans l'échantillon. La concentration est déterminée à partir de la courbe étalon, obtenue grâce à une solution d'acide ascorbique.

2.2.7.2. Dosage du Glutathion réduit (GSH) (Ellman, 1959) :

Le dosage du glutathion réduit (GSH) est réalisé par la méthode colorimétrique par le réactif d'Ellman (DTNB). La réaction consiste à couper la molécule d'acide 5,5 dithiodis-2-nitrobenzoïque (DTNB) par le GSH, ce qui libère l'acide thionitrobenzoïque (TNB) selon la réaction suivante :



Le thionitrobenzoïque (TNB) à pH (8-9) alcalin présente une absorbance à 412 nm avec un coefficient d'extinction égal à $13,6 \text{ mM}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$.

2.2.7.3. Dosage du malondialdéhyde (MDA) plasmatique et érythrocytaire

Le MDA plasmatique et érythrocytaire est mesuré selon la méthode de Draper et Holdey. (1990). Il représente le marqueur le plus utilisé en peroxydation lipidique, notamment par la

simplicité et la sensibilité de la méthode de dosage. Après traitement par l'acide à chaud, les aldéhydes réagissent avec l'acide thiobarbiturique (TBA) pour former un produit de condensation chromogénique consistant en deux (2) molécules de TBA et une molécule de MDA. L'absorption intense de ce chromogène se fait à une longueur d'onde de 532nm.

La concentration du MDA est calculée en utilisant le coefficient d'extinction du complexe MDA TBA ($\epsilon = 1,56 \times 10^5 \text{ mol}^{-1}\text{L cm}^{-1}$ à 532 nm).

2.2.7.4. Dosage des protéines carbonylées plasmatiques et érythrocytaires (Levine et al., 1990)

Les protéines carbonylées, marqueurs de l'oxydation protéique, sont mesurées par la réaction au 2-4 dinitrophénylhydrazine (DNPH) qui aboutit à la formation de la dinitrophényl hydrazone colorée.

Les concentrations plasmatiques et érythrocytaires en protéines carbonylées (PC) sont déterminées par lecture à des longueurs d'onde de 350 et 375 nm. Les concentrations en PC plasmatiques ou érythrocytaires, exprimées en $\mu\text{mol/L}$, analysées sur le plasma ou le lysat sont calculées en utilisant le coefficient d'extinction des PC ($\epsilon = 21,5 \text{ mmol}^{-1} \cdot \text{l} \cdot \text{cm}^{-1}$).

3. 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 interprétations

1. Caractéristiques de la population étudiée

Cette étude a porté sur une jeune population de sexe masculin âgée entre 20 et 45 ans. Le poids corporel et la taille sont enregistrés. L'indice de masse corporelle (IMC) est calculé selon l'indice de Quételet ($\text{poids} / \text{Taille}^2$, Kg/m^2). L'étude a débuté après consentement éclairé de tous les hommes constituant la population étudiée.

L'analyse des caractéristiques de la population étudiée montre qu'il n'existe pas de différence significative entre les deux groupes d'hommes concernant l'âge, le poids, la taille et l'indice de masse corporelle (Tableau 6). Tous les hommes étudiés, témoins ou agriculteurs, ne présentent ni surpoids ni obésité puisque leurs IMC sont inférieurs à $25 \text{ Kg}/\text{m}^2$.

2. Teneurs plasmatiques en urée et créatinine chez les hommes témoins et agriculteurs.

Les teneurs plasmatiques en urée ne varient pas significativement entre les agriculteurs et les témoins (Figure 10 et Tableau A1 en annexe).

Le groupe d'hommes agriculteurs présente une diminution très significative des teneurs plasmatiques en créatinine par rapport au groupe d'hommes témoins (Figure 10 et Tableau A1 en annexe).

3. Teneurs plasmatiques en triglycérides et cholestérol total chez les hommes témoins et agriculteurs.

Les teneurs plasmatiques en cholestérol chez les agriculteurs présentent une augmentation significative par rapport au groupe d'hommes témoins (Figure 11 et Tableau A1 en annexe).

Le groupe d'hommes agriculteurs présente une augmentation très significative des teneurs plasmatiques en triglycérides par rapport au groupe d'hommes témoins (Figure 11 et Tableau A1 en annexe).

4. Teneurs plasmatiques en Albumine chez les hommes témoins et agriculteurs.

Les teneurs plasmatiques en albumine ne varient pas significativement entre les agriculteurs et les témoins (Figure 12 et Tableau A1 en annexe).

5. Teneurs en lipides des lipoprotéines plasmatiques chez les hommes témoins et les agriculteurs.

Les teneurs en cholestérol dans les fractions lipoprotéiques (VLDL) chez les agriculteurs ne varient pas significativement par rapport aux témoins; par contre les LDL et HDL-C présentent une augmentation significative (Figure 13 et Tableau A2 en annexe).

Les teneurs en triglycérides dans les VLDL chez les agriculteurs sont significativement augmentées par rapport à celles des hommes témoins. Pour les LDL et HDL les agriculteurs

montrent aussi une augmentation significative des TG par rapport au groupe d'homme témoins (Figure 14 et Tableau A2 en annexe).

6. Teneurs plasmatiques et érythrocytaires en GSH et teneurs plasmatiques en vitamine C chez les hommes témoins et agriculteurs.

Les teneurs érythrocytaires en glutathion chez les agriculteurs sont significativement diminuées comparés aux valeurs des hommes témoins (Figure 15 et Tableau A3 en annexe). Par contre, pour le GSH plasmatique, aucune variation significative n'a été remarquée entre les deux groupes (Figure 15 et Tableau A3 en annexe).

Les teneurs plasmatiques en vitamine C chez les agriculteurs représentent une diminution très significative par rapport au groupe d'homme témoins (Figure 15 et Tableau A3 en annexe).

Tableau 6. Caractéristiques de la population étudiée.

Caractéristiques	Hommes témoins	Hommes agriculteurs
Nombre	20	20
Age (ans)	35 ± 4	32 ± 5
Poids (Kg)	74 ± 5	72 ± 3
Taille (m)	1,67 ± 0,25	1,70 ± 0,12
IMC (Kg/m ²)	23,81 ± 1,15	23,27 ± 0,46

Chaque valeur représente la moyenne ± Écart type au sein de la population étudiée. La comparaison des moyennes entre les hommes agriculteurs et les hommes témoins est effectuée par le test « t » de student:

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

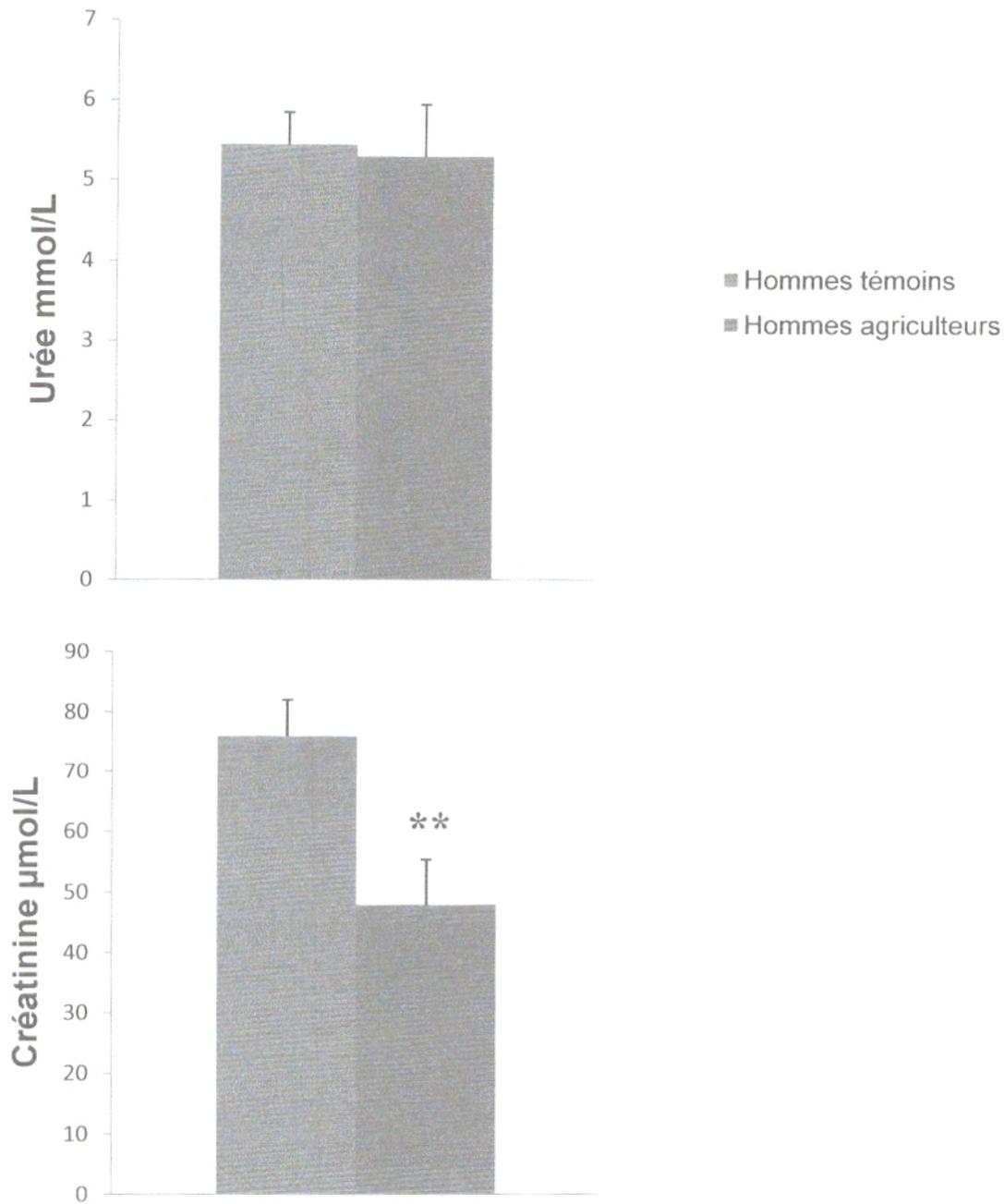


Figure 10 : Teneurs plasmatiques en urée et créatinine chez les hommes témoins et les agriculteurs.

