

CENTRE UNIVERSITAIRE GHARDAIA
FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE
DEPARTEMENT DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE



Projet de fin d'études
en vue de l'obtention du diplôme de
Licence

Domaine : Sciences de la nature et de la vie
Filière : Biologie
Spécialité : Biochimie

Thème

**Cholinestérase et Toxicité d'un insecticide organophosphoré
chez quelques espèces acridiennes**

Encadreur par :

HAMID OUDJANA Aicha (M.A.A).

Examineur :

BELGHIT Said (M.A.B)

Présenté par :

BEN MESSAOUD Zineb
BICHI Keltoum

Année universitaire 2011/2012

Remerciements

- Avant tout, nous remercions **ALLAH** tout puissant de nous avoir accordée la force, le courage et les moyens de pouvoir accomplir ce modeste travail.

Nous exprimons d'abord nos profonds remerciements et notre vive reconnaissance à **M^{ème}.HAMID-OUDJANA.A** (Maitre_Biochimie,centre Universitaire de Ghardaïa) pour avoir accepté d'encadrer et diriger ce travail avec une grande rigueur scientifique ,et avec sa disponibilité et ses conseils fructueux .et nous avons présent mon remerciement à **M. BELGHIT Said** (pour consentement à examiné ce travial.

Nous tenons à exprimer également nos vifs remerciements à Monsieur le professeur **HALLILAT Mohamed Taher** (Directeur du centre Universitaire de Ghardaïa).

Et **Mr ZERGOUNE.Y.** directeur de département **S.N.V.** et les présidents des classes des institues de **S.N.V.** et **S.T.**

C'est avec beaucoup de plaisir que nous exprimons toute notre gratitude à monsieur **M.KEMASSI.A.** et **HADJ SAID.A.** Pour avoir mis à notre disposition tous les documents nécessaires à ce travail et sans oublier aussi **M^{ème} TELLI.A.** nos seconds remerciements.

Ainsi que **Mr BEN BRAHIM.F.** , **M^{ème} SAYAD. I.** et **M^{elle} BEN BADA. H.** pour leur aide

Sans oublier tous les enseignants de département **S.N.V** et à tous les étudiants première promotion de Biochimie.

En fin, nous remercions toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce modeste travail.

BEN MESSAOUD Zineb et **BICHI Kalthoum**

Dédicace

*À la personne qui m'a porté avec des douleurs, cette personne qui m'a donné le printemps de sa vie, elle était comme la chandelle qui se brûle pour me resplendir le chemin de mon succès et de ma vie, la personne qui a fait l'impossible juste pour que je puisse faire et suivre mes études, cette personne qui m'a submergé avec son amour et son affection, elle qui m'a encouragé infiniment, si elle n'était pas ; je ne suis pas et je n'existe pas dans cette vie, À mon amour **Ma mère.***

*Au symbole de l'indélébilité et mon guide dans cette vie, et le symbole de sacrifice, la personne qui était l'espoir unique dans ma vie, pour arriver à mon bonheur, c'est il qui a fait tout juste pour m'assurer une bonne éducation et pour voir les fruits de mes efforts, **À mon père.***

Que Dieu protège mes parents et prolonge ses vies.

À mes chers frères: Mohamed, Brahim, Aldine, Youcef, Abdelwaheb.

À mes Précieuses soeurs: Mebarqa, Saadia, Zineb et ses fils et filles Soundous, Douaa, Abdelbasset, Roufaïda et Houdaïfa.

À ma Grand-Mère, mes tontons et mes tantes sans oublier ses fils.

À Moussa Rezma et Ibrahim Souid, Lagraa Kassam à la jolie fillette Tasnime et Aycha Tegar.

À Toute personne porte le Nom : Bichi, Dehane, Laouar, Rezma, Ressioui, Souid, Bitour, Hamza, Guerbati, Houtia et Ben hamdoun.

À ma partenaire dans la réalisation de cette recherche Zineb et sa famille. Asma et sa famille.

Et À mes amies chaque une en son nom

À tout les étudiants de la promotion : 2011/2012.

À toutes les personnes que contienne ma mémoire, et que ma thèse ne les contienne pas.

KELTHOM

DEDICACE

Mon DIEU, la nuit ne sera jamais bonne sans te remercier, et le jour ne sera jamais bon sans prières.

*A la personne qui m'a donné son nom que je suis fière de l'avoir, à cette personne qui a la grande solennité, à la personne qui m'a enseigné comment donner sans attendre, que dieu prolonge sa vie pour voir les fruits de ses efforts après attendre très longtemps, tes mots restent toujours comme des étoiles qui éclaire mon parcours dans cette vie aujourd'hui, demain et toujours ... à **Mon père.***

*A mon ange dans cette vie, à ma source d'amour et d'affection, mon sourire de vie et le secret de mon existence, à la personne qui a prié pour mon succès ... à **Ma mère.***

A la chandelle qui a éclairé l'obscurité de ma vie, à la personne qui de son existence je deviens plus fort, et j'aime plus, et sans frontières, à la personne que j'ai connus avec elle le vrai sens de la vie ... ma sœur Sarra et son époux Boubakeur et sa famille sans oublier particulièrement son bébé Adam.

A mes frères et sœurs : Abdelaziz, Imene, Slimane , Kaouther, Hana, Douaa et au deux perles qui sont pleins d'amour et de fidélité ... mes deux grands-mères.

A mes tontons et mes tantes sans oublier ses fils.

A toute personne qui était avec moi dans mon parcours de succès ... mes collègues de travail.

A mes amies que je les considère comme mes sœurs, qui ont un bon cœur plein d'amour et de fidélité ... Asma et son époux et sa famille, Kelthoum et sa famille, et particulièrement Halima et sa famille.

A toutes les personnes que contient ma mémoire, et que ma thèse ne les contienne pas

Zineb

SOMMAIRE

Titres	page
Introduction	
Chapitre I : aperçu sur les cholinestérasés.....	02
I.1.- Cholinestérase.....	03
I.1.1.-Définition	03
I. 1.2.-Fonction de cholinestérase.....	03
I.1.3.- Structure des cholinestérasés.....	04
I. 1.4.-Origine de polymorphisme des cholinestérasés	06
I. 1.5.-Différentes sous-unités des cholinestérasés	07
I.1.5.1.Sous-unités de type « R ».....	07
I.1.5.2.Sous-unités de type « H ».....	08
I.1.5.3.Sous-unités de type « T ».....	08
I.1.6.-Classification des cholinestérasés.....	08
I.1.6.1.-Acétylcholinestérase.....	09
I. 1.6.1.1.-Mécanisme d'action d'acétylcholinestérase	10
I. 1.6.1.2.-Rôle physiologique de l'acétylcholinestérase.....	11
I.1.6.1.3.-Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase.....	12
I.1.6.1.4.-Acétylcholine.....	12
I.1.6.1.4.1.-Historique.....	12
I. 1.6.1.4.2.-Structure.....	13
I. 1.6.1.4.3.-Situation de l'acétylcholine dans l'organisme.....	14
I. 1.6.1.4.4.-Synthèse de l'acétylcholine.....	14
I.1.6.1.4.5.-Libération de l'acétylcholine.....	15
I. 1.6.1.4.6.-Effet post synaptique.....	16
I.1.6.1.4.7. -Récepteurs cholinergique.....	17
I.1.6.1.5.-Acétylcholinestérase et le contrôle de la transmission.....	18

Nerveuse	
I. 1.6.2.-utyrylcholinestérase.....	19
I.1.6.2.1.-Rôle physiologique de butyrylcholinestérase.....	20
Chapitre II :la toxicité insectécide.....	23
II.1. -La toxicité.....	24
II.1.1.-Définition.....	24
II.1.2.-Classification des effets toxiques.....	24
II.1.2.1.-La toxicité aiguë (à court terme).....	25
II.1.2.2.-La toxicité chronique (à long terme).....	25
II.1.3.-Neurotoxicité.....	26
II.1.3.1.-Les produits neurotoxiques.....	26
II.1.3.1.1.-Les pesticides.....	27
II.1.3.1.1.1.-Les insecticides.....	27
II.1.3.1.1.1.1.-Les insecticides.....	27
II.1.3.1.1.1.1.1.-Les organochlorés.....	28
II.1.3.1.1.1.1.2.-Les organophosphorés.....	28
II.1.3.1.1.1.1.3.-Les carbamates.....	28
II.2.-Les insecticides inhibiteurs des cholinésterase.....	29
II.2.1.-Caractéristiques générales.....	29
II.2.2.-Causes des atteintes systémiques et principales sources d'exposition.....	29
II.2.3.-Mécanismes d'action.....	30
II.2.4.-Présentation clinique, diagnostic et évolution.....	32
II.2.4.1.-Investigation clinique (critères diagno-stiques).....	37
II.2.4.2.-Effets neurotoxiques.....	38
II.2.5.-Traitement clinique.....	38
II.3.-Toxicité chez l'insecte.....	39
II.3.1.- Action des diverses toxines sur le système nerveux.....	40

II.3.2.-Le criquet pèlerin.....	40
II.3.2.1.-Position systématique.....	40
II.3.2.2.- Le système nerveux du criquet.....	40
II.3.2.3.-Effet toxique des anticholinésterases chez le criquet pèlerin.	41
Conclusions.....	43
Références et bibliographiques	
Annexes	
Résumé	

Liste des figures :

Figure	Titre	Page
01	Mécanisme proposé de quelques fonctions non-classiques de l' AChE	04
02	A-structure tridimensionnelle de laTcAhE montrant la serine catalytique(ser200) B- la gorge menant au site actif de la TcChE.	05
03	différent épaisseur à partir de l'ADN de l' Acétylcholinestérase)	07
04	schéma des formes moléculaire des sous unités AChES,ACHER et AChET de l' Acétylcholinestérase	08
05	Mécanisme d'hydrolyse de l'acétylcholine par l' AChE	10
06	Structure 3D de l'acétylcholinestérase	11
07	formule développée de l'acétylcholine	13
08	réaction de synthèse d'acétylcholine	15
09	un pore de fusion se forme lorsque la synaptotagmine	16
10	vue tridimensionnelle montrant les récepteurs à l'acétylcholine au niveau des crêtes des sous-synaptiques	17
11	ouverture du canal-récepteur	18
12	Hydrolyse de l'acétylcholine par l' Acétylcholinestérase au niveau de la synapse cholinergique	19
13	le site actif de la Butyrylcholinestérase est au fond d'une gorge de 20Å	20
14	A- Action des produits toxiques les mieux documentés. Plomb, méthylmercure, biphénylpolychlorés, sans doute aussi	27

	l'arsenic et le toluène B-Proportions relatives des toxiques dont l'action sur le développement cérébral est documenté	
15	Représentation schématique des diverses composantes du système nerveux humain et des manifestations cliniques potentielles selon les types de récepteurs cholinergiques qui sont affectés.	36

Liste des photos

photos	Titre	Page
01	<i>Schistocerca gregaria</i>	40

Liste des tableaux

tableaux	Titre	Page
01	Notion de toxicités importantes lors des examens toxicologiques	26
02	présente les manifestations cliniques possibles résultant d'une intoxication systémique aux insecticides OPs ou Carbamates	34

Liste des abréviations :

3D :	Tridimensionnelle
ACh :	AcétylCholine
AChE :	AcétylCholinestérase
AChE H :	AcétylCholinestérase Hydrophobic
AChE R :	AcétylCholinestérase Readthrough
AChE S :	AcétylCholinestérase Soluble
AChE T :	AcétylCholinestérase Tailed
AChE-Er :	AcétylCholinestérase érythrocytaire
AChEs :	AcétylCholinestérase
ADN :	Acide DesoxyriboNucléique
AP :	AlkylPhosphates
ARNm :	Acide RiboNucléique messager
BCh :	ButyrylCholine
BChE :	ButyrylCholinestérase
ChE :	Cholinestérases
CL 50 :	Concentration Létale 50
DDT :	DichloroDiphényl Trichloroéthane
DL 50 :	Déterminer sa dose Létale 50
EC :	Enzyme Comission
GPI :	Glyco Phospholipides Inositols
INSPQ :	Institut national de Santé Publique du Québec
N :	Nicotinique
NTE :	Neuropathy Target Esterase