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 :

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

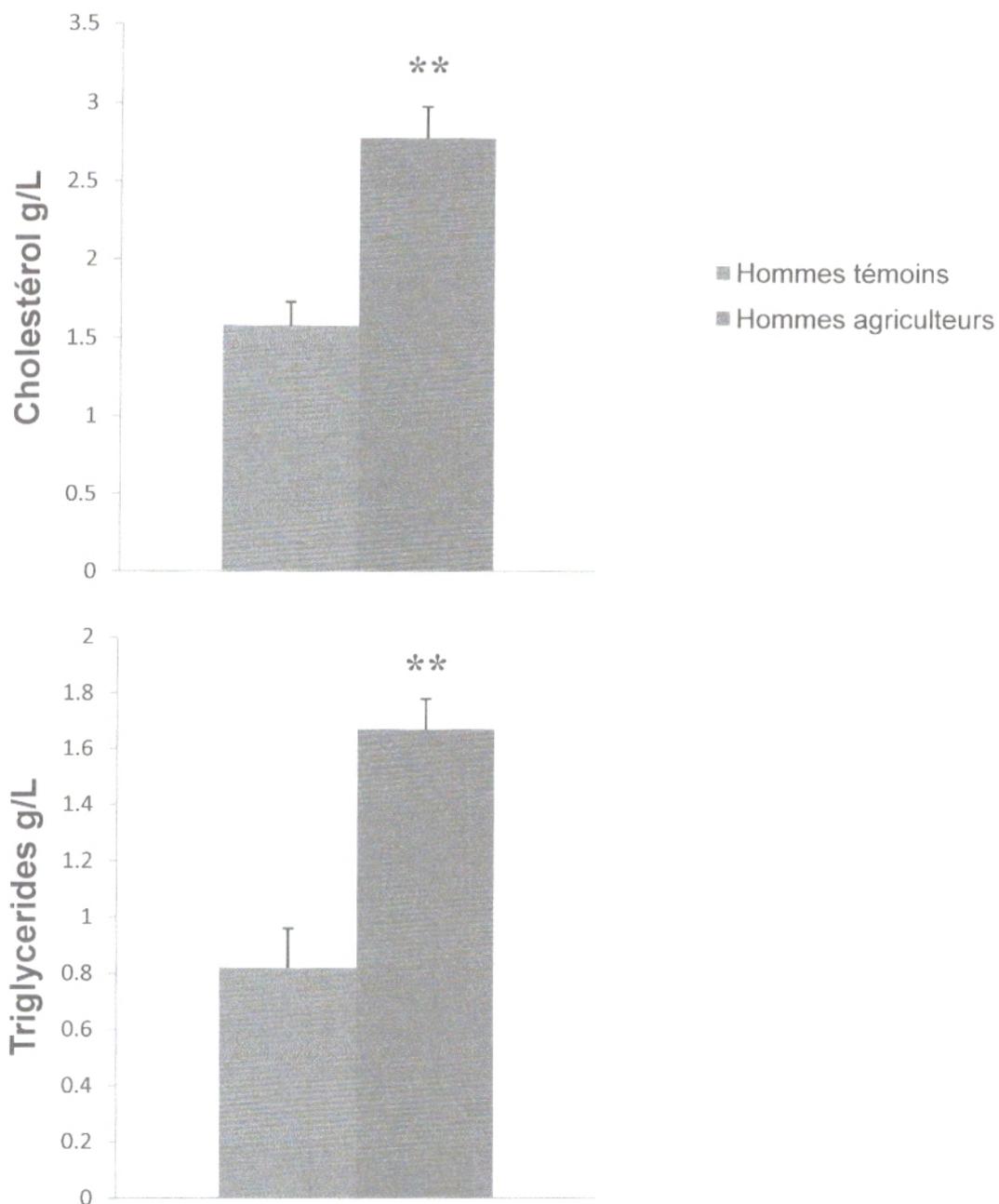


Figure 11 : Teneur plasmatique en triglycérides et cholestérol total chez les hommes témoins et agriculteurs.

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.

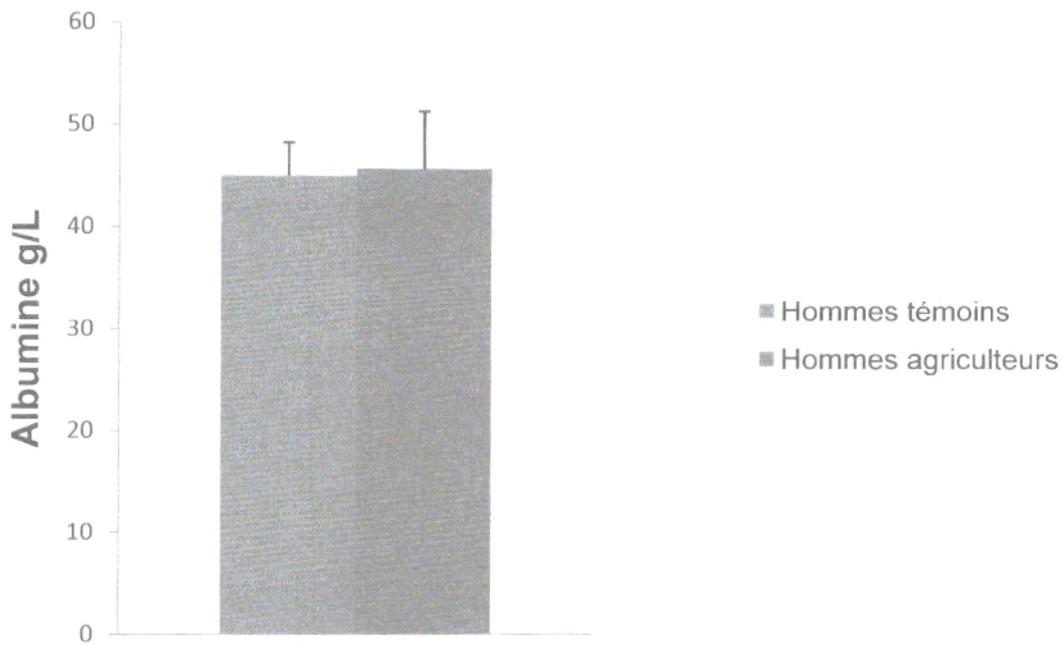


Figure 12 : Teneurs plasmatiques en Albumine chez les hommes témoins et agriculteurs.

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 :

Aucune différence significative n'est notée entre les deux groupes d'hommes.

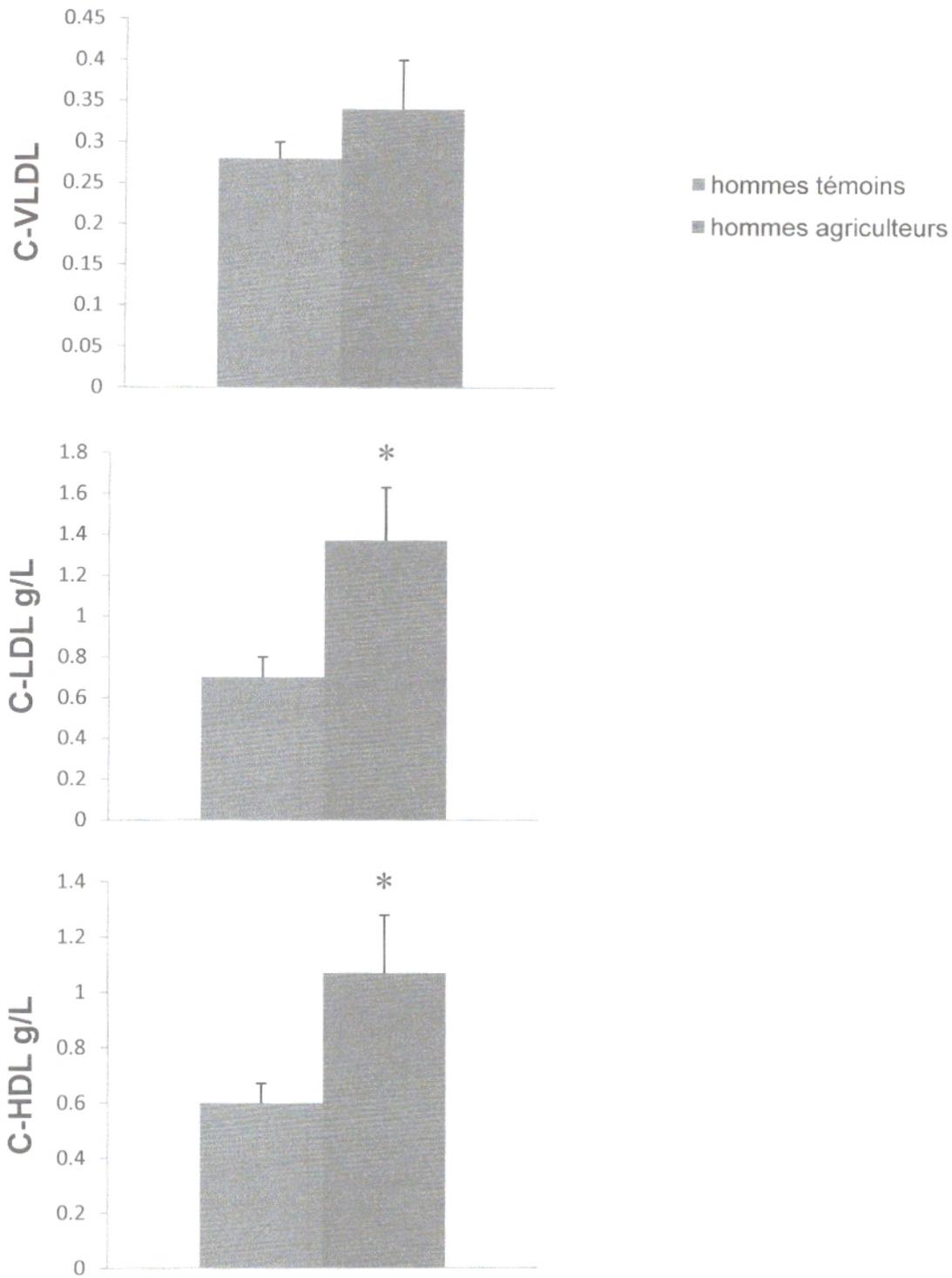


Figure 13 : Teneurs en cholestérol des lipoprotéines plasmatiques chez les hommes témoins et les agriculteurs.

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 < 0,05.