OC :	OrganoChlorés
OPs :	OrganoPhosphorés
P-ChE :	<i>Pseudoacétylcholinestérase</i>
Phe :	Phénylalanine
RACH :	Récepteur Acétylcholine
SNC :	Système Nerveux Central
Trp :	Tryptophane
Tyr :	Tyrosine

Introduction

Parmi les locustes, *Schistocerca gregaria* est généralement perçu comme le fléau acridien apocalyptique par excellence. Lorsqu'il apparaît, on peut parler de catastrophe écologique mobile. Les pays envahis au cours de la progression des essaims peuvent subir de graves préjudices. Les invasions de cette espèce peuvent couvrir une vaste superficie de plus 29 millions de km², en touchant la collectivité agricole de 57 pays d'Afrique et d'Asie . Quatre facteurs donnent à cet acridien une importance particulière: sa grande mobilité, la fréquence élevée de ses invasions, sa voracité et sa polyphagie en phase grégaire. Les dégâts causés par les grandes invasions du Criquet du désert sont considérables, à tel point qu'une fois que le fléau acridien est déclaré, la lutte doit être une nécessité impérieuse et une préoccupation majeure (OULD EL HADJ; 2001) notent que la lutte chimique tient le devant de la lutte antiacridienne. Elle est la plus pratiquée, la plus efficace et la plus importante en termes de surfaces traitées et de moyens financiers, matériels et humains mis en œuvre. Durant les campagnes de lutte contre le Criquet pèlerin, d'énormes quantités d'insecticides sont déversées (OULD EL HADJ; 2001) Toutefois rapporte qu'il est pratiquement impossible d'arrêter une invasion une fois qu'elle atteint une certaine ampleur. Il a été démontré que les acridiens ont la capacité d'élaborer des mécanismes de résistance à ces produits. Mais dans bien des cas, l'emploi d'insecticides induit l'aggravation de problèmes inattendus, liés à des ravageurs secondaires, par l'élimination des antagonistes naturels (GHENABZIA ; 2009)

ce projet contient deux chapitres, le premier chapitre porte sur le cholinestérase, sa définition, sa fonction et ses types principaux. le deuxième porte sur l'insecticide toxique et ses effets sur les acridiennes , divisé en trois parties ; le premier porte sur la définition de toxine, ses genres et ses effets principaux. Le deuxième comprend l'insecticide toxique (une vue générale). Le dernier expose l'influence de l'insecticide sur les arcadien (Hopper de l'herbe comme exemple). Finalement, une conclusion a été proposée pour résumer ce thème, ce travail sera suivi par une annexe (photos).

Chapitre I:

Aperçu sur les Cholinestérases

I.1.- Cholinestérase:

I.1.1.- Définition :

Les cholinestérases sont des hydrolases de serine qui agissent préférentiellement sur les esters de choline. Le cholinestérase enzyme très active de 75 Kilo dalton, qui est ancrée à la surface de la membrane post synaptique par l'intermédiaire de phospholipides à glyco phospholipides inositoles (GPI). Cette enzyme est localisée essentiellement dans la lame basale de la fente synaptique. Plusieurs formes sont connues (Iso enzyme), et après leurs synthèse dans le neurone, elles sont transportées par les mouvements axonaux jusqu'aux terminaisons du neurone pour être libérées dans la fente synaptique. Cependant, ces cholinestérases non spécifiques sont, également, actives sur l'ACh et un certain nombre d'autres esters de la choline . Les invertébrés possèdent un nombre variable de gènes codant pour les cholinestérases, par exemple, la *drosophile* possède un seul gène et *Caenorhabditis elegans* possède quatre gènes distincts. Les Vertébrés possèdent deux gènes codant pour les cholinestérases : un gène codant pour l'AChE et un gène codant pour la butyrylcholinestérases, sauf dans certaines espèces de poissons (GIRARD ; 2006).

I. 1.2.- Fonction de cholinestérase:

Les fonctions non classiques des cholinestérases peuvent inclure l'hydrolyse catalytique de l'Acétylcholine dans les contextes non synaptiques, comme ce qui est proposé pour les cholinestérases solubles et associés aux cellules dans le flux sanguin.

Dans le système nerveux central, l'acétylcholinestérase apparaît avoir une fonction de neuromodulateur plus qu'une fonction conventionnelle de neuromédiateur, entre les éléments pré- et post synaptiques. Dans ce sens, l'Acétylcholinestérase, et probablement aussi la butyrylcholinestérases, contrôlent un niveau ambiant l'acétylcholinestérase plus que la transmission cholinergique point par point. L'acétylcholinestérase a été désignée comme facilitant l'agrégation de peptide β amyloïde, probablement à travers une interaction avec son site périphérique et pourtant l'Acétylcholinestérase augmente la toxicité du peptide β amyloïde sur les cultures de neurones. L'idée que l'acétylcholinestérase a des multiples activités sans rapport avec des fonctions biologiques n'est pas évidente (Figure 1). (GIRARD ; 2006).

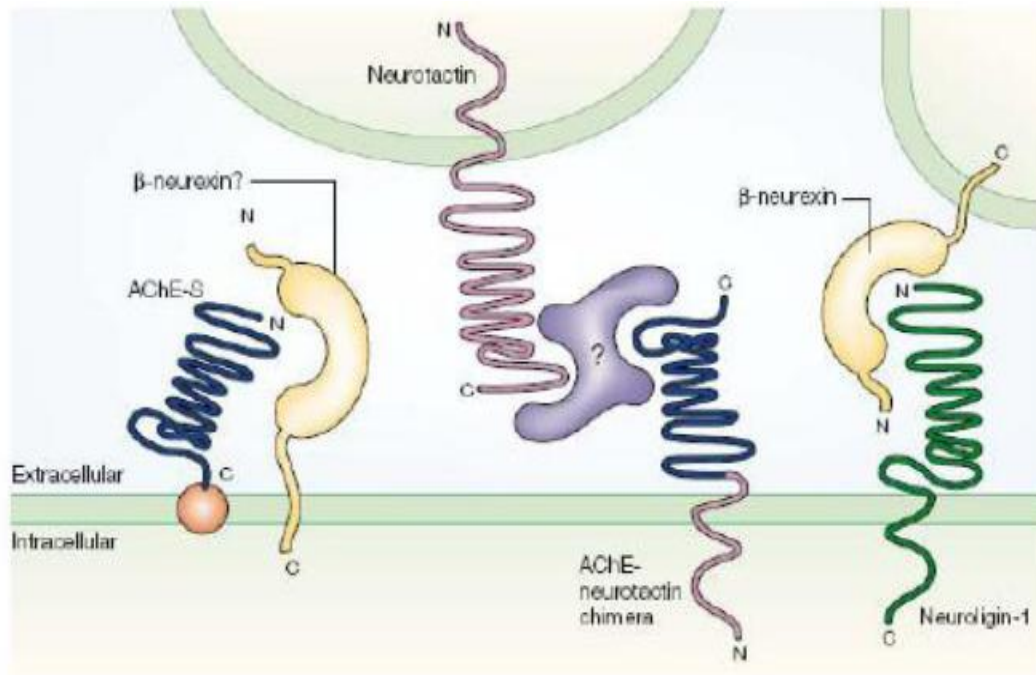


Figure 01: Mécanisme proposé de quelques fonctions non-classiques de l'AChE (GIRARD ; 2006).

Les données cytochimiques attestent de l'expression de l'AChE régulée spatio-temporellement durant le début de l'embryogenèse, durant l'extension des neurites embryonnaires et le développement des muscles et avant la synaptogenèse (GIRARD ; 2006).

I.1.3. Structure des cholinestérases :

Selon (SILMANE et FUTERMAN ; 1987) l'acétylcholinestérase et la butyrylcholinestérase existent sous plusieurs formes moléculaires, différentes par leur coefficient de sédimentation, reflétant des différences :

- dans leur structure quaternaire qui est formées de plusieurs chaînes polypeptidiques appelées sous unités ou protomères et chaque protomère porte un site actif (MOUSSARD ; 2002).
- et dans leur solubilités, qui présent aussi des différences dans le degré et le mode d'attachement dans les structures cellulaires.

Selon MASSOULIE et al., (2005) les sous -unités de la cholinestérase sont composés de deux protéines différentes . La première est commune, correspond au domaine catalytique

d'environ 500 résidus, la deuxième est un petit peptide C-terminal de domaine de 50 résidus. Ces formes peuvent être classées en :

- Forme asymétrique (A) provenant de l'asymétrie provoquée par la queue collagénique
- filamenteuse liée aux sous unités catalytique
- forme globulaire (G) (SILMAN et FUTERMAN 1987 ; BACOU, 1988)

Les formes asymétriques sont des structures hétéromériques, résultent de l'association du collagène avec les sous-unités d'acétylcholinestérase. Ils présentent une structure arborescente, le tronc de l'arbre est une molécule de collagène, et trois branches de disulfures, émergent du tronc. Chacune peut fixer une enzyme à la membrane basale. L'enzyme elle-même se constitue de quatre sous unités protéiques ou protomères, chacune disposant d'un site actif. Chaque arbre enzymatique offre douze A12 ; Huit sites actifs A8 ou quatre sites actifs A4 (MASSOULIE ; 2002 , PATRICK ; 2003). La masse de chaque sous unité catalytique est de 80.000 dalton ; et la queue pèse approximativement 100.000 dalton avec 50 nm de longueur (MASSOULIE et BON ; 1982)

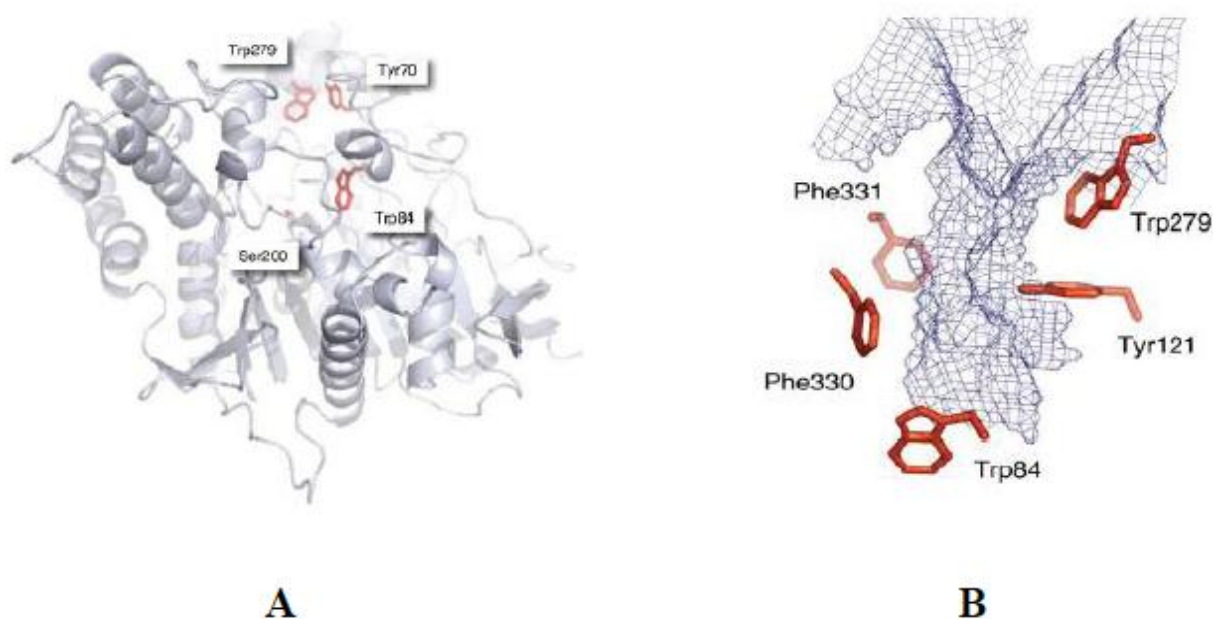


Figure 02 : A- structure tridimensionnelle de la TcAChE montrant la serine catalytique (Ser200)
B- la gorge menant au site actif de la TcChE (GIRARD ; 2006).

La figure 2 montre le principal contributeur à la stabilisation de l'acétylcholinestérase dans le site actif (Trp84), et les deux principaux constituants du site périphérique (Trp279,

Tyr70) (figure 2.A). Les principaux constituants du site actif (Trp84) et du site périphérique (Trp279), ainsi que les trois résidus responsables du rétrécissement à mi-hauteur de la gorge (Tyr121, Phe330 & Phe331) sont montrés. La grille représente l'accessibilité du solvant (rayon de 1.4 Å pour la sonde, la taille d'une molécule d'eau) le long de la gorge (figure 2. B) (GIRARD ; 2006).

I. 1.4. Origine de polymorphisme des cholinestérases :

Les cholinestérases présentent une large diversité moléculaire établie sur la base de propriétés biochimiques, les sous-unités sont organisées en monomère, dimères et tétramères, certains de ces tétramères peuvent être associés à un collagène ou à une protéine transmembranaire. Un second critère biochimique utilisé pour classer ces édifices est leurs propriétés amphiphiles, c'est-à-dire leurs propriétés d'interagir avec des détergents. Il est proposé que l'organisation moléculaire conditionne leur fonction dans les synapses cholinergiques et dans les contextes non synaptiques que nous avons vu précédemment. Cette diversité résulte de mécanismes de régulations aux niveaux génétiques, post-transcriptionnel et post-translationnel. Les différentes sous-unités des cholinestérases sont composées de deux domaines protéiques distincts : un domaine catalytique commun constitué d'environ 500 résidus et un plus petit domaine C-terminal constitué de moins de 50 résidus (MASSOULIE et al. ; 1998). Plusieurs peptides C-terminaux peuvent être produits par l'épissage alternatif au niveau de la région en 3' du gène des cholinestérases, ceci dépend des cholinestérases en question : acétylcholinestérase (AChE) ou butyrylcholinestérase (BChE) et de l'espèce. En effet, les gènes des cholinestérases contiennent trois types d'exons qui codent pour des domaines C-terminaux distincts, appelés H pour « Hydrophobic », T pour « Tailed » et S pour « Soluble ». La sous-unité « S » a été exclusivement trouvée chez certains serpents *Elapidae*. De plus, il existe l'ARNm « R » pour « Readthrough », qui a été trouvé chez les torpilles et les mammifères, pour ce dernier, il n'y a pas d'épissage après le dernier exon qui code pour le domaine catalytique. Cependant, les séquences codantes pour les différentes sous-unités ne peuvent pas être correctement considérées comme des « exons » car elles résultent simplement du choix des sites accepteurs qui suivent le dernier exon qui code pour le domaine catalytique. Le processus d'épissage génère donc des sous-unités catalytiques différentes qui contiennent le même domaine catalytique associé à des peptides C-terminaux différents (H, T, S et R) (MASSOULIE et al ; 1998).

Ces courts peptides C-terminaux ne sont pas indispensables pour l'activité enzymatique. Les peptides « R, H, T et S » déterminent la maturation et le devenir de

l'enzyme. Lorsque différents types de sous-unités existent dans un organisme, ils sont exprimés dans des territoires distincts, de façon spécifique dans les tissus et les cellules. Par exemple, chez les mammifères adultes, la sous-unité AChEH est principalement exprimée dans les cellules sanguines (lymphocytes et erythrocytes), alors que la sous-unité AChET est essentiellement exprimée au niveau des muscles et dans les tissus nerveux centraux et périphériques. Mais l'expression dans les tissus des différentes sous-unités de l'AChE diffère considérablement selon les espèces. Mais nous pouvons conclure que chacune des deux cholinestérases présentes chez les vertébrés, AChE et BChE, existent sous une multiplicité de formes moléculaires, qui possèdent la même activité catalytique mais diffèrent dans leur structure quaternaire, au niveau de leurs interactions et au niveau de leur solubilité (Figure3) (GIRARD ; 2006).

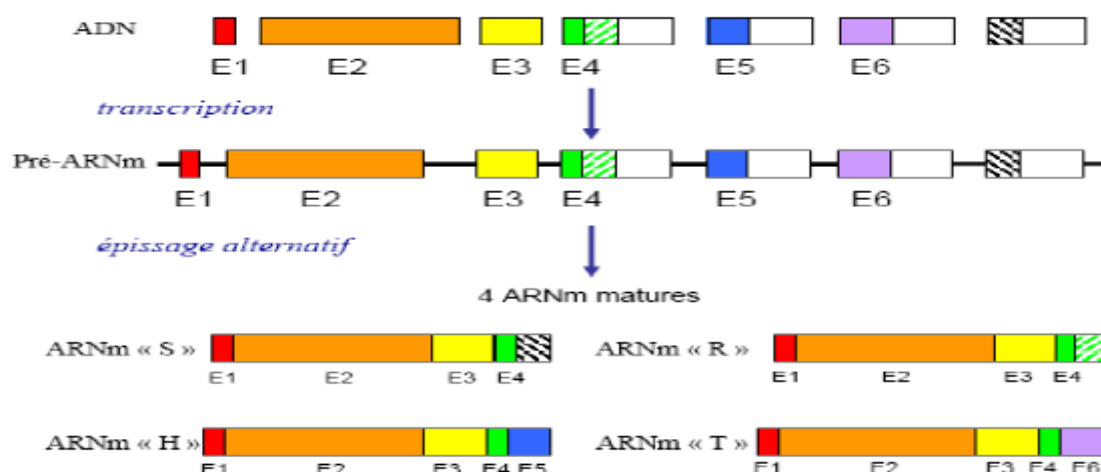


figure 03 : différent épissage à partir de l'ADN de l'Acétylcholinestérase(GIRARD ; 2006).

I. 1.5. Différentes sous-unités des cholinestérases :

Ainsi l'épissage alternatif participe fortement à la diversité moléculaire des cholinestérases en produisant plusieurs ARNm matures. Nous allons examiner les types distincts des sous-unités naturelles obtenues après épissage alternatif des sites accepteurs de la région 3' du pré-ARNm (Figure 4) (GIRARD ; 2006).

I.1.5.1. Sous-unités de type « R »

L'ARNm « R » a été caractérisé chez les torpilles et chez les mammifères. Il code pour les peptides « R » qui diffèrent de façon très marquée même entre les différents mammifères, ces ARNm résultent de l'absence d'épissage dans la région en 3' et sont souvent très minoritaires. Pourtant ils sont présents dans les tissus embryonnaires et leur abondance

augmente suite à un stress aigu ou à une exposition à des agents anticholinestérasiques. Cette augmentation semble atténuer l'hyperexcitation initiale (GIRARD, 2006)

I.1.5.2. Sous-unités de type « H »

Les sous-unités de type « H » sont caractérisées par le fait que leur peptide C terminal hydrophobe contient un signal pour le clivage et l'addition d'un lipide et une ou deux cystéines proche(s) du domaine catalytique qui permettent la dimérisation en formant des ponts disulfures (GIRARD ; 2006).

I.1.5.3. Sous-unités de type « T »

L'ARNm « T » génère des sous-unités catalytiques, AChET, qui produisent une large variété de formes d'oligomères, parmi lesquelles il y a des homo-oligomères (monomères, dimères et tétramères) et des associations soit entre les tétramères et le collagène Q soit entre les tétramères et la protéine membranaire riche en proline. Les sous-unités catalytiques de type « T » existent chez tous les Vertébrés pour l'AChE et représentent le seul genre de sous-unités pour la BChE (GIRARD ; 2006)

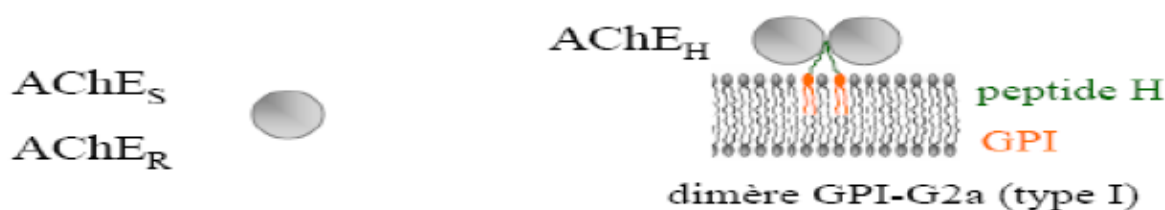


Figure 04 : schéma des formes moléculaires des sous-unités AChES, AChER et AChET de l'Acétylcholinestérase (GIRARD ; 2006).

I.1.6.- Classification des cholinestérases :

Les estérases appartiennent à la famille des hydrolases, ils possèdent une faible spécificité et elles hydrolysent un grand nombre d'esters différents à des vitesses variables. Il a été suggéré qu'elles puissent dériver d'un ancêtre commun qui, au cours de l'évolution, aurait acquis des spécificités différentes avec de petits changements dans le mécanisme réactionnel. Ces estérases sont subdivisées en deux groupes, les carboxylestérases et les cholinestérases. La reconnaissance de ces différents types d'estérases est basée sur la spécificité vis-à-vis de différents substrats et de leur sensibilité à différents inhibiteurs. Le substrat 4-nitrophényl acétate est souvent utilisé pour détecter l'activité estérasique globale par exemple. Il est aussi bien hydrolysé par l'acétylcholinestérase que par des enzymes protéolytiques comme la chymotrypsine. Les cholinestérases hydrolysent plus rapidement les

esters de choline et sont généralement inhibées par excès de substrat. La sensibilité à la concentration de 1.10^{-5} M d'ésérine (famille des carbamates) est aussi une caractéristique des cholinestérases (TOUTANT ; 1989).

Tous ces types d'estérases ont été identifiés chez l'insecte, c'est pourquoi, pour pouvoir identifier correctement l'acétylcholinestérase, plusieurs critères de spécificités aux substrats et d'inhibition doivent être réunis (BADIOU ; 2007).

Les cholinestérases appartiennent à une famille de protéines largement distribuées à travers le corps aussi bien dans le tissu nerveux que non nerveux (IBNLKHAYAT IDRISSE ; 2002).

Différents types de cholinestérase sont traditionnellement distingués sur la base de leurs spécificité au substrat et leur localisation tissulaire (MASSOULIE ; 2002). Il se distingue deux types:

- Acétylcholinestérase

- Butyrylcholinestérase

Ces deux enzymes diffèrent au niveau de leur spécificité au substrat et de leur sensibilité aux inhibiteurs, mais elles possèdent 53 % de séquences homologues

I.1.6.1.- Acétylcholinestérase :

L'Acétylcholinestérase est retrouvée principalement dans le sang et au niveau des synapses neuronales (TOMASSOLIE ; 2010).

L'Acétylcholinestérase (EC : 3.1.1.7) semble avoir plus de fonctions que la Butyrylcholinestérase (GIRARD ; 2006).

Les acétylcholinestérases (AChE) sont des protéines, ces enzymes se retrouvent dans les tissus du système nerveux ainsi que dans le cerveau, les globules rouges et le plasma de plusieurs vertébrés (CAMIRÉ ; 2007), au sein des synapses dites cholinergiques, qui utilisent le neurotransmetteur acétylcholine (ACh). (GIRARD ; 2006). Elles sont impliquées dans le mécanisme de la transmission de l'influx nerveux dans l'organisme (CAMIRÉ ; 2007).

De telles synapses sont retrouvées au niveau des jonctions neuromusculaires, ainsi que dans les zones du cortex en charge des fonctions cognitives (mémoire, orientation, jugement, etc.) (GIRARD ; 2006).