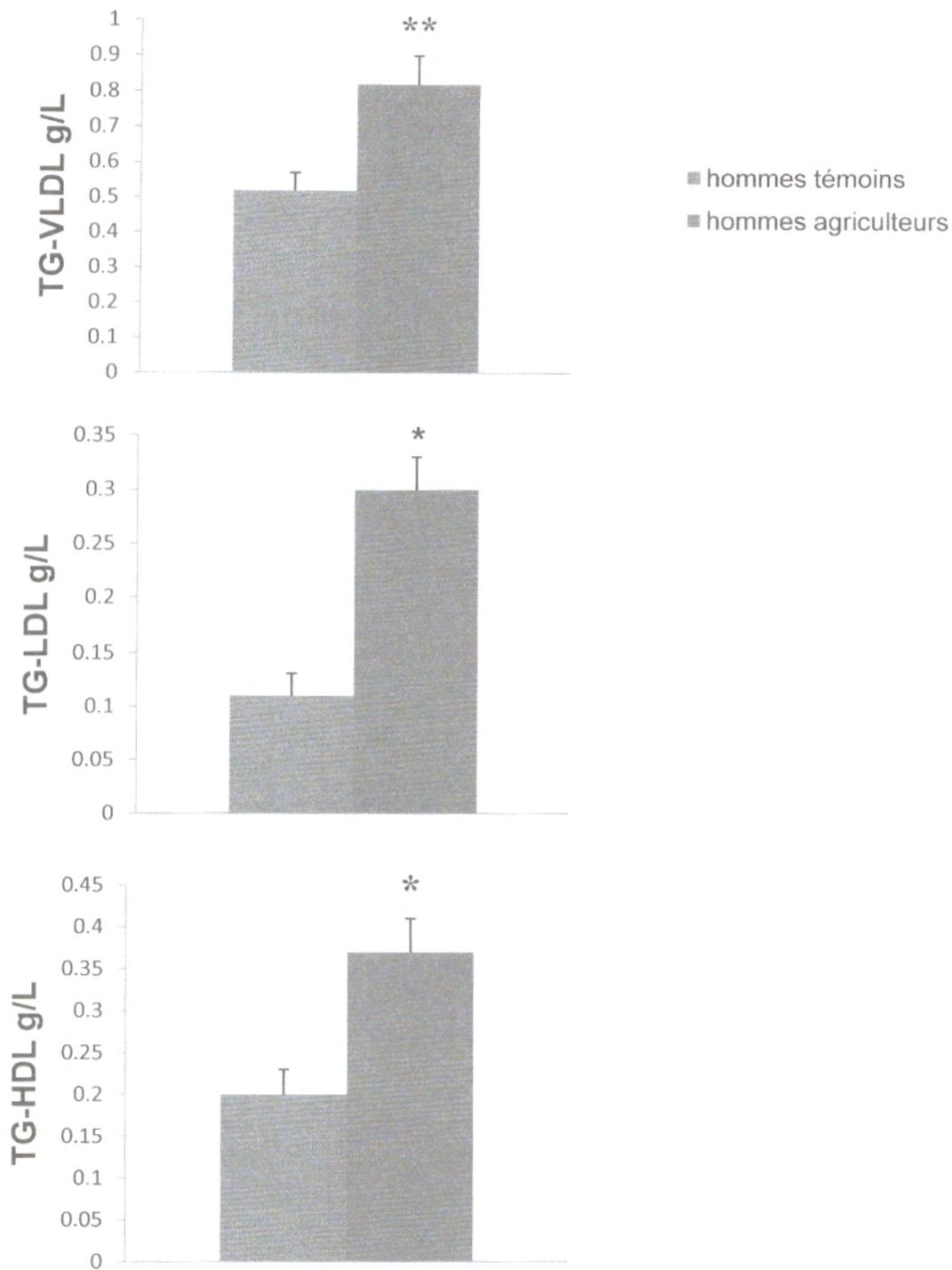


Figure 14 : Teneurs en triglycérides des lipoprotéines plasmatiques chez les hommes témoins et les agriculteurs.

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 : * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$.

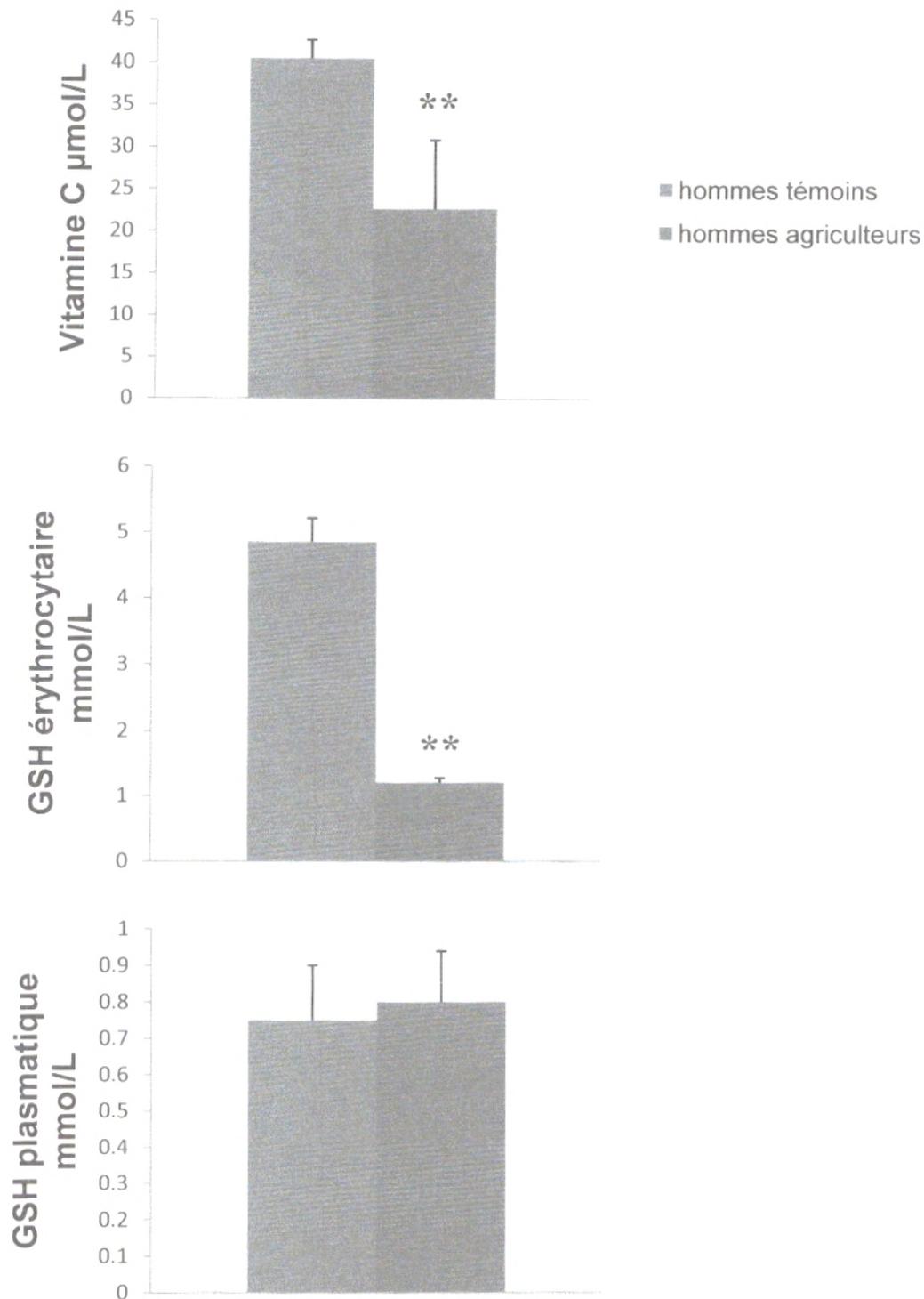


Figure 15 : Teneurs plasmatiques et érythrocytaires en GSH et teneurs plasmatiques en vitamine C chez les hommes témoins et agriculteurs.

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.

7. Teneurs plasmatiques et érythrocytaires en MDA chez les hommes témoins et agriculteurs.

Les teneurs plasmatiques en MDA chez les agriculteurs ne présentent aucune variation significative par rapport aux hommes témoins (Figure 16 et Tableau A4 en annexe). Par contre, les teneurs érythrocytaires en MDA chez les agriculteurs présentent une augmentation très significative (Figure 16 et Tableau A4 en annexe).

8. Teneurs plasmatiques et érythrocytaires en PC chez les hommes témoins et agriculteurs.

Les teneurs plasmatiques et érythrocytaires en PC chez les agriculteurs sont augmentées significativement par rapport aux valeurs obtenues chez les hommes témoins (Figure 17 et Tableau A4 en annexe).