Les acétylcholinestérases (AChE) sont définies par le fait qu'elles hydrolysent l'acétylcholine (ACh) plus rapidement que d'autres esters de choline et qu'elles présentent une petite activité sur la butyrylcholine (BCh) (ou propionylcholine) dans les synapses cholinergiques, ce qui est nécessaire pour le contrôle temporel de la transmission synaptique. Par conséquent, les agents anticholinestérasiques peuvent être hautement toxiques lorsqu'ils

sont employés couramment comme pesticides et aussi comme agents neurotoxiques dans les guerres chimiques. Les séquences codantes pour l'acétylcholinestérases ont été clonées à partir d'espèces de Vertébrés et d'Invertébrés telles que les insectes, nématodes, poissons, reptiles, oiseaux et plusieurs mammifères comme l'être humain (GIRARD ; 2006).

I. 1.6.1.1.- Mécanisme d'action d'acétylcholinestérase:

L'Acétylcholinestérase (acétylcholine acétyl hydrolase - EC 3.1.1.7) est une carboxylestérase de type B, appartenant à la famille des sérines hydrolases. Cette famille comprend, entre autres, la trypsine, la chymotrypsine et l'élastase. Les sérines hydrolases sont considérées comme des enzymes relativement rapides et efficaces, étant donné leur mécanisme catalytique et le «design » approprié de leur site actif ; on y trouvera en effet toujours une poche responsable de la stabilisation de l'intermédiaire tétraédrique (Figure 5 et Figure 6) (BADIOU ; 2007)

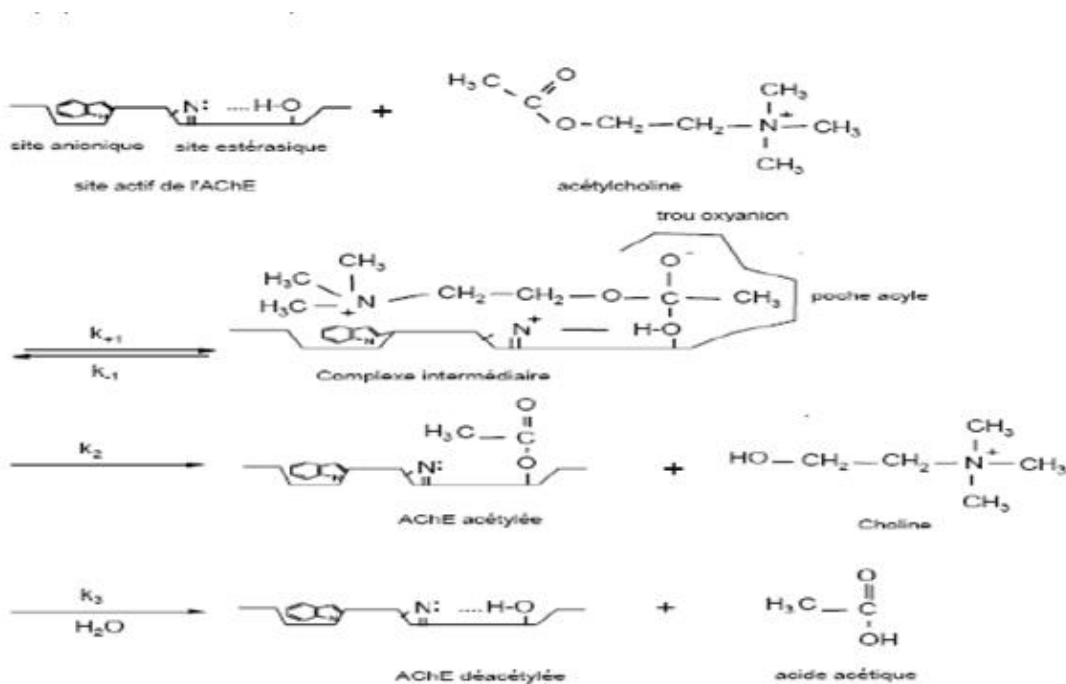


Figure 05: Mécanisme d'hydrolyse de l'acétylcholine par l'AChE(BADIOU ; 2007)

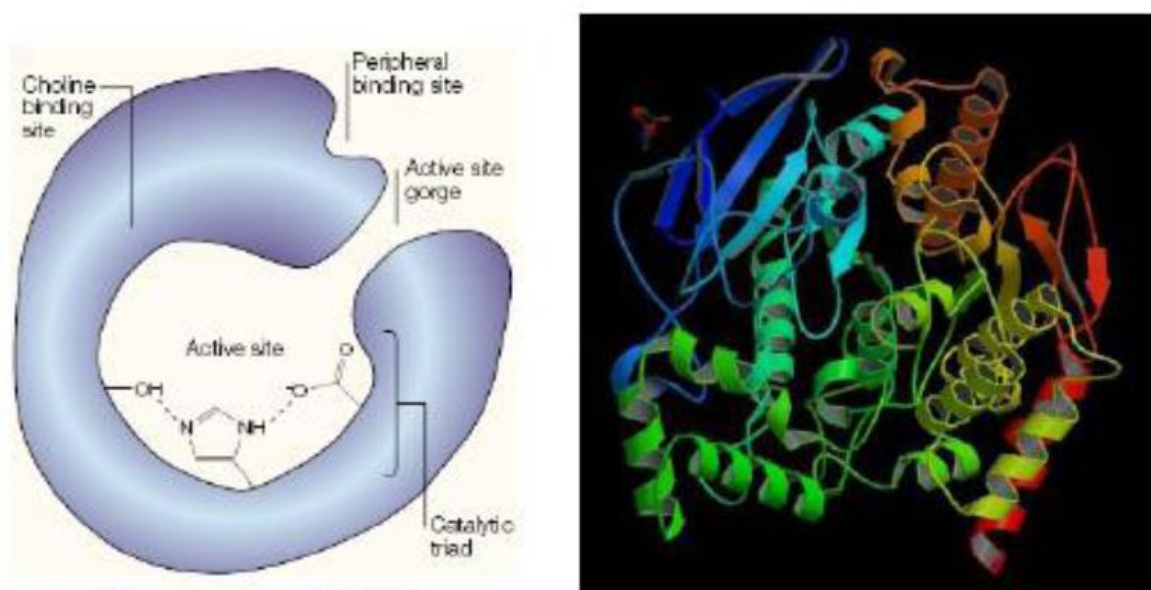


Figure 06 : Structure 3D de l'acétylcholinestérase (BADIOU ; 2007).

I. 1.6.1.2.- Rôle physiologique de l'acétylcholinestérase :

Si au sein du système circulatoire, son rôle physiologique reste encore à élucider). (GIRARD ; 2006).

C'est une enzyme qui dégrade l'acétylcholine dans la fente synaptique (ROBERT et VINCENT ; 1995), ce qui est nécessaire pour le contrôle temporel de la transmission synaptique (MASSOULIE ; 2002).

Le cholinestérase inactive l'acétyl choline non fixée à son récepteur en moins de 2 millisecondes. Ce qui évite toute accumulation du médiateur susceptible de perturber la transmission. Les produits de l'hydrolyse sont recyclés au niveau de la membrane présynaptique (pompe à choline et endocytose) (AMIEUR et BOUAMER ; 2005). L'acétylcholinestérase (AChE) hydrolyse et inactive l'ACh, elle régule ainsi la concentration de neurotransmetteur dans la synapse (SOREQ et SEIDMAN ; 2001).

La fin de l'activation est dépendante de la dissociation de l'ACh avec le récepteur, de sa diffusion et de son hydrolyse sauf dans les maladies où les niveaux d'ACh sont limités ou lors de l'inhibition de l'acétylcholinestérase, conditions qui augmentent la durée de l'activation des récepteurs (GIRARD ; 2006).

La neurotransmission régulée par l'acétylcholine est fondamentale pour un système nerveux fonctionnel. Exposer le mode d'action de l'enzyme avec l'acétylcholine exige au préalable une description sommaire de l'acétylcholine (GHNABZIA ; 2009).

L'AChE hydrolysera à ces divers loci le neurotransmetteur ACh, terminant ainsi la transmission de l'influx nerveux et restaurant, de fait, l'excitabilité de ces synapses. De sa vitesse d'hydrolyse dépendra donc la rapidité de transmission des influx nerveux ; ainsi, l'acétylcholinestérase est parmi les enzymes les plus rapides de la Nature, avec un turn-over de 1000 à 20000 molécules par secondes selon l'espèce considérée (GIRARD ; 2006).

I.1.6.1.3.- Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase:

Les différents inhibiteurs de l'Acétylcholinestérase interagissent soit directement dans son site actif, et dans ce cas, en se liant de façon covalente (inhibition irréversible) ou non-covalente (inhibition réversible) ; soit au niveau de son site périphérique (inhibition réversible). L'inhibition irréversible de l'acétylcholinestérase entraînera, d'une façon générale, la mort de l'individu concerné ; mais son inhibition réversible, si elle est maîtrisée, peut être bénéfique. Parmi les toxines naturelles pouvant inhiber l'acétylcholinestérase se trouvent notamment la fasciculine, un peptide trouvé dans le venin des serpents « mambas », et la d-tubocurarine, qui interagit aussi avec le récepteur nicotinique, un des deux types de récepteurs synaptiques à Acétylcholine (les récepteurs à ACh sont nommés nicotinique et muscarinique, respectivement, en avec la substance qui a, historiquement, permis leur mise en évidence (nicotine et muscarine). Ces deux inhibiteurs se fixent avec une haute affinité au site périphérique de l'enzyme et l'inhibent donc en bloquant physiquement l'accès au site actif. En ce qui concerne la fasciculine, ce mode d'inhibition a été structuralement confirmé. On trouve également, parmi les inhibiteurs naturels de l'AChE, différents alcaloïdes (par exemple la galanthamine, la gallamine, dont certains sont utilisés dans le traitement de la maladie d'Alzheimer (GHNABZIA ; 2009).

I.1.6.1.4.- Acétylcholine :

I.1.6.1.4.1.- Historique :

La découverte des neurotransmetteurs est rendue possible grâce aux travaux de Claude Bernard, médecin français du XIX^e siècle, qui étudia l'action du curare sur les organismes vivants. Il émet l'hypothèse que le poison entrave la communication entre les nerfs et les muscles. Plus tard, l'espagnol Santiago Ramon y Cajal est le premier à envisager un intermédiaire chimique lors de la transmission de l'influx nerveux entre deux neurones. Enfin, l'acétylcholine est le premier de ces messagers à être isolé, par le physiologiste anglais Dale qui constate son action sur le rythme cardiaque. Il sera récompensé pour ses expériences par

le prix Nobel de médecine en 1936. Dale poursuivra ses études sur le sujet, en développant plus tard une théorie sur les récepteurs à acétylcholine des cellules post-synaptiques (BÉRUT et BISSON ; 2007).

I. 1.6.1.4.2. Structure:

L'acétylcholine est une molécule organique de petite taille : sa formule brute est $C_7H_{16}O_2N$. Sa masse molaire est de 146,2 g/mol. Elle présente une fonction ester et une fonction ammonium quaternaire (Figure 07) (BÉRUT et BISSON ; 2007)

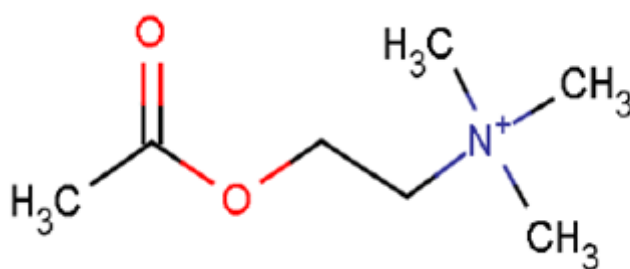


Figure 07 : formule développée de l'acétylcholine (BÉRUT et BISSON ; 2007)

- La structure d'une molécule comme l'acétylcholine peut être déterminée par des méthodes telles que la spectroscopie : l'étude de l'interaction entre la matière et le rayonnement infrarouge, qui a pour effet de faire vibrer les liaisons chimiques, révèle quelles fonctions organiques le composé étudié renferme.
- Géométriquement, l'environnement autour des carbones et de l'azote aux extrémités de la molécule est tétraédrique. La chaîne carbonée/oxygénée les reliant est quant à elle linéaire.
- On constate la présence d'une charge formelle portée par l'atome d'azote : c'est une particularité partagée par tous les neurotransmetteurs. En effet, la reconnaissance des récepteurs post synaptiques passe par des interactions coulombiennes. Sans cette charge, l'acétylcholine libérée pourrait stagner dans la fente synaptique et ne pas jouer son rôle.
- Enfin, on peut noter l'absence de tout descripteur stéréochimique. En effet, la molécule ne contient ni atome asymétrique, ni double liaison carbone/carbone. L'acétylcholine, l'un des composés les plus importants du corps humain, est ainsi une molécule très simple. D'autres neurotransmetteurs, comme la glycine, sont encore plus simples encore. Il en existe également des plus complexes, avec notamment pour certains la présence de cycles aromatiques. C'est le cas de la sérotonine (BÉRUT et BISSON ; 2007).

I. 1.6.1.4.3.- Situation de l'acétylcholine dans l'organisme :

L'acétylcholine existe dans les tissus nerveux sous forme inactive, liée à une protéine, ce qui la protège contre la destruction enzymatique. Dès sa libération, elle subit une hydrolyse par l'acétylcholinestérase. Presque simultanément, la choline acétylase assure la neosynthèse d'acétylcholine stockée sous sa forme inactive liée (GHNABZIA ; 2009).

L'acétylcholine chez les vertébrés est utilisé comme neuromédiateur par les motoneurones, par les neurones préganglionnaires du système nerveux autonomes et par beaucoup de neurones du système nerveux central. Il est le neurotransmetteur de beaucoup de neurones chez les invertébrés, particulièrement dans le système nerveux central des Mollusques et des neurones sensoriels des Arthropodes (HAMID OUDJANA ; 2009).

Les canaux ioniques sont des protéines membranaires des neurones. De forme tubulaire, elles permettent l'entrée sélective d'ions à l'intérieur de la cellule, sous certaines conditions (BÉRUT et BISSON ; 2007).

I. 1.6.1.4.4. Synthèse de l'acétylcholine :

L'acétylcholine semble être le produit d'une simple réaction d'estérification entre l'acide éthanoïque (ou acétique) et la choline, en réalité, on va passer par un autre mécanisme : en effet, l'acide acétique n'existe pas à l'état libre dans le cerveau, pas plus que le chlorure d'éthanol qui aurait pu éventuellement s'y substituer lors de la réaction d'estérification (BERUT et BISSON ; 2007).

Selon TORTORA (2003) comme l'influx nerveux ne peut pas traverser la fente synaptique, une forme indirecte de communication s'y établit, la neurone présynaptique libère un neurotransmetteur qui diffuse dans la fente synaptique et exerce des effets sur les récepteurs situés dans la membrane plasmique du neurone post synaptique (HAMID OUDJANA ; 2009).

Les travaux de NACHMANSON ont mis l'accent sur le rôle capital d'une enzyme de poids moléculaire voisine de 65.000, la choline acétyltransférase, dans l'étape finale de la synthèse de l'acétylcholine (figure 08)

- Dans le cas des canaux à ions calcium, situés à proximité des synapses, l'afflux ionique va entraîner la libération de l'acétylcholine dans la fente synaptique.

Les vésicules synaptiques sont des compartiments situés à l'extrémité de l'axone du neurone pré synaptique. Elles servent à stocker et, le moment venu, à libérer les neurotransmetteurs qu'elles contiennent. Dans le cas de l'acétylcholine, chaque vésicule contient une dizaine de milliers de molécules. L'afflux des ions calcium via les canaux ioniques déclenche un mécanisme d'exocytose des vésicules synaptiques. Cette exocytose consiste en la fusion des vésicules synaptiques avec la membrane plasmique, qui entraîne la libération des molécules d'acétylcholine à l'intérieur de la fente synaptique (BÉRUT et BISSON ; 2007).

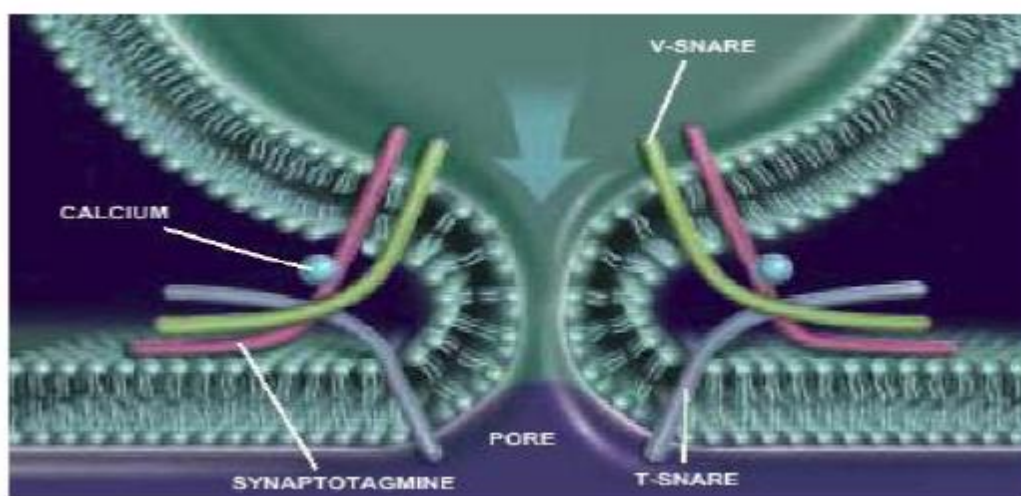


Figure 09 : un pore de fusion se forme lors de la synaptotagmine (GIRARD ; 2006)

I. 1.6.1.4.6. Effet post synaptique :

Dés leur libération des vésicules synaptique, les molécules de neurotransmetteur diffusent à travers l'espace étroite en s'unissant sélectivement à des molécules réceptrice situées dans la membrane de la cellule post synaptique . Une molécule de neurotransmetteur peut fonctionner de deux façons différentes suivant le type de récepteur de la membrane de la cellule cible auquel s'unit :

-Après liaison, le transmetteur peut déclencher l'ouverture de canaux à cation dans la membrane ce qui entraîne une entrée d'ions de sodium et, dès lors, la diminution du potentiel de membrane. la dépolarisation de la membrane postsynaptique excite la cellule et augmenter la probabilité qu'elle réponde en produisant elle-même un potentiel d'action.

-Après liaison, le transmetteur peut déclencher l'ouverture de canaux K^+ , entraînant une sortie d'ions de potassium, ou l'ouverture de canaux Cl^- et une entrée de chlorure. le déplacement de ces ions entraîne une négativité plus important vers la face interne de la membrane et donc une augmentation (hyper polarisation) du potentiel de membrane.

L'hyper polarisation de la membrane post synaptique inhibe la cellule et réduit la probabilité d'un potentiel d'action générée par cette cellule (KARP ; 1998)

I.1.6.1.4.7. Récepteurs cholinergiques :

Les modalités de l'interaction acétylcholine-récepteurs ne sont pas les mêmes au niveau des différents sites, des impacts cholinergiques ; des différences existent, d'où la sélectivité des propriétés des agents cholinergiques ou des agents anti cholinergiques au niveau des récepteurs ganglionnaires, post synaptiques ou neuromusculaires. Les travaux de DIXON et HUNT (1907) et de DALE (1921), ont permis d'établir le rôle de l'acétylcholine en tant que neurotransmetteur, mais également la différenciation des deux types de récepteurs cholinergiques :récepteurs muscariniques au niveau des ganglions du système nerveux autonome (sympathique et parasympathique) (GHNABZIA ; 2009).

Ainsi montre que les nouveaux récepteurs à l'acétylcholine sont ajoutés par exocytose et les « vieux » RACH sont éliminés par endocytose, dans la zone péri-synaptique (GIRARD ; 2006). (Figure 10).

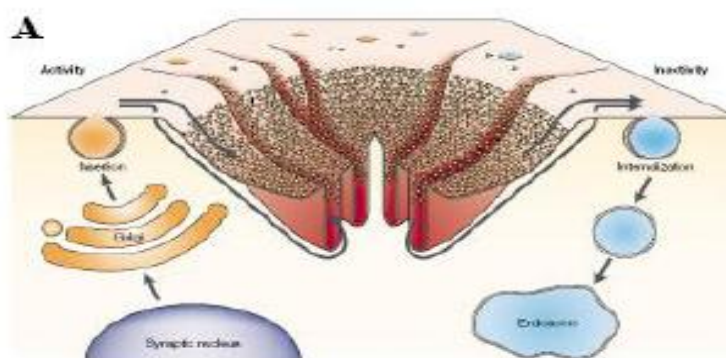


Figure 10 : vue tridimensionnelle montrant les récepteurs à l'acétylcholine au niveau des crêtes des sous-synaptiques (GIRARD ; 2006).

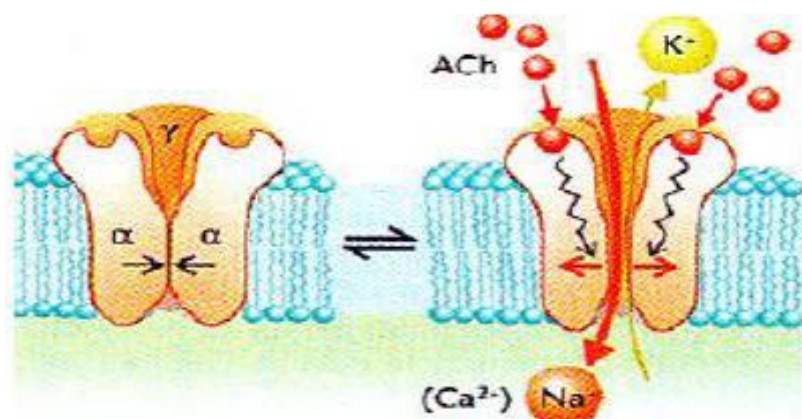


Figure 11 : ouverture du canal-récepteur (GIRARD ; 2006).

Les deux molécules d'Acétylcholine se fixent sur le récepteur nicotinique post synaptique (Figure 11). Le récepteur change de conformation, il s'ouvre et devient perméable aux cations et entraîne une dépolarisation membranaire non propagée (GIRARD ; 2006).

I.1.6.1.5. Acétylcholinestérase et le contrôle de la transmission nerveuse:

La neurotransmission régulée par l'acétylcholine est fondamentale pour un système nerveux fonctionnel (GIRARD ; 2006). Pour assurer une transmission brève et efficace au niveau du système cholinergique, l'organisme a besoin d'un contrôle très précis et efficace assurant l'élimination rapide de l'acétylcholine. Plusieurs processus d'inactivation complémentaires sont employés par la cellule. Des phénomènes de diffusion et/ou de recapture du neuromédiateur sont utilisés mais restent secondaires en raison de la rapidité nécessaire au bon fonctionnement du système. L'action principale est réalisée par une enzyme, l'acétylcholinestérase responsable de l'hydrolyse de l'ACh (MASSOULIE et *al.*, 1993). L'hydrolyse conduit à la formation de choline, pouvant être récupéré par la membrane pré-synaptique par l'intermédiaire du HACU (High Affinity Choline Uptake) et d'acétate (BADIOU ; 2007).