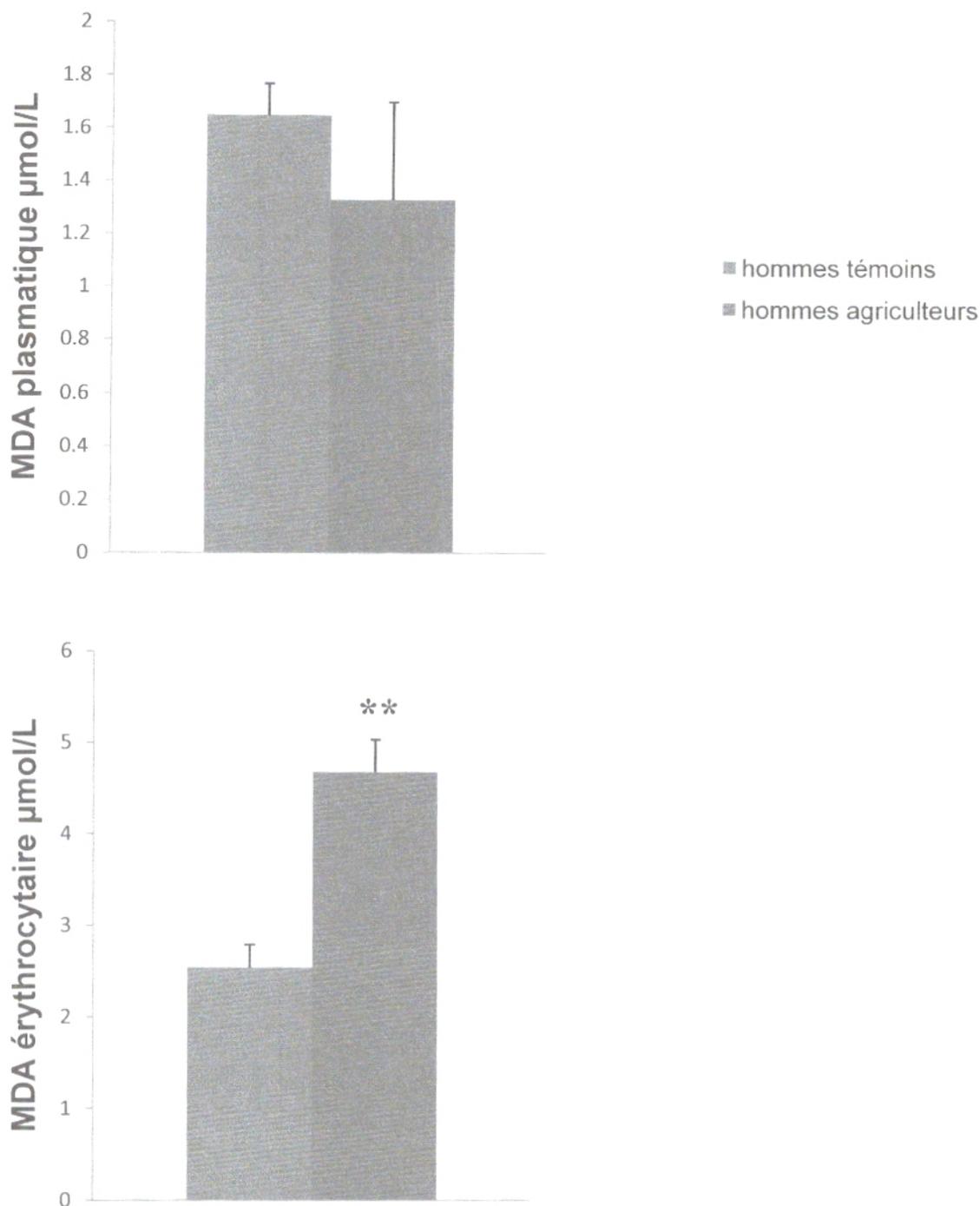


Figure 16 : Teneur plasmatique et érythrocytaire en MDA chez les hommes témoins et agriculteurs.

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 : ** $P < 0,01$.

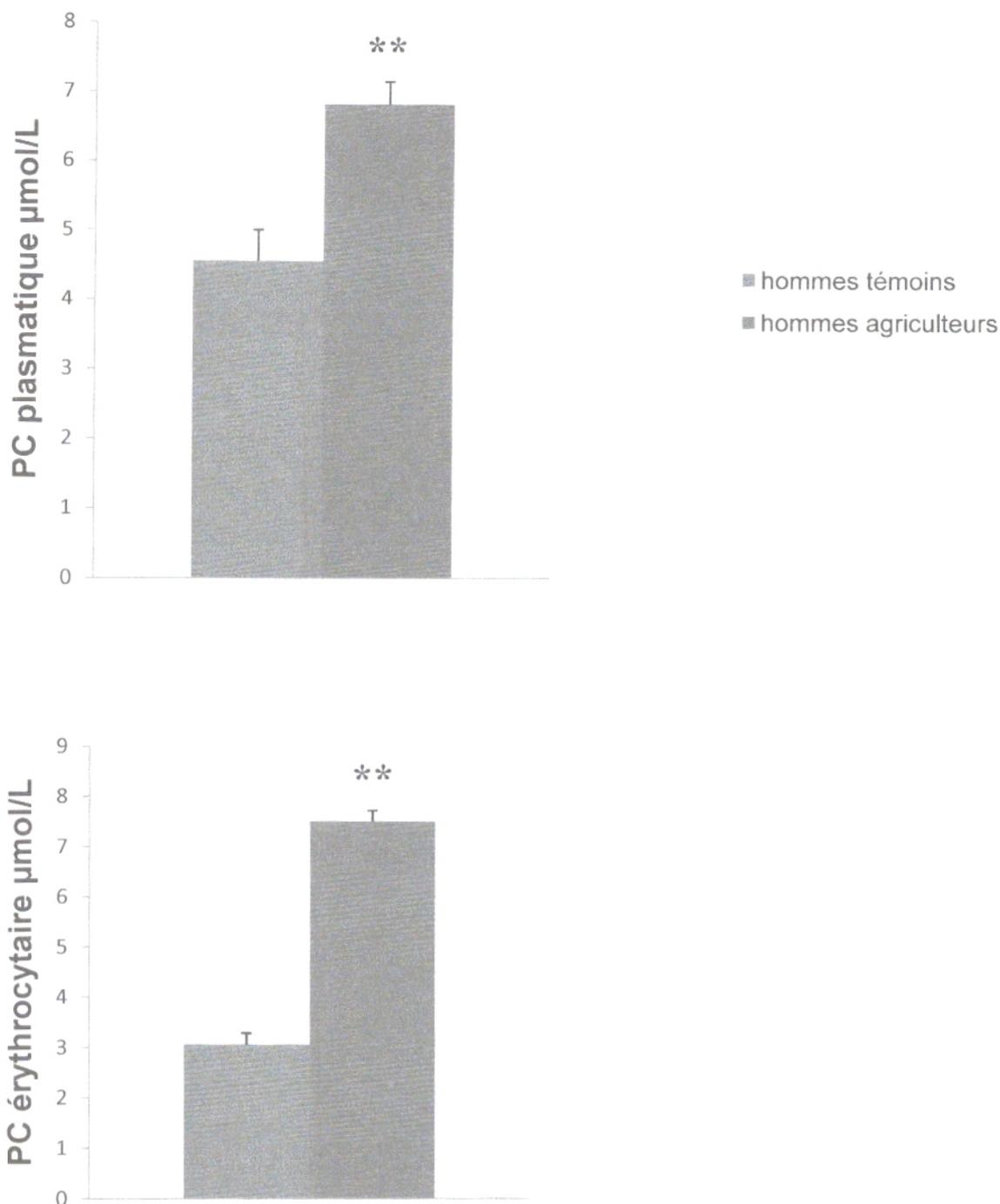


Figure 17 : Teneurs plasmatiques et érythrocytaires en PC chez les hommes témoins et agriculteurs.

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

L'exposition aux pesticides est un problème majeur de santé publique longtemps ignoré, qui concerne l'ensemble de la population : les professionnels, et notamment les agriculteurs ; les particuliers qui utilisent ces composés à la maison ou dans le jardin ainsi que le consommateur exposé via l'alimentation (Camard *et* Magdelaine, 2010).

Au cours de ces dernières années les études épidémiologiques montrent une corrélation positive entre l'exposition professionnelle aux pesticides et le risque d'apparition de plusieurs pathologies (Raynal *et al.*, 2007).

Plusieurs associations entre l'exposition aux pesticides et la survenue de certains cancers ont été mises en évidence chez les agriculteurs comme le cancer de la prostate, lymphomes non hodgkinien (NHL), myélome multiple, les leucémies, les sarcomes des tissus mous, les cancers de l'estomac, du cerveau, des poumons, de la prostate, des testicules, des ovaires, du sein, du foie, de l'estomac et du colon (Alavanja *et al.*, 2004 ; Raynal *et al.*, 2007 ; Baldi *et* lebailly, 2007 ; Eriksson *et al.*, 2008) . Pour certains cancers, les résultats des études sont contradictoires et ne permettent pas d'établir de conclusions formelles quant au rôle des pesticides dans la survenue de ces tumeurs.

En milieu professionnel, des troubles neuropsychologiques spécifiques ont été étudiés. Il s'agit de troubles de l'humeur, de l'anxiété, de difficultés de concentration, de troubles de la mémoire et de suicide. Les études ont mis en évidence des relations significatives entre une exposition aux organophosphorés et ces troubles ainsi qu'avec des difficultés de compréhension, un sentiment dépressif et des troubles du sommeil (Alavanja *et al.*, 2004). Une autre étude a mis en évidence une relation entre l'exposition aux pesticides (fongicides principalement) d'ouvriers viticoles et une altération de leurs résultats à des tests neurocomportementaux (Baldi *et al.*, 2001). De même, pour des expositions chez les agriculteurs, des troubles de la vision suite à une dégénérescence de la rétine ont été mis en relation avec l'exposition à certains pesticides (Kirrane *et al.*, 2005).

Une association significative entre l'exposition professionnelle aux pesticides et la maladie de Parkinson a pu être déterminée dans plusieurs études récentes (Franco *et al.*, 2010 ; Gatto *et al.*, 2010). D'autres études ont pu identifier un certain nombre de mécanismes par lesquels les pesticides pourraient conduire à la maladie de parkinson. Parmi ces mécanismes on a : l'altération du fonctionnement de la chaîne respiratoire mitochondriale, la perturbation enzymatique entraînant un stress oxydatif et l'action directe neurotoxique en perturbant le transport de la dopamine (Brown *et al.*, 2006 ; Chrysostome *et* Tison, 2010). Une autre étude s'intéresse à l'impact d'une exposition aux pesticides chez des personnes de plus de 65 ans du sud ouest de la France. Une relation significative a été montrée entre une exposition

professionnelle passée et la maladie de Parkinson ainsi que la maladie d'Alzheimer (Baldi *et al.*, 2003).

L'exposition des utilisateurs de pesticides pourrait aussi avoir des conséquences sur la santé de leurs descendants. En effet, des études épidémiologiques montrent souvent que l'utilisation professionnelle des pesticides par le père ou l'utilisation des pesticides ménagers par la mère est associée à une augmentation du risque de développer certaines pathologies chez l'enfant (cancer, perturbation de l'immunité, troubles du comportement). En effet, dans une étude synthétisant les données de 40 études épidémiologiques les plus récentes, il a été montré que l'exposition prénatale du père ou de la mère aux pesticides via l'utilisation professionnelle ou ménagère, entraîne chez l'enfant une augmentation significative du risque de développer des cancers du cerveau, des leucémies ou des lymphomes. Par ailleurs, d'autres auteurs ont montré des corrélations positives entre les taux de métabolites de pesticides dans les fluides biologiques (méconium, urine) de la mère ou de l'enfant et l'apparition de troubles de la santé et certaines malformations fœtales chez l'enfant telles que les fentes labiopalatines, la non-fermeture du tube neuronal, des anomalies des membres, des tumeurs cérébrales et abdominales. D'autres études animales et humaines ont démontré que les pesticides peuvent traverser la barrière placentaire et atteindre de cette manière le fœtus (Lafuira *et al.*, 2007 ; Eskenazi *et al.*, 2007).

En 2007, une étude américaine a montré que sur les 6 900 enfants nés dans les années 1996-1998, 465 étaient autistes : leurs mères avaient vécu près des champs traités quand elles étaient enceintes de 8 semaines (période d'embryogenèse du système nerveux central) (Bacchetta, 2008). D'autres études sur l'utilisation d'insecticides dans les habitations mettent en évidence une relation entre un risque accru de leucémie chez des enfants exposés durant la grossesse de leur mère ou durant leur enfance (Menegaux *et al.*, 2006 ; Rudant *et al.*, 2007).