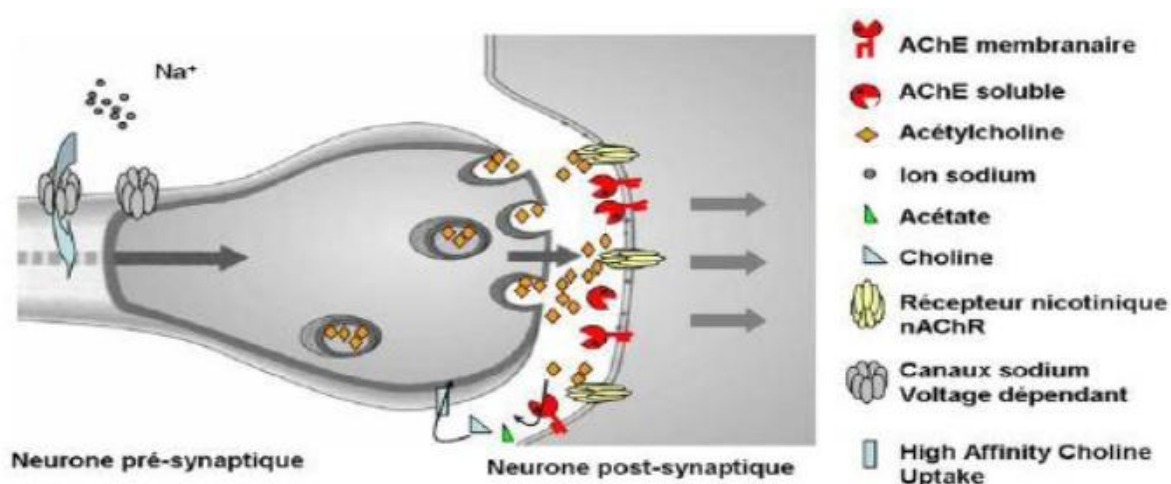


Figure 12 : Hydrolyse de l'acétylcholine par l'Acétylcholinestérase au niveau de la synapse Cholinergique (BADIOU ; 2007).

L'Acétylcholinestérase termine ainsi, la transmission de l'influx nerveux et restaure l'excitabilité des synapses. On comprend que la rapidité de la transmission nerveuse dépend de la rapidité de l'Acétylcholinestérase à hydrolyser l'Acétylcholine. C'est pour cette raison que l'Acétylcholinestérase exprimée au sein des synapses cholinergiques se trouve plus particulièrement localisée sur la membrane post-synaptique à côté des récepteurs de l'Acétylcholine. De plus, l'Acétylcholinestérase se trouve parmi les enzymes les plus rapides de la nature avec une efficacité d'hydrolyse (turnover) de 1000 à 20 000 molécules / secondes selon l'espèce (BADIOU ; 2007).

I. 1.6.2.- Butyrylcholinestérase :

Pseudocholinestérases (EC 3.1.1.8) (IBNLKHAYAT IDRISSE ; 2002). La butyrylcholinestérase est retrouvée principalement au niveau du foie. La BChE est une enzyme hydrolase très voisine de l'Acétylcholinestérase. Elle est présente uniquement chez les vertébrés ou son rôle physiologique reste actuellement inconnu (TOMASSOLIE ; 2010).

On les trouve dans de nouveaux tissus, elles sont libérées dans le plasma. Leurs substrats englobent un spectre beaucoup plus étendu: acétylcholine plus beaucoup d'autres substrats dont le butyrylthiocholine qui leur est spécifique (AMIEUR et BOUAMER ; 2005)

I.1.6.2.1.- Rôle physiologique de butyrylcholinestérase:

Les butyrylcholinestérases (BChE), sont plus actives sur la BCh que sur l'ACh (GIRARD ; 2006).

la butyrylcholinestérase hydrolyse aussi l'acétylcholine quoique dans une proportion bien plus faible. Le rôle de la BChE chez les Vertébrés supérieurs est moins clair. Il y a de nombreux variants alléliques de la BChE humaine qui réduisent ou éliminent complètement l'activité enzymatique montrant que, l'être humain peut se passer de cette enzyme. Les personnes portant ces variants de la BChE ne présentent pas de pathologies, mais sont extrêmement sensibles aux curares dépolarisants (succinylcholine) utilisés pendant certaines anesthésies. En effet, la BChE est la principale enzyme qui termine l'action de la succinylcholine. Si ce composé n'est pas hydrolysé par la butyrylcholinestérase, un blocage de la transmission synaptique se produit, et en particulier au niveau des muscles respiratoires et les patients peuvent être en apnée prolongée (LOCKRIDGE et MASSON ; 2000).

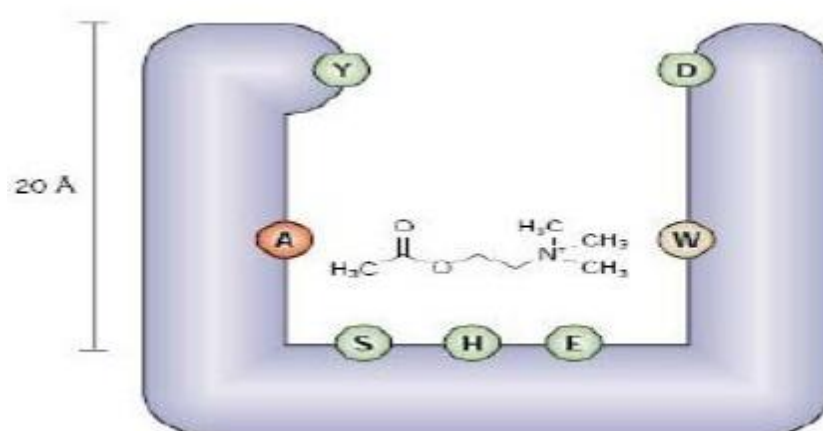


Figure 13 : le site actif de la Butyrylcholinestérase est au fond d'une gorge de 20Å (DARVESH et al. ; 2003)

En outre, la Butyrylcholinestérase possède une large gamme de substrats tels que des alcaloïdes issus de plantes comme la cocaïne et il semblerait que la BChE (forme soluble dans le plasma des mammifères) empêche la diffusion de l'ACh dans le sang et/ou l'ingestion orale de composés toxiques (NEVILLE et al. ; 1990) .

Ainsi comme l'AChE, la BChE a un résidu de sérine (Figure 13) qui est essentiel pour son activité catalytique et appartient à la famille des protéines pli- α/β . Fonctionnellement, la BChE est connue pour catalyser l'hydrolyse de l'ACh (MESULAM et al. ; 2002), bien que moins efficacement que l'AChE. Elle est, également, connue pour catalyser l'hydrolyse d'autres esters tels que la cocaïne, l'acide acétylsalicylique et l'héroïne (LOCKRIDGE et al. ; 1980).

Le fait que les personnes avec les variants silencieuses de la BChE sont apparemment normales a suggéré que cette enzyme ne pourrait pas avoir un rôle essentiel

dans la fonction normale du cerveau. Cependant, le terme « silencieux » décrit simplement l'incapacité de cette variante à catalyser l'hydrolyse des esters de la choline. La distribution différentielle et largement répandue de la BChE neuronale, par rapport à celle de l'AChE, suggère un rôle de la BChE dans le système nerveux humain. La BChE pourrait avoir plusieurs rôles possibles dans diverses fonctions neurales et non neurales (SOREQ et ZAKUT ; 1993). Plusieurs indices indiquent que la BChE pourrait être un co-régulateur de l'activité du neurotransmetteur : l'ACh (MESULAM et al. ; 2002). Le rôle de régulation exercé par la BChE sur l'hydrolyse de l'ACh est confirmé avec la démonstration que l'inhibition de la BChE mène à une augmentation dépendante de la dose des niveaux d'ACh dans le cerveau (GIACOBINI ; 2000). En absence d'AChE, il semble que la BChE peut compenser une partie des fonctions de l'AChE, en particulier en ce qui concerne le système cholinergique. Par exemple, les souris AChE sont viables grâce à un soin postnatal spécial. Ces souris ont, également, un taux normal de BChE et sont particulièrement sensibles aux inhibiteurs de BChE. Il a été démontré que la BChE était étroitement associée à d'autres protéines telles que l'albumine, la transferrine et des peptidases. Il a été suggéré qu'une association entre la BChE et des protéases telles que la trypsine pourrait avoir une signification fonctionnelle en termes d'activité protéolytique. Par exemple, la BChE augmente, de manière significative, l'activité protéolytique de la trypsine. Ainsi, la BChE pourrait avoir des fonctions qui dépendent de son interaction avec d'autres protéines, en plus de la co-régulation cholinergique (GIRARD, 2006). Il a été suggéré que l'AChE et la BChE participent à la régulation de la prolifération cellulaire et à la croissance des neurites durant le développement du système nerveux. Dans l'embryon de poussin, la BChE apparaît juste avant la dernière mitose et son expression est suivie de celle de l'AChE, ceci suggère que la BChE pourrait participer à l'expression de l'AChE. De plus, la BChE a été observée dans les axones, dans les terminaisons nerveuses, dans les cônes de croissance et dans les cellules entourant les axones, ce qui indique un rôle possible de la BChE dans la croissance des neurites. La BChE est transitoirement exprimée dans une large population de neurones durant une courte période au cours du développement postnatal du cerveau de plusieurs espèces, incluant les oiseaux, les rongeurs, les singes et les humains. Une telle expression transitoire dans une large population de neurones et de cellules neurales peut être interprété comme le fait que la BChE a un rôle dans le développement du système nerveux à travers son activité enzymatique ou à travers sa capacité à réguler d'autres protéines. Il semble que l'AChE pourrait participer au développement neural en augmentant la transmission cholinergique. Il reste à savoir si la BChE exerce, également, un rôle dans le développement en activant les récepteurs

cholinergiques. La BChE pourrait, donc, avoir des fonctions dans le système nerveux normal et pourrait participer aux processus pathologiques dans les maladies neurodégénératives. Mais les mécanismes par lesquels elle participe dans les maladies neurodégénératives doivent être confirmés. L'hydrolyse de l'ACh peut aussi être catalysée par une enzyme moins spécifique, la butyrylcholinestérase (BChE) Cette enzyme peut remplacer l'AChE en hydrolysant l'ACh et elle peut, également, jouer le rôle d'un leurre vis-à-vis des molécules anticholinestérasiques naturelles en réagissant avec ces toxines avant qu'elles atteignent l'AChE (GIRARD ; 2006).

Chapitre II

Toxicité des insecticides

II.1. La toxicité :

II.1.1.- Définition :

La toxicité englobe l'ensemble des effets néfastes d'un toxique sur un organisme vivant. Autrement dit, il s'agit de la capacité inhérente à une substance chimique de produire des effets nocifs chez un organisme vivant et qui en font une substance dangereuse (LAPOINTE ; 2004).

Une substance dite toxique, après pénétration dans l'organisme par quelque voie que ce soit, à une dose plus ou moins élevée, en une ou plusieurs fois très rapprochées, ou par petites doses longtemps répétées, elle provoque de façon passagère ou durable, des troubles d'une ou de plusieurs fonctions des troubles pouvant aller jusqu'à leur suppression complète (BRILLAUD ; 2001).

L'effet d'un toxique dépend toujours de l'espèce et de la dose. Selon leur origine, on distingue les toxiques synthétiques et les toxiques naturels (toxines) provenant des microorganismes, des plantes ou des animaux (REICHL ; 2002).

Les toxiques ne présentent pas tous le même degré de toxicité (LAPOINTE ; 2004).

Le potentiel d'une substance à conduire à une intoxication est défini par la somme de toutes les propriétés qui sont essentielles pour une intoxication. On l'appelle «dangerosité» ou «toxicité» (REICHL ; 2002).

II.1.2.- Classification des effets toxiques :

Les effets toxiques peuvent être classés de différentes façons, selon, par exemple:

- la durée : aiguë, chronique.
- le type d'action : locale, systémique.
- le mécanisme d'action : stimulant, inhibiteur.
- la voie de pénétration : respiratoire, cutanée, digestive.
- le tissu ou l'organe affecté : sang (hématotoxique), foie (hépatotoxique), rein (néphrotoxique), le système nerveux (neurotoxique).
- La nature de l'effet : irritant, sensibilisant, asphyxiant, cancérigène.
- L'utilisation : pesticides, savons, solvants.
- La famille chimique : hydrocarbures aromatiques, alcools.