L'exposition aux pesticides pourrait aussi avoir des conséquences sur la fécondité et la fertilité des agriculteurs, plusieurs auteurs ont retrouvé des taux d'avortements spontanés significativement plus élevés chez les épouses de travailleurs agricoles exposés à des pesticides comparés aux témoins ; tant un mécanisme toxique direct sur les cellules germinales qu'un mécanisme lié à une perturbation hormonale peuvent être évoqués (Petrelli *et al.*, 2003; Bretveld *et al.*, 2008). Les effets retrouvés sont principalement des anomalies qualitatives et quantitatives du sperme ; les pesticides le plus souvent en cause sont les organochlorés, le chlordécone ou le lindane, qui peuvent être responsables d'effets sur la reproduction masculine (oligospermie, trouble de la motilité) (Degen *et al.*, 2000).

phénylalanine, la méthionine. En pratique le dosage des aldéhydes formés sur les protéines (protéines carbonylés) est le meilleur marqueur de l'oxydation protéique (Guichardant *et al.*, 2006). Les résultats de notre étude ont montré que les concentrations en MDA et en PC dans le plasma sont significativement augmentées dans le groupe d'hommes d'agriculteurs par rapport à celles observées chez les témoins. Ces résultats sont en faveur de la présence d'un stress oxydatif évident chez les agriculteurs. Ces résultats sont en accord avec Plusieurs études antérieurs qui ont montré que l'exposition aux pesticides est associée à un stress oxydatif à l'origine de l'apparition des pathologies (Costello, 2009 ; Elhalwagy *et* Ismail-Zaki, 2009, Mecdad *et al.*, 2011).

Les antioxydants d'origine alimentaire participent soit directement, soit comme constituants ou précurseurs de défenses endogènes au contrôle du stress oxydant. Parmi ces antioxydants d'origine exogène, la vitamine C, appelé aussi acide ascorbique est un micronutriment essentiel, ce qui signifie qu'elle n'est pas synthétisé par l'organisme, sensible à la chaleur, aux ultraviolets et à l'oxygène. Les principales sources de vitamine C sont les fruits et légumes. Elle participe à la dégradation des radicaux libres oxygénés, ce qui assure une protection contre les agents toxiques pour la cellule. Le dosage de la vitamine C permet de rechercher une éventuelle carence; le risque de surdosage semble quant à lui ne pas exister car l'excès apporté à l'organisme est éliminé directement dans les selles (Evans *et* Halliwell, 2001 ; Fain, 2004). On enregistre une baisse très significative de la vitamine C chez les agriculteurs par rapport aux valeurs normales chez les témoins. Ceci est en faveur d'une réduction des défenses antioxydantes chez les agriculteurs.

Le glutathion est un tripeptide qui joue un rôle à divers niveaux dans la lutte contre le stress oxydant. Il est le thiol le plus abondant au niveau intracellulaire avec une concentration de l'ordre de 0,1 à 1 mM et la forme réduite est largement majoritaire avec une concentration dix fois supérieure à la forme oxydée (Fang *et al.*, 2002). Nos résultats montrent des faibles teneurs en glutathion réduit chez les hommes agriculteurs par rapport aux hommes témoins.

Ces résultats sont en accords avec d'autres études qui montrent une diminution significative du glutathion et des enzymes antioxydantes suite à l'exposition aux pesticides (Chebab *et al.*, 2009 ; Elhalwagy *et* Ismail-Zaki, 2009 ; Mecdad *et al.*, 2011).

La vitamine C prise régulièrement a pour effet d'augmenter le taux de glutathion sanguin. Un taux bas de glutathion réduit peut être le signe d'un stress oxydatif plus ou moins important. En effet, face à un stress oxydant, la vitamine C et le glutathion seront consommés.

La production chronique d'espèces réactives réduit considérablement les niveaux plasmatiques de GSH et puisque le GSH est essentiel à la régénération des vitamines, sa

déficience s'accompagne d'une diminution des niveaux d'acide ascorbique (Camara et al., 2006).

Dans le cadre de notre étude, Les modifications métaboliques sont estimées par la détermination des teneurs en urée, créatinine, albumine, triglycérides, cholestérol ainsi que la teneur en lipides des différentes fractions lipoprotéiques, ce qui permet de vérifier la fonction rénale, et les différents métabolismes lipidiques et protéiques.

Plusieurs études menés sur les agriculteurs et sur la population en générale ainsi sur des animaux de laboratoire montrent que les pesticides peuvent entrainer des effets nocifs sur la fonction rénale.

Dans notre étude, L'exploration de la fonction rénale chez les deux groupes a été effectuée par la mesure de l'urée et de la créatinine.

L'urée est un déchet qui provient de métabolisme de protéines. Elle est excrétée par les glomérules et réabsorbée à 50% au niveau tubulaire. En présence d'insuffisance rénale, son taux sérique tend à augmenter mais son dosage reflète moins la fonction rénale car la quantité d'urée produite chaque jour varie avec l'état de nutrition, elle augmente avec une situation de catabolisme ou un apport protéique important et baisse par conséquent sous régime pauvre en protéines. Et comme l'urée est soumise à une réabsorption tubulaire importante, dépendant pour l'essentiel de la quantité d'eau libre présente dans le néphron, son excrétion est de plus irrégulière. Donc son taux sanguin reflète le fonctionnement global des reins. Le dosage de l'urée est l'un des dosages les plus fréquemment effectuée pour évaluer la fonction rénale (Tsinalis *et al.*, 2006).

La créatinine est produite en quantité constante par le métabolisme musculaire, elle n'est pas métabolisée et elle est librement filtrée dans le glomérule pour l'essentiel, elle est depuis longtemps le meilleur marqueur endogène de la filtration glomérulaire. Sa concentration sanguine est remarquablement stable. Pour cela de nombreuses approches cliniques ou thérapeutiques reposent sur la créatininémie, assimilant son augmentation à une baisse de la fonction rénale (Tsinalis *et al.*, 2006 ; Fourcade, 2006)

Nos résultats ne montrent aucune variation des teneurs plasmatiques en urée chez les hommes agriculteurs comparées aux hommes témoins. Pour les teneurs en créatinine, les agriculteurs présentent une diminution très significative par rapport aux témoins. D'autres études antérieures ont signalés des changements néphrotoxiques chez les travailleurs professionnellement exposés à des pesticides en raison de leurs niveaux les plus élevés de la créatinine sérique et / ou urée (Al-Qarawi *et Adam*, 2003). Dans notre travail, la diminution

des taux plasmatiques en créatinine peut être liée à la diminution de la synthèse de la créatine (précurseur de la créatine) par le foie suite à une anomalie hépatique.

Le cholestérol est un constituant essentiel de la membrane plasmique. Il contrôle la fluidité membranaire, module l'activité des différentes protéines membranaires et est le précurseur des hormones stéroïdes, la vitamine D et des acides biliaires (Pucadyil *et* Chattopadhyay, 2006).

Un quart environ du cholestérol de l'organisme provient de l'alimentation et trois quarts sont synthétisés par le foie, l'intestin et les glandes corticosurrénales. La régulation de la synthèse dépend de l'apport exogène. Après absorption intestinale et passage dans le foie, le cholestérol est transporté dans les tissus par les lipoprotéines VLDL et LDL. L'épuration tissulaire du cholestérol implique les HDL qui le rapportent au foie où il est éliminé dans la bile. Le cholestérol est un paramètre de base du bilan lipidique (Lu, 2007). Son dosage permet de dépister une hypercholestérolémie isolée ou associée à une hypertriglycéridémie. Le cholestérol doit être entre 1,6 à 2,4 g/l, le taux idéal pour la santé est inférieur à 2,00 g/l (Lenoir-Gosselin *et* Grosso, 2000).

Un taux élevé de cholestérol, en particulier des lipoprotéines de basse densité (LDL) est un facteur de risque bien défini pour le développement de l'athérosclérose et cette dernière est associée à de nombreuses maladies cardiovasculaires comme par exemple l'AVC (Accident vasculaire cérébral) (NCEP, 2002).

Nos résultats montrent que les taux en cholestérol total chez les agriculteurs présentent une augmentation très significative par rapport aux hommes témoins. Pour les teneurs en cholestérol au niveau des lipoprotéines, on a noté une augmentation significative des taux de cholestérol au niveau des LDL et des HDL. Ces résultats sont en accord avec ceux obtenus par d'autres auteurs qui ont noté une élévation du cholestérol chez les agriculteurs utilisateurs des pesticides (Lu, 2007). Dans notre étude, le rapport LDL-C /HDL-C est plus élevée chez les agriculteurs comparés aux témoins ceci est en faveur de l'accumulation des lipoprotéines LDL athérogènes.

Les triglycérides font partie des graisses de l'organisme, rapidement métabolisables pour fournir de l'énergie. Ils constituent la majeure partie des lipides alimentaires et des lipides de l'organisme stockés dans le tissu adipeux. Ils sont transportés par les lipoprotéines de très basse densité (VLDL) et par les chylomicrons lorsqu'ils proviennent de l'alimentation. (Dallongeville, 2006 ; Dunbar & Rader, 2005). La détermination du taux de triglycérides est important pour évaluer un potentiel risque athérogène avec atteinte cardiovasculaire. L'intérêt du dosage des triglycérides est aussi utile en cas de forte augmentation, pour évaluer le risque de pancréatite aiguë (Dunbar & Rader, 2005). En plus, plusieurs études montrent une relation

entre l'hypertriglycéridémie et l'altération des paramètres de l'hémostase à différents niveaux avec une altération de la fibrinolyse et modification des fonctions plaquettaires (Chadarevian *et al.*, 1999) . Il est à noter aussi que les acides gras (surtout les AGPI) constituant les triglycérides présentent une grande sensibilité à l'activité des radicaux libres. Il semble que les triglycérides soient impliqués dans le processus de défense de l'organisme contre la surproduction des formes radicalaires (Camara *et al.*, 2006).

Les résultats d'analyses biochimiques ont montré que le groupe d'hommes d'agriculteurs présentent un taux de triglycérides significativement plus élevée que celui du groupe d'hommes témoins. En plus, on a noté que le groupe d'hommes agriculteurs présentent des teneurs en triglycérides dans les fractions lipoprotéiques significativement plus élevées pour les VLDL et significativement élevées pour les LDL et HDL par rapport aux groupes d'hommes témoins. L'hypertriglycéridémie peut avoir de nombreuses causes, comme un trouble de l'une des étapes de la dégradation ou de la synthèse du processus métabolique. Certains travaux précédents ont aussi noté une élévation des triglycérides chez les agriculteurs utilisateurs des pesticides (Mogda *et al.*, 2009, Elhalwagy *et* Ismail-Zaki, 2009). Dans notre travail, les agriculteurs présentent une hyperlipidémie mixte.