La classification des toxiques est donc abordée de plusieurs points de vue. Elle dépend souvent du domaine d'application, de l'objectif poursuivi par un organisme ou même du champ d'activité d'un individu (LAPOINTE ; 2004).

II.1.2.1.- La toxicité aiguë (à court terme) :

La toxicité aiguë d'une substance englobe tous les phénomènes spécifiques, qui se manifestent peu après qu'un toxique ait été administré, et normalement après une seule dose (REICHL ; 2002). Une façon pratique de caractériser la toxicité d'une substance consiste à déterminer sa dose létale 50(DL50). Cette dose permet d'identifier les symptômes de l'intoxication et de comparer les substances entre elles quant à leur potentiel toxique. Elle sert souvent de point de départ des études de toxicité, car elle fournit un minimum de connaissances. La DL50 correspond à la dose d'une substance pouvant causer la mort de 50 % d'une population animale dans des conditions d'expérimentation précises. On administre généralement le produit à des rats ou à des souris répartis en plusieurs groupes, et ce, à des doses croissantes suffisantes pour obtenir un pourcentage de mortalité s'échelonnant entre 0 % et 100 %. Lorsqu'il s'agit d'un toxique qui est inhalé, on parle de concentration létale 50 (CL50) pour exprimer la concentration du toxique dans l'air inspiré qui cause la mort de 50 % des animaux (LAPOINTE ; 2004).

II.1.2.2.-La toxicité chronique (à long terme):

Le terme de toxicité chronique est moins normalisé et implique habituellement que des doses multiples, non létales, soient administrées. La dangerosité d'une substance ne dépend pas seulement de la dose et du temps d'action, mais aussi de la manière dont elle est appliquée et des espèces exposées. Certains effets néfastes peuvent prendre plusieurs semaines ou de nombreuses années avant d'être diagnostiqués et éventuellement se révéler irréversibles (ex. : la neurotoxicité de l'hexane). L'évaluation de la toxicité aiguë ne permet pas de prédire ce type de toxicité d'une substance. Des études destinées à évaluer la toxicité chronique doivent donc être effectuées. Celles-ci durent plusieurs mois ou années et supposent l'administration de plus d'une dose à des intervalles variant selon la méthode employée. Le terme chronique caractérise bien l'objet de ce type d'évaluation (LAPOINTE ; 2004).

Tableau1: Notion de toxicités importantes lors des examens toxicologiques
(REICHL ; 2002).

Type de toxicité	Dose	Durée	Exemple	état final
Toxicité aiguë	Une fois	24h-14j	Test DL50 Test Draize	Mort Etats d'irritation
Toxicité chronique	Plusieurs fois	>10%ES*	Test concernant le pouvoir cancérogène	Néoplasies

II.1.3.- Neurotoxicité:

Les agents neurotoxiques peuvent agir sur différentes cibles présentes dans le système nerveux et cela par différents mécanismes. Comme il est impossible de construire un seul ensemble d'essais permettant de faire une évaluation approfondie du potentiel neurotoxique de toutes les substances, il peut être nécessaire de mettre en oeuvre d'autres essais in vivo ou in vitro qui sont adaptés au type spécifique de neurotoxicité observé ou escompté (OECD ; 1997).

Selon (ROBERT ; 2000) un neurotoxique est une substance capable de perturber la fonction normale du tissu nerveux, en causant une détérioration cellulaire irréversible ou en provoquant la mort des cellules. Selon ses caractéristiques propres, un neurotoxique donné attaquera des sites particuliers ou des éléments cellulaires spécifiques du système nerveux.

II.1.3.1.- Les produits neurotoxiques:

Ces composés, qui sont non polaires, ont une plus grande liposolubilité et, partant, un plus large accès au tissu nerveux que les substances chimiques très polaires et moins liposolubles. Le type et la taille des cellules, ainsi que les divers systèmes neurotransmetteurs affectés dans différentes régions du cerveau, les mécanismes protecteurs détoxifiants innés, de même que l'intégrité des membranes cellulaires et des organites intracellulaires, ont tous une influence sur les réactions aux substances neurotoxiques (ROBERT ; 2000).

Les études chez l'animal confortent l'idée qu'une large gamme de molécules qui ne sont pas nocives chez l'adulte peut entraîner des troubles neuro développementaux. Ceux-ci

n'apparaissent que lorsque l'animal atteint sa maturité. Les examens toxicologiques de routine s'avèrent donc souvent inadéquats, et chez l'homme, ils doivent être complétés par des données cliniques et épidémiologiques. L'identification reste de ce fait incomplète.

Parmi les 202 éléments recensés, les agents les mieux caractérisés sont les métaux, les solvants organiques et les pesticides, en particulier les composés organophosphorés, ainsi que de nouveaux produits, tels que les ignifugeants bromés (LABIE ; 2007).

Dans l'estimation et l'évaluation des propriétés toxiques d'un produit chimique il est important de prendre en considération la possibilité d'effets neurotoxiques (GAD ; 1982).

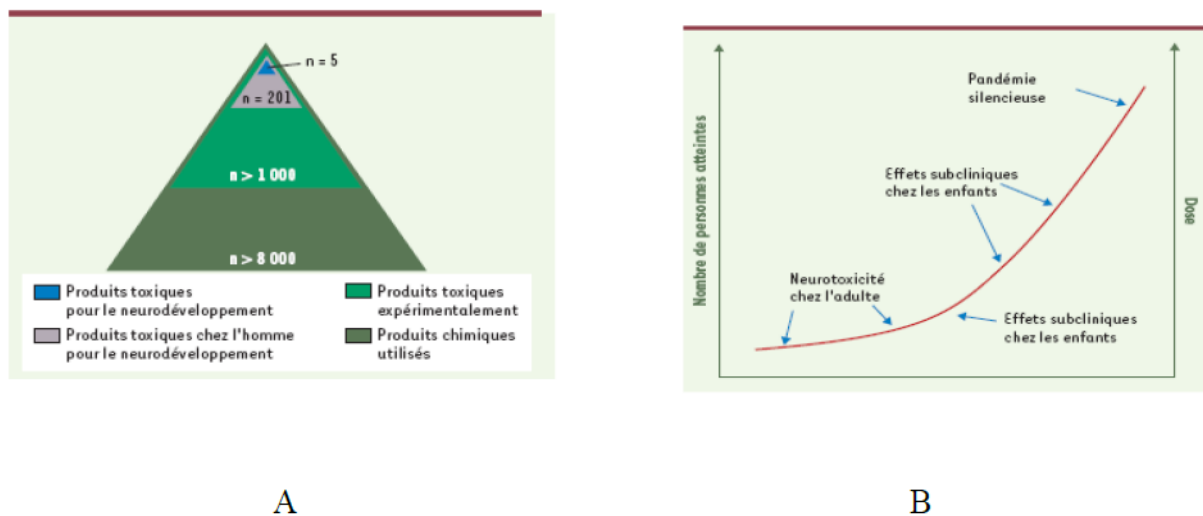


Figure 14: A- Action des produits toxiques les mieux documentés. Plomb, méthylmercure, biphénylpolychlorés, sans doute aussi l'arsenic et le toluène

B- Proportions relatives des toxiques dont l'action sur le développement cérébral est documenté (LABIE ; 2007).

II.1.3.1.1.- Les pesticides:

On connaît plus de 600: insecticides, fongicides ou raticides. Un de leurs mécanismes d'action serait une inhibition du cholinestérase par les organophosphorées (LABIE ; 2007).

Deux conférences plénières ont fait le point sur les effets endocriniens des pesticides (REICHL ; 2004) En fonction des organismes qu'on veut combattre, on distingue:

II.1.3.1.1.1.- Les insecticides:

Les insecticides sont parmi les molécules de synthèse les plus utilisées par les hommes. Leur homologation dépend de l'efficacité et du maintien de ces molécules dans les milieux naturels mais aussi de leur avenir sur le marché mondial des pesticides (DARRIET ; 1998).

La lutte contre des organisme nuisibles aux cultures a certainement été de tout temps une préoccupation de l'agriculture (CALVAT et al ; 2005).

Insecticides conventionnels (organochlorés, organophosphorés, carbamates, pyréthriinoïdes): rapides, fiables mais nécessitant généralement une application en couverture totale. Certains sont dangereux pour les opérateurs et l'environnement.

II.1.3.1.1.1.- Les organochlorés:

Les premiers insecticides apparus dans les années 40 les organochlorés (le plus connu d'entre eux étant le DDT). Du fait de leur persistance dans l'environnement où ils ont causé des dégâts très importants, ces très importants, ces produit ont été bannis d'utilisation dans quasi-totalité des pays industrialisés. Ils ont encore largement présents dans beaucoup de pays d'Afrique où l'on assiste souvent à un dumping de ces produits par des sociétés peu scrupuleuses (ABOU THIAM ; 1991).

Des composés organiques cycliques chlorés ont un effet toxique par contact avec les insectes .Il pénètrent à l'intérieur des arthropodes à travers leur enveloppe externe de chitine et paralysent leur système nerveux (REICHL ; 2002).

II.1.3.1.1.1.2.- Les organophosphorés:

Sont des esters, de l'ami dur ou des dérivés soufrés des acides phosphoriques, phosphoniques, thiophosphoriques ou thiophosphoniques. Ils sont utilisés dans protection des plantes comme insecticides de contacts et systémique (se révélant toxique pour tout les parties de la plante, après avoir été absorbés à travers les racines), pour combattre la malaria, comme fongicides, contre les écot- et les endoparasites en médecine vétérinaire et comme myotique en médecines humaines (traitement du glaucome). Contrairement aux hydrocarbures chlorés, les organophosphates sont des biodégradables et ne sont stockés ni à l'extérieur ni a l'intérieur des organismes (REICHL ; 2002).

II.1.3.1.1.1.3.- Les carbamates:

Les esters de l'acide carbamique sont utilisés en agriculture comme insecticides ,fongicides, herbicides et nématocides ,dans la lutte contre malaria et contre parasites à l'intérieur des bâtiments ,de mêmes que les organophosphorés et l'acétylcholines (REICHL, 2002). Ils forment une liaison électrovalente et non covalente avec les cholinestérasés sur les sites esterasique et anionique. Cette liaison est cependant moins stable que celle des organophosphorés (KUMAR ; 1991, TESTUD ; 1997).

II.2.- Les insecticides inhibiteurs des cholinésterases:

II.2.1.- Caractéristiques générales :

Les insecticides OPs et les insecticides carbamates sont des inhibiteurs de cholinestérasas (ChE) » Ils ont peu à peu remplacé les pesticides organochlorés (OC) puisqu'ils possèdent des propriétés insecticides importantes, persistent peu dans l'environnement et n'ont pas tendance à être bioaccumulés dans la chaîne alimentaire. Au Québec, les OPs sont principalement utilisés comme insecticides. Ce sont normalement des esters, des amides ou des dérivés thiols des acides phosphoriques, phosphonique, phosphorothioïque ou phosphonothioïque qui possèdent une structure chimique générale assez similaire (TEMPLE et SMITH ; 1996).

Plus d'une centaine d'OPs sont connus et, leur degré de toxicité³ varie de modérément à hautement toxique selon la matière active qui les compose Les insecticides carbamates sont dérivés du N-méthylcarbamate et partagent parfois la grande liposolubilité des OPs. Ces insecticides ne doivent cependant pas être confondus avec les fongicides et les herbicides carbamates qui ne sont pas des inhibiteurs de ChE (IPCS ; 1986, LAUWERYS ; 1982).