L'albumine est une protéine constituant plus de la moitié de la concentration des protéines sériques. Elle est synthétisée par le foie et sa demi-vie est de 17 jours environ. Sa synthèse est stimulée par l'ingestion d'acides aminés, l'insuline et la pression colloïde osmotique. Elle assure plusieurs fonctions, son rôle le plus important est le maintien de la pression oncotique intravasculaire. Elle lie et transporte dans le plasma différents substrats : ions métalliques, médicaments, bilirubine, hormones...

La valeur physiologique d'albumine sérique se situe entre 35 et 50g/L, mais la valeur seuil pathologique définissant l'hypoalbuminémie peut varier selon les laboratoires et les méthodes de dosage. La valeur sérique d'albumine est légèrement inférieure chez la femme que chez l'homme, et diminue modérément avec l'âge. Une hypoalbuminémie peut se rencontrer dans de nombreuses pathologies : inflammatoire, hépatique, fuites protéiques et dénutrition (Quinlan *et al.*, 2005 ; Roche *et al.*, 2008). Nos résultats d'analyses biochimiques ont révélé des teneurs sériques en albumine chez les agriculteurs similaires à celles des témoins.

Les résultats de notre étude soutiennent la théorie reliant l'exposition aux pesticides et l'induction du stress oxydatif, avec les différentes perturbations métaboliques qui touche plusieurs fonctions de l'organisme notamment la fonction hépatique et les différents métabolismes surtout celles des lipides.

Conclusion

L'utilisation des produits phytosanitaires et leur dispersion au sein des agro-systèmes pose un véritable problème de santé publique, notamment pour les agriculteurs qui constitue le groupe d'individus le plus exposé face à ces produits chimiques. En effet, les pesticides sont aujourd'hui utilisés par une grande majorité d'agriculteurs pour la protection et la conservation de leurs cultures contre les organismes nuisibles.

L'usage de ces produits toxiques est en constante augmentation à travers tous les pays du monde et ce sont les pays en voie de développement qui les utilisent de plus en plus. Dans ces pays, dont l'Algérie, d'autres conditions défavorables comme la présence des produits chimiques très toxiques voir périmés ou avec des emballages non étiquetés, l'absence de système efficace de surveillance et des infrastructures nationales dans les régions rurales pour réglementer l'utilisation des pesticides, éduquer les agriculteurs et sensibiliser l'opinion aux dangers qu'ils comportent, le manque d'équipement de sécurité lors de l'utilisation, la pauvreté et l'analphabétisme font en sorte que les pesticides soient une menace majeure pour la sécurité alimentaire, la santé et l'environnement.

Les recherches en termes de santé concernant l'exposition aux pesticides ont très bien démontré jusqu'à présent leurs effets très néfastes sur la santé humaine notamment des troubles de la reproduction, du développement du système nerveux, un dérèglement du système immunitaire, l'apparition de certains cancers ainsi que des perturbations endocriniennes.

Ce travail dont l'objectif était de déterminer les modifications métaboliques et le statut oxydatif dans une population d'hommes agriculteurs exposés aux pesticides de la wilaya de Tlemcen (région de Hennaya) soutient la théorie reliant les troubles métaboliques et le stress oxydatif à l'exposition aux pesticides. Ainsi, les résultats obtenus ont clairement souligné que le stress oxydatif, largement accepté comme étant un composant critique de la plupart des voies pathologiques, est augmenté chez ces agriculteurs utilisateurs de pesticides avec une augmentation des substrats oxydés (MDA et PC) et une diminution des défenses antioxydantes (vitamine C, glutathion). En plus, nos résultats ont montré une diminution anormale de la créatinine, probablement liée à une atteinte hépatique.

Pour les paramètres lipidiques, Ces agriculteurs présentent une hypercholestérolémie associée à une hypertriglycéridémie. Cette augmentation des lipides est remarquée au niveau des fractions lipoprotéiques notamment LDL, HDL, pour le cholestérol et VLDL, LDL, HDL pour les triglycérides.

Vu nos résultats qui confirment la présence d'altérations métaboliques et d'un déséquilibre dans la balance oxydants / antioxydants chez les agriculteurs exposés aux pesticides, nous concluons notre travail par quelques recommandations :

- Réduire l'utilisation des pesticides et limiter leurs impacts environnementaux et sur la santé.
- Mobilisation des pouvoirs publics pour mesurer l'impact des pesticides sur l'environnement et la santé.
- Présenter des règles pouvant être prise en compte dans la mise en route de législation pour le contrôle adéquat des pesticides et de leur utilisation.
- Réduction de la fréquence des traitements des récoltes par les pesticides et des doses appliquées par unité de surface.
- Viser l'objectif "zéro-pesticides" et l'Agriculture biologique qui contribue à la sécurité alimentaire.

Références bibliographiques

A

Abdollahi M, Ranjbar A, Shadnia S, Nikfar S, Rezaiee A (2004). Pesticides and oxidative stress: a review. *Med Sci Monit.* 10 (6): 144-147.

ACTA (2005). Index Phytosanitaire ACTA 2005. Association de Coordination Technique Agricole. France. 41. P820.

Alavanja MC, Hoppin JA, Kamel F (2004). Health effects of chronic pesticide exposure: cancer and neurotoxicity. *Annu Rev Public Health.* 25: 155-197.

Al-Qarawi, AA, Adam SE (2003). Effects of malathion plus superphosphate or urea on Najdi sheep. *Vet Hum Toxicol.* 45: 3-6.

Aubertot JN, Barbier JM, Carpenter A, Gril JJ, Guichard L, Lucas P, Savary S, Savini I, Voltz M (2005). Pesticides, agriculteurs et environnement: Réduire l'utilisation des pesticides et limiter leurs impacts environnementaux. Synthèse du rapport d'expertise INRA et Cemagref. France. P64.

B

Baldi I, Mohammed-Brahim B, Brochard P, Dartigues J-F, Salomon R (1998). Effets retardés des pesticides sur la santé : état des connaissances épidémiologiques. *Revue d'épidémiologie et de santé publique.* 46 : 134-142.

Baldi I, Filleul L, Mohammed-Brahim L, Fabrigoule C, Dartigues JF, Schwall S, Drevet S, Salomon R, Brochard P (2001). Neuropsychologic effects of long-term exposure to pesticides: results from the French Phytoneur study. *Environmental Health Perspectives.* 109: 839-844.

Baldi I, Cantagrel A, Lebailly P, Tison F, Dbroca B, Chrysostome V, Dartigues JF, Brochard P (2003). Association between Parkinson's disease and exposure to pesticides in Southwestern France. *Neuroepidemiology.* 22: 305-310.

Baldi I, Lebailly P (2007). Cancers and pesticides. *Rev Prat.* 57: 40-44.

Balloy G, Herault S, Israël R, Robin A, Saout C, Tracol R (2004). Les pesticides dans l'eau potable. Les directions départementales des affaires sanitaires et sociales (DDASS). P75.

Bencheikh S (2010). Les pesticides : définition, classification et données de toxicovigilance. Société Empreintes Edition. 4: 1-16.

Bouziani M (2007). L'usage immodéré des pesticides : De graves conséquences sanitaires. Le guide de la médecine et de la santé. Santémaghreb. P8.

Bretveld RW, Hooiveld M, Zielhuis GA, Pellegrino A, Van Rooij IA, Roeleveld N (2008). *Environmental health risks of pesticides: a review of the literature*. *Environ Health Perspect*. 116: 107-114.

Brown TP, Rumsby PC, Capelton AC, Rushton L, Levy LS (2006). *Pesticides and human health: a review of the literature*. *Environ Health Perspect*. 114: 107-114.

C

Camard JP, Magdelaine C (2010). *Produits phytosanitaires risque pour l'environnement et la santé : connaissances des usages en zone non agricole*. Iau îdf / ors. P 5-15.

Camara CM, Djessou P, Mondé AA, Lohoues EC, Djohan F, Aka A, Sess ED (2006). *Environmental health risks of pesticides: a review of the literature*. *Environ Health Perspect*. 114: 107-114. d'Ivoire. *Rev Cames*. 4: 40-43.

Chadarevian R, Bruckert E, Deiaeger S, Presberg P, Turpin G (1999). *Relationship between triglycerides and factor VIIc and plasminogen activator inhibitor type-1: lack of threshold value*. *Thromb Res*. 96: 175-82.

Chadarevian R, Bruckert E, Deiaeger S, Presberg P, Turpin G (1999). *Relationship between triglycerides and factor VIIc and plasminogen activator inhibitor type-1: lack of threshold value*. *Thromb Res*. 96: 175-82. pesticides: l'endosulfan et le chlorpyrifos = Oxidative stress induced by two pesticides: endosulfan and chlorpyrifos. *Environnement risque et Santé*. 5 : 425-432.

Chadarevian R, Bruckert E, Deiaeger S, Presberg P, Turpin G (1999). *Relationship between triglycerides and factor VIIc and plasminogen activator inhibitor type-1: lack of threshold value*. *Thromb Res*. 96: 175-82. Disponible sur le site Internet à l'adresse suivante : <http://www.danger-sur-la-sante-des-pesticides-dans-vos-assiettes>, 6421.html.

Chadarevian R, Bruckert E, Deiaeger S, Presberg P, Turpin G (1999). *Relationship between triglycerides and factor VIIc and plasminogen activator inhibitor type-1: lack of threshold value*. *Thromb Res*. 96: 175-82. La maladie de Parkinson. Éditions Masson. P123.

Collins A, Dusinská M, Franklin M, Somorovská M, Petrovská H, Duthie S, Eillion J, Panayiotidis M, Raslová K, Vaughan N (1997). *Comet assay in human biomonitoring studies: reliability, validation and applications*. *Environ Mol Mutagen*. 30: 139-146.

Collins A, Dusinská M, Franklin M, Somorovská M, Petrovská H, Duthie S, Eillion J, Panayiotidis M, Raslová K, Vaughan N (1997). *Comet assay in human biomonitoring studies: reliability, validation and applications*. *Environ Mol Mutagen*. 30: 139-146. From Agricultural Applications in the Central Valley of California. *Public Health*. 169: 919-926.

Dallongeville J (2006). *Le métabolisme des lipoprotéines*. *Cah Nutr Diét*. 41(1): 1-5.

Dunbar RL, Rader DJ (2005). *Demystifying triglycerides: a practical approach for the clinician*. *Environ Health Perspect*. 113: 107-114.

Delattre J, Beaudeau JL, Bonnefont-Rousselot (2005). Radicaux libres et stress oxydant: internationales Paris. P 1 - 405.

Dfraise JO ; Pincemail J (2008). Stress oxydant et antioxydant : mythes et réalités .Rev Med

Dussal B (2010). Différents stades de l'insuffisance rénale chronique :recommandations. Immuno-analyse et biologie spécialisée. 26 : 55-59

P64.

F

Elbakouri H (2006). Développement de nouvelles techniques de détermination des pesticides et contribution à la réduction et leur impact sur les eaux par utilisation des substances [l'environnement, Génie chimique et chimie de l'environnement]. Université Abdelmalek Essaadi faculté des sciences et techniques .P 212.

organophosphorus and pyrethroid in commercial formulation. Environmental Toxicology and Pharmacology. 28: 219–224.

non-Hodgkin lymphoma including histopathological subgroup analysis. Int J Cancer. 123 (7): 1657-1663.

(2007). Organophosphate pesticide exposure and neurodevelopment in young Mexican-American children. Environ Health Perspect. 115: 792-798.

Cardiovasc Dis. 2: 55-57.

Evans P, Halliwell B (2001). Micronutrients: oxidant/antioxidant status. Br J Nutr. 85 (2): 67-

F

Fang YZ, Yang S, Wu G (2002). Free radicals, antioxidants and nutrition. Nutrition. 18: 872–

Fain O (2004). Carences en vitamine C. Elsevier. 25 (12): 872-880.

FAO, OMS (2010). Code international de conduite pour la distribution et l'utilisation des pesticides. Directives pour la publicité des pesticides. P22.

FAO (2005). Utilisation des engrais par culture en Algérie. Service de la gestion des terres et de la nutrition des plantes. Division de la mise en valeur des terres et des eaux. P61.

Favier A (2003) .Le stress oxydant : intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. L'actualité chimique. P 108-115.

Fourcade J (2006). Elévation de la créatininémie. Néphrologie. P1-15.

Franco R, Li S, Rodriguez-Rocha H, Burns M, Panayiotidis MI (2010). Molecular mechanisms of pesticide-induced neurotoxicity: relevance to Parkinson's disease. Chem Biol Interact.188: 289-300.

G

Gagné C (2007). L'utilisation des pesticides en milieu agricole. [Mémoire de fin de cycle en géographie]. Université de Québec à Rimouski. P17.

Garait B (2006). Le stress oxydant induit par voie métabolique (régimes alimentaires) ou par voie gazeuse (hyperoxie) et effet de la GliSODin [Thèse de doctorat en biologie cellulaire] université Joseph Fourier. P 195.

Gatto NM, Rhodes SL, Manthripragada AD, Bronstein J, Cockburn M, Farrer M (2010). A-Synuclein gene may interact with environmental factors in increasing risk of Parkinson's disease. Neuroepidemiology. 35: 191-195.

Gatignol MC, Etienne JC (2007). Rapport sur pesticides et santé. Office Parlementaire d'évaluation des choix Scientifiques et Technologique. P262.

Gérin M, Gosselin P, Cordier S (2003). Environnement et santé publique. Fondements et pratiques. Éditions Tec & Doc, Edisem. P 1023.

Germani D, Forzato G, Ossicini A, Settimi L (2001). P poisonings compensated by the INAIL in 1995-98. Ann Ist Super Sanita. 37 (2): 137-140.

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

Goguet JP (2005). Les pesticides dans l'air en basse Normandie (2003- 2005). L'ADEME, FEOGA, le conseil régional de basse-normandie. P21.

Green JM, Beestma GB (2007). Recently patented and commercialized formulation and adjuvant technology. *Crop Protection*. 26 (3) : 320-327.

Guichardant M, Bacot S, Molière P, Lagarde M (2006). Les marqueurs de la peroxydation lipidique .OCL. 13 (1) : 1-3.

H

Hurst MR, Sheahan DA (2003). The potential for oestrogenic effects of pesticides in headwater streams in the UK. *The Science of the Total Environment*. 301: 87-96.

K

Kale M, Rathore N, John S, Bhathagar D (1999). Lipid peroxidative damage on pyrethroid exposure and alteration in antioxidant status in rat erythrocytes: A possible involvement of reactive oxygen species. *Toxicol Lett*. 105: 197-205.

Kawahar A, Morinaga K, Nakamura M, Shimono S, Fumoto S, Ozawa S (2003). Agricultural compositions. US Patent Application 0,013. P684.

Kirrane EF, Hoppin JA, Kamel F, Umbach DM, Boyes WK, Deroos AJ, Alavanja M, Sandler DP (2005). Retinal degeneration and other eye disorders in wives of farmer pesticide applicators enrolled in the agricultural health study. *American Journal of Epidemiology*. 161 (11): 1020-1029.

Koechlin-Ramonatxo C (2006). Oxygen, oxidative stress and antioxidant supplementation, or an other way for nutrition in respiratory diseases. *Nutrition Clinique et métabolisme*. P 165 - 177.

Koolman J, Rohm KH (1999). *Atlas de Poche de Biochimie*. Flammarion: Paris.

L

Lafiura KM, Bielawski DM, Posecion NC, Ostrea EM , Matherly LH, Taub JW, Ge Y (2007). Association between prenatal pesticide exposures and the generation of leukemia-associated T (8; 21). *Pediatr Blood Cancer*. 49: 624-628.

Lamprecht M, Hofman P, Greilberger JF, Schwabegger G (2009). Increased lipid peroxidation in trained men after 2 weeks of antioxidant supplementation. *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism*. 19: 385-399.

Lanechia S (2008). Risques sanitaires liés aux pesticides chez les agriculteurs, Province de Xayabury, Laos [Mémoire de Mastère en médecine tropicale et santé internationale]. Université Nationale du Laos. P62.

Lawan SM, Guangue K, Thiam DA, Thiam M (2007). Guide pour la communauté pour la protection de la santé et de l'environnement. Pesticide Action Network (PAN) Africa. 55 (2): 8-18.

Laren MD (2007). Advances in sports and exercise science series. Nutrition and Sport. Antioxydants and free radicals by Close GL and Mc Ardle F. Elsevier. 8: 50-56.

Leverton K, Cox V, Battershill J, Coggon D (2007). Hospital admission for accidental P poisoning among adults of working age in England, 1998-2003. Clin Toxicol (Phila). 45(5): 594-597.

Lenoir-Gosselin B, Grosso V (2000). Les statines : prise en charge thérapeutique des hypercholestérolémies. Lyon Pharmaceutique. 51: 110-122.

Lin PH, Nakamura J, Yamaguchi S, Upton PB, La DK, Swenberg JA (2001). Oxidative damage and direct adducts in calf thymus DNA induced by the pentachlorophenol metabolites, tetrachlorohydroquinone and tetrachloro-1, 4-benzoquinone. Carcinogenesis. 22 (4) 627-634.

Lu JL (2007). Acute pesticide poisoning among cut-flower farmers. J Environ Health. 70:38-43.

M

Magder S .Reactive oxygen species: Toxic molecules or spark of life?. Crit care. 10: 208-216.

M.A.T.E (2006). Profil National pour l'Evaluation des capacités de gestion rationnelle des produits chimiques. Ministère de l'Aménagement du territoire et de l'environnement. Algérie. P60.

Menegaux F, Baruchel A, Bertrand Y, Lescoeur B, Leverger G, Nelken B, Sommelet D, Hémon D, Clavel J (2006). Household exposure to pesticides and risk of childhood acute leukaemia. Occup Environ Med. 63 (2): 131-134.

Mecdad AA, Ahmed MH, Elhalwagy MEA, Afify MMM (2011). A study on oxidative stress biomarkers and immunomodulatory effects of pesticides in pesticide-sprayers. Egyptian journal of forensic sciences. 1: 93-98.

Menvielle-Bourg FJ (2005). La superoxyde dismutase, puissant antioxydant naturel, désormais disponible par voie orale. Springer-link. 3 : 118-121.

Mercan MD (2010). Le stress oxydatif. Unilabs A.R.L Lausanne. P 3-15.

Merhi M (2008). Etude de l'impact de l'exposition à des mélanges de pesticides à faibles doses caractérisation des effets sur des lignées cellulaire humaine et sur le système

hématopoïétique murin [Thèse de doctorat en pathologie, toxicologie, génétique et nutrition]. Université de Toulouse école doctorale SEVAB. P249.

Montestrucq L, Guye O, Peysson E, Charvat H (2007). Tableau de bord Santé environnement Rhône-Alpes. Observatoire régional de la santé, Rhône-Alpes. P20.

McCauley LA, Anger WK, Keifer M, Langley R, Robson MG, Rohlman D (2006). Studying health outcomes in farm worker populations exposed to pesticides. *Environ Health Perspect.* 114: 953-960.

Mogda K, Mansour AAI, El-Kashoury, Rashed M A, Koretem KM (2009). Oxidative and biochemical alterations induced by profenofos insecticide in rats. *Nature Sci.* 7 (2): 1–15.

Miligi L, Aprea C, Settimi L. Health risk and occupation in agricultural settings in Italy. *Int J Occup Environ Health.* 11 (1): 96-102.

N

NCEP (2002). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation.* 106: 3143-3421.

O

OMS (1990). Public Health Impacts of Pesticides Used in Agriculture. P15.

OMS (2006). The WHO Recommended Classification of P by Hazard and Guidelines to Classification 2004. 2e Ed.

OMS/FAO (2001). Les quantités de pesticides de mauvaise qualité vendus dans les pays en développements sont alarmantes. Communiqué de presse OMS/04, Genève. Disponible sur le site Internet à l'adresse suivante : <http://www.who.int/inf-pr-2001/fr/pr2001-04.html>.

OMS (2004). Dangers des pesticides pour l'homme. Rapport technique. P 1-28.

Ozbey A., Uygun U (2007). Behaviour of some organophosphorus pesticide residues in peppermint tea during the infusion process. *Food Chemistry.* 104 (1): 237-241.

P

Perrig WJ, Perrig P, Stahelin HB (1997). The relation between antioxydants and memory: performance in the old and very old. *J Am Geriatr Soc.* 45: 718-724.

Petrelli G, Figa-Talamanca I, Lauria L, Mantovani A (2003). Spontaneous abortion in spouses of greenhouse workers exposed to pesticides. *Environ Health Perspect.* 8: 77-81.

Pucadyil TJ, Chattopadhyay A. Role of cholesterol in the function and organization of G-protein coupled receptors (2006). *Prog Lipid Res.* 45: 295-333.

Pincemail J (2004). Comment évaluer votre état de stress oxydant?. *J Santé.* P 2-4.

Q

Quinlan GJ, Martin GS, Evans TW (2005). Albumin: biochemical properties and therapeutic potential *Hepatology.* 41: 1211-1219.

R

Raynal H, Merhi M, Cahuzac E, Vinson F, Cravedi JP, Gamet-Payrastre L (2007). Occupational exposure to pesticides and risk of hematopoietic cancers: meta-analysis of case-control studies *Cancer Causes Control.* 18: 1209-1226.

Rai DK, Sharma B (2007). Carbofuran induced oxidative stress in mammalian brain. *Mol Biotechnol.* 37: 66-71.

Raoul C, Barriuso E, Bedos C, Benoit P, Charnay MP, Coquet Y (2005). Les pesticides dans le sol conséquences agronomiques et environnementales. Editions France Agricole. 637 (1): 21-45.

Reyes-Peres E (2009). Chimie multiphasique des pesticides dans l'air : distribution et photoreactivité [Thèse de doctorat en chimie].université de Strasbourg. P123.

Roche M, Rondeau P, Singh NR, Tarnus E, Bourdon E (2008). The antioxidant properties of serum albumin. *FEBS Lett.* 582: 1783-1787.

Rudant J, Menegaux F, Leverger G, Baruchel, Nelken B, Bertrand Y, Patte C, Pacquement H, Vérité C, robert A, Michel G, Margueritte G, Gandemer V, Hémon D, Clavel J (2007). Household exposure to pesticides and risk of childhood hematopoietic malignancies: the ESCALE study (SFCE). *Environ Health Perspect.* 115 (12): 1787-1793.

S

Suzuki D (2007). Exposition au nord: Les intoxications des P au Canada. Ref Type: Report.

SafeWork (2000). Sécurité et santé dans l'agriculture. Programme sur la sécurité et la santé au travail et sur l'environnement-Département de la protection du Travail. P24.

Spiteller G (2006). Peroxyl radicals: Inductors of neurodegenerative and other inflammatory diseases: Their origin and how they transform cholesterol, phospholipids, plasmalogens,

polyunsaturated fatty acids, sugars, and proteins into deleterious products. *Free Radical Biology Medicine*. 41(3): 362-387.

Servais S (2004). Altérations mitochondriales et stress oxydant pulmonaire en réponse à l'ozone : effets de l'âge et d'une supplémentation en oméga 3 [thèse de doctorat]. université Claude Bernard Lyon 1. P163.

T

Tanguy M (2009). Antioxydants : première partie : les antioxydants dans l'alimentation. DOI : 10.1684/Med. P434.

Tsinalis D, Binet I (2006). Appréciation de la fonction rénale: créatininémie, urée et filtration glomérulaire. *Forum med suisse*. 6 : 414-419.

Tellier S (2006). Les pesticides en milieu agricole : état de la situation environnementale et initiatives prometteuse. Direction des politiques en milieu terrestre. Service des pesticides, Ministère du Développement durable, de l'environnement et des parcs. Québec-Canada. P90.

U

UIIP (2008). Les produits phytopharmaceutiques et la santé. Union des industries de la protection des plantes (UIIP). P20.

V

Velasco J, Marmesat S, Marquez-Ruiz G, Dobarganes MC (2004). Formation of short-chain glycerol-bound oxidation products and oxidised monomeric triacylglycerols during deep-frying and occurrence in used frying fats. *Eur J Lipid Sci Technol*. 106. P728.

W

Weinberg J (2009). Un guide pour les ONG sur les pesticides dangereux et la SAICM: un cadre d'action pour la protection de la santé humaine et de l'environnement contre les pesticides dangereux. P 6-9.

Waxman MF (1998). *Agrochemical and pesticide safety handbook*. CRC press LLC. P382.

Annexes

Tableau A1. Teneurs plasmatiques en urée, créatinine, albumine et lipides chez les hommes témoins et les agriculteurs.

Paramètres	Hommes témoins	Hommes agriculteurs
Urée (mmol/L)	5,45 ± 0,40	5,30±0,65
Créatinine (µmol/L)	76 ± 6	47,94±7,40 **
Albumine (g/L)	45 ± 3,25	45,70±5,60
Cholestérol (g/L)	1,58 ± 0,15	2,78 ±0,20 **
Triglycerides (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 < 0,05 ; ** P < 0,01.

Tableau A2. Teneurs en lipides des lipoprotéines plasmatiques chez les hommes témoins et les agriculteurs.

Paramètres	Hommes témoins	Hommes agriculteurs
TG-VLDL (g/L)	0,52 ± 0,05	0,82 ±0,08 **
TG-LDL (g/L)	0,11 ±0,02	0,30 ±0,03 *
TG-HDL (g/L)	0,20 ± 0,03	0,37±0,04 *
C-VLDL (g/L)	0,28 ± 0,02	0,34±0,06
C-LDL (g/L)	0,70 ± 0,10	1,37 ± 0,26 *
C-HDL (g/L)	0,60 ± 0,07	1,07 ±0,21 *

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 A3. Marqueurs du statut antioxydant chez les hommes témoins et les agriculteurs

Paramètres	Hommes témoins	Hommes agriculteurs
Vitamine C ($\mu\text{mol/L}$)	40,52 \pm 2,16	22,62 \pm 8,22 **
GSH érythrocytaire (mmol/L)	4,85 \pm 0,36	1,20 \pm 0,07 **
GSH plasmatique (mmol/L)	0,75 \pm 0,15	0,80 \pm 0,14

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.

Tableau A4. Teneurs plasmatiques et érythrocytaires en malondialdéhyde (MDA) et en protéines carbonylées chez les hommes témoins et les agriculteurs

Paramètres	Hommes témoins	Hommes agriculteurs
MDA plasmatique ($\mu\text{mol/L}$)	1,65 \pm 0,12	1,33 \pm 0,37
MDA érythrocytaire ($\mu\text{mol/L}$)	2,54 \pm 0,25	4,68 \pm 0,35 **
PC plasmatique ($\mu\text{mol/L}$)	4,55 \pm 0,45	6,82 \pm 0,33 **
PC érythrocytaire ($\mu\text{mol/L}$)	3,06 \pm 0,22	7,51 \pm 0,21 **

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.

Résumé

Notre travail vise à mettre en évidence les différentes altérations métaboliques et évaluer le statut redox chez les agriculteurs utilisateurs de pesticides au niveau de la wilaya de Tlemcen (région de Hennaya) afin de soutenir la théorie reliant les perturbations métaboliques et le stress oxydatif à l'exposition aux pesticides. Quelques paramètres biochimiques (urée, créatinine, triglycérides, cholestérol total, VLDL, LDL, HDL, albumine) sont analysés afin de déterminer les perturbations métaboliques liées à l'exposition à ces produits chimiques. Nos résultats montrent que les agriculteurs utilisateurs de pesticides présentent une hypercholestérolémie, une hypertriglycéridémie, ainsi qu'une perturbation de la fonction hépatique. L'exploration des marqueurs du stress oxydatif a révélé une rupture de l'équilibre de la balance oxydants/antioxydants. En effet, ces agriculteurs présentent une augmentation de la peroxydation lipidique marquée par des taux élevés en MDA et une augmentation de l'oxydation protéique marquée par des taux élevés en PC. En revanche le statut antioxydant (vitamine C, GSH) est faible chez ces agriculteurs.

En conclusion, l'exposition aux pesticides chez les agriculteurs est associée à des perturbations métaboliques et à un stress oxydatif évident.

Mots clés : pesticides, perturbations métaboliques, stress oxydatif, antioxydants, agriculteurs.

Abstract

Our work aims to highlight metabolic alterations and to evaluate the redox status among farmer's pesticide users in the wilaya of Tlemcen (Hennaya area) to support the theory linking metabolic disturbances and oxidative stress to exposure to pesticides. Some biochemical parameters (urea, creatinine, triglycerides, total cholesterol, VLDL, LDL, HDL, albumin) are analyzed to determine the metabolic disturbances associated with exposure to these chemicals. Our results shows that farmer's pesticide users have hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, and a disturbance of hepatic function. The exploration of oxidative stress markers revealed a rupture of the oxidant / antioxidant balance. In fact, these farmers's have increased lipid peroxidation marked by elevated levels of MDA and an increase in protein oxidation marked by high levels of protein carbonyl. In contrast antioxidant status (vitamin C, GSH) is low among these farmers.

In conclusion, pesticide exposure among farmers is associated with metabolic disturbances and oxidative stress.

Keywords: pesticides, metabolic disturbances, oxidative stress, antioxidants, farmers.

ملخص

إن عملنا يهدف إلى تسليط الضوء على التغيرات الأيضية المختلفة وتقييم حالة الأكسدة عند الفلاحين الذين يستخدمون المبيدات الفلاحية في ولاية تلمسان (منطقة الحناية) لدعم نظرية تربط بين التغيرات الأيضية و التضام التأكسدي مع التعرض للمبيدات الفلاحية. ويتم تحليل بعض القياسات البيوكيميائية (اليوريا، والكرياتينين، الدهون الثلاثية، الكوليسترول الكلي، ال VLDL، HDL، LDL والاليومين) لتحديد الاضطرابات الأيضية المرتبطة بتعرض لهذه المواد الكيميائية. نتجتنا تظهر ان الفلاحين المستخدمين للمبيدات الفلاحية لديهم ارتفاع الكوليسترول، الدهون الثلاثية، واضطراب في وظيفة الكبد، وكثف التنقيب عن علامات الأكسدة من تمزق التوازن أكسدة / المضادة للأكسدة بحيث، تظهر نتائج هؤلاء المزارعين ازدياد اكسدة الدهون تميزت بمستويات عالية من MDA، وزيادة أكسدة البروتين تميزت بمستويات عالية من بروتينات الكربونيلية (PC). كذلك حالة مضادات الأكسدة (فيتامين C والجوتاثيون GSH) منخفضة عند هؤلاء المزارعين.

في الختام، تعرض الفلاحين للمبيدات الفلاحية يرتبط مع الاضطرابات الأيضية والأكسدة.

كلمات البحث: المبيدات الفلاحية، الاضطرابات الأيضية، الاكسدة، مضادات الاكسدة، الفلاحين.