II.2.2.- Causes des atteintes systémiques et principales sources d'exposition :

Les insecticides OPs constituent une grande classe de substances chimiques organiques avec plus de 50 000 congénères. Aujourd'hui, il y a plus d'une centaine de OPs vendus sur le marché sous forme de milliers de produits différents dans le monde. Quoiqu'on leur connaisse de multiples usages :

insecticides, rodenticides, nématocides, herbicides, gaz de guerre, traitement de la myasthénie gravis et du glaucome chez l'humain, additifs dans certains produits de plastique et de pétrole, aujourd'hui, ces produits sont principalement utilisés comme insecticides sur les plantes, et contre les poux, les mites et la malaria chez les animaux et l'humain. Au Québec, dans les années 1970 à 2000, les OPs dominaient nettement le marché des insecticides, avec 70,5 % des ventes en milieu agricole (GREGOIRE ; 1997).

Aujourd'hui, ils sont de plus en plus remplacés par des insecticides des familles des carbamates et des pyréthriinoïdes et d'autres nouvelles molécules de plus faible toxicité. Les OPs sont principalement utilisés en agriculture, en horticulture, en extermination, en entretien paysager ainsi qu'en milieu industriel. Ils peuvent ainsi affecter plusieurs groupes de

travailleurs. Pour ce qui est de leur utilisation en entretien paysager et en milieu domestique, elle est très restreinte depuis le printemps 2006 en raison de l'application du Code de gestion des pesticides du Québec. Comme les OPs, les carbamates sont surtout utilisés en agriculture, horticulture et en extermination. L'utilisation de ces produits en entretien paysager et en milieu domestique devrait aussi être très limitée en raison de l'application du Code de gestion des pesticides. Les insecticides OPs et carbamates peuvent être absorbés par voies cutanée, respiratoire et orale. Le degré d'exposition dépend de plusieurs facteurs : le type de formulation, les techniques de préparation et d'application, ou encore le milieu d'utilisation. Bien que trop souvent insoupçonnée, l'exposition cutanée constitue la principale voie d'exposition à ces substances toxiques et est responsable de la plupart des intoxications accidentelles en milieu de travail (TEMPLE et SMITH, 1996 ; APREA et *al.*, 1994 ; LANDER et *al.*, 1992). La voie orale est très importante dans les cas d'exposition intentionnelle et parfois accidentelle chez les enfants. Des données récentes indiquent qu'on peut retrouver des métabolites des insecticides OPs dans l'urine de la plupart des enfants québécois et l'hypothèse voulant que l'alimentation soit à l'origine de cette exposition en bruit de fond a été soulevée (VALCKE et *al.*, 2004).

II.2.3.- Mécanismes d'action :

Les OPs sont des substances neurotoxiques qui agissent sur le système nerveux des insectes ciblés. Malheureusement, leur action n'est pas spécifique aux insectes et ces produits peuvent causer des effets similaires chez de plus hautes formes de vie, l'humain n'y échappant pas (ECOBICHON ; 1995). Leurs effets toxiques sont principalement dus à leur capacité d'inhiber l'acétylcholinestérase (AChEs) des tissus du système nerveux. Ces enzymes sont responsables de la désactivation, par hydrolyse, du neurotransmetteur acétylcholine (ACh) (ECOBICHON ; 1995) et empêchent son accumulation aux jonctions synaptiques tout en les rendant disponibles pour de nouvelles stimulations des récepteurs cholinergiques qui viennent d'être activés.

Les radicaux phosphates des OPs se lient aux sites actifs des AChEs et les inhibent. Une forte proportion de ces liaisons deviennent irréversibles dans les 24 heures à 48 heures : 5 % à 15 %, selon les molécules. La transmission synaptique de toutes les fibres nerveuses qui libèrent de l'ACh est affectée par la présence d'OPs. Ce type de synapses se retrouve aux jonctions neuromusculaires de la structure musculosquelettique ainsi qu'aux jonctions de certaines fibres du système nerveux central (SNC) et des systèmes autonomiques

sympathique et parasympathique. L'inhibition des AChEs entraînera une accumulation de d'ACh dans les fentes synaptiques de ces jonctions, lieux de contact avec des récepteurs avec lesquels ils peuvent se lier. Tous ces récepteurs cholinergiques seront stimulés par l'ACh de façon inversement proportionnelle au degré d'inhibition des AChEs : plus l'inhibition est importante, plus la stimulation sera élevée. Il existe deux types d'AChEs, la vraie acétylcholinestérase localisée aux jonctions synaptiques des fibres du système nerveux et dans les érythrocytes, l'acétylcholinestérase érythrocytaire (AChE-Er) et la pseudoacétylcholinestérase (P-ChE) présente dans le plasma et dans le foie.

Cette dernière est également appelée acétylcholinestérase plasmatique. Il a été démontré que l'enzyme AChE-Er présente dans le sang est du même type que l'AChEs présente dans les synapses des fibres nerveuses et qu'elle est inhibée dans les mêmes proportions que cette dernière. C'est en fait la même enzyme (LOTTI ; 1995).

L'enzyme P-ChE est d'un type différent et même si elle peut hydrolyser de nombreux esters, incluant l'ACh, elle est toutefois moins spécifique à ce neurotransmetteur que ne le sont l'AChE-Er et l'AChEs présentes au niveau des synapses des fibres nerveuses. Les études humaines montrent que la P-ChE est généralement inhibée plus précocement que l'AChE-Er. Par contre, la plupart des auteurs concluent que les symptômes cliniques observés sont plutôt corrélés à l'inhibition de l'AChE-Er. De plus, la plupart des agences de réglementation et des organismes internationaux se basent maintenant sur la mesure de l'inhibition de l'AChE-Er comme biomarqueur précoce des effets cholinergiques (LOTTI ; 1995).

Il existe une forte corrélation entre le degré d'inhibition de l'AChE-Er et la sévérité des effets toxiques des systèmes nerveux central et périphérique (Maroni ; 1994)

KOELLE (1994) a montré que généralement des symptômes commencent à apparaître lorsque 50 % des AChE-Er sont désactivés. Des auteurs ont observé que si l'inhibition se produit rapidement, des symptômes cliniques légers peuvent apparaître chez certaines personnes pour des niveaux d'inhibition aussi faible que 30 % . On retrouve deux types de récepteurs cholinergiques dans l'organisme, les récepteurs nicotiniques et muscariniques. Les récepteurs nicotiniques se retrouvent aux jonctions synaptiques des fibres des muscles striés (muscles squelettiques) activés directement par le SNC, aux jonctions synaptiques des fibres préganglionnaires des systèmes autonomes, sympathique et parasympathique, et sur les muscles lisses des vaisseaux sanguins et des viscères. Les récepteurs de type muscarinique se retrouvent à l'extrémité des fibres postganglionnaires du système parasympathique en contact avec les viscères (coeur, poumons, vessie, etc.) et les glandes endocrines. Pour leur part, les

fibres postganglionnaires du système sympathique libèrent de la noradrénaline. La glande endocrine médullosurrénale est également innervée par des fibres sympathiques préganglionnaires dont les synapses libèrent des molécules ACh. En se liant aux cellules de la médullosurrénale, ces ACh stimulent la sécrétion endocrine d'adrénaline par la glande. Les carbamates diffèrent des OPs par le fait qu'ils sont des inhibiteurs réversibles des AChEs : l'activité enzymatique tend à revenir à la normale en moins de 24 heures post exposition (SIDEELL ; 1994).

II.2.4.- Présentation clinique, diagnostic et évolution :

Comme les OPs et carbamates affectent à la fois le système nerveux somatique et le système nerveux autonome, il est important de faire un bref rappel des fonctions de ces deux systèmes pour mieux comprendre l'origine des symptômes et des signes cliniques.

Le système nerveux somatique ou volontaire concerne les actions volontaires et conscientes telle l'action de manger ou de marcher, quoique certaines activités soient sous le contrôle de réflexes, c'est-à-dire qu'elles surviennent sans intention délibérée telle la toux. Une caractéristique des réflexes du système somatique est que ceux-ci peuvent être supprimés consciemment, il est par exemple possible de supprimer volontairement le réflexe de la toux.

Les fibres nerveuses afférentes du système somatique transmettent l'information périphérique (sensation de douleur, de chaleur, de froid, de position) au système SNC. Les fibres efférentes transmettent l'influx nerveux aux organes et tissus qui répondent par des actions telles la contraction des muscles squelettiques. Les neurotransmetteurs ACh et récepteurs nicotiques associés se retrouvent à l'extrémité des fibres efférentes. Au niveau musculaire, une intoxication faible aux insecticides OPs ou carbamates entraînera une fatigue alors qu'une intoxication modérée causera des fasciculations des muscles. Si le pourcentage d'ACh inhibé devient plus important et persistant (dans le cas des OPs), une paralysie musculaire peut alors survenir et les voltages contrôlant l'ouverture des canaux des ions sodium des récepteurs deviennent réfractaires à toutes stimulations.

Le système nerveux autonome concerne les activités involontaires de l'organisme. Il contrôle les activités vitales telle la température corporelle, la tension artérielle, la fréquence respiratoire, la fréquence cardiaque, le péristaltisme du système gastro-intestinal et les contractions vésicales. Comme pour le système somatique, le système nerveux autonome comprend des fibres afférentes et efférentes, mais seules ces dernières possèdent des jonctions synaptiques de type cholinergique. La portion efférente du système autonome se divise en deux parties, le système sympathique et le système parasympathique.

Le système sympathique peut être considéré comme celui qui répond au stress ou à un événement environnant menaçant. En situation de stress, ce système provoque une augmentation de la force et de la fréquence de la contraction musculaire et dirige de fortes quantités de sang vers les muscles squelettiques au détriment de la peau et du tube digestif. Il libère alors du glycogène emmagasiné dans le foie afin de l'utiliser comme source rapide d'énergie. Ce phénomène permet une réponse rapide et efficace au stress ou à la menace. Le système parasympathique, en général, agit de façon opposée au système sympathique, il est actif en situation de repos et de calme. Il réduit le rythme cardiaque et accroît, entre autres, la sécrétion et le péristaltisme du tube digestif. Même si les OPs et les carbamates stimulent les systèmes sympathique et parasympathique lors d'intoxication, le second est généralement plus affecté que le premier, du moins pour des intoxications faibles à modérées. Lors d'intoxications sévères, le système sympathique peut être davantage sollicité (KOELLE, 1994). Les fibres nerveuses de type cholinergique jouent un rôle important dans le fonctionnement normal du système nerveux somatique et autonome.

Une altération de ces systèmes affectera le système musculaire, endocrinien, cardiaque, respiratoire et digestif. Ainsi, lorsque la quantité d'ACh accumulée à la jonction « synapses des fibres nerveuses-récepteurs cellulaires », en raison de l'inhibition des AChE par les insecticides OPs ou carbamates, atteindra un certain niveau, le fonctionnement normal de ces systèmes sera altéré. Selon la dose absorbée, la réponse observée variera de l'absence de symptômes à des altérations de la santé, aiguës ou chroniques sévères pouvant même aller jusqu'à la mort (SIDELL ; 1994). Sur la base de la compréhension des mécanismes d'action de ces molécules et selon le degré d'inhibition des AChEs par des insecticides OPs ou carbamates, on peut s'attendre à observer éventuellement les signes de toxicité cholinergique suivants en relation avec les différents systèmes :

Système somatique : fatigue musculaire, trémulation musculaire, paralysie musculaire pouvant éventuellement être la cause de difficultés d'élocution, de problèmes respiratoires et de mobilité; Système autonome (principalement parasympathique) : sudation et salivation excessives, hypersécrétion bronchique, trouble de la vision due à un myosis (constriction de la pupille), nausées et vomissements, diarrhée, bradycardie, et à la limite hypotension et coma (KOELLE ; 1994).

Système nerveux central : céphalée, étourdissements, difficulté de concentration, altération de la conscience.

Tableau 02 : les manifestations cliniques possibles résultant d'une intoxication systémique aux insecticides OPs ou Carbamates (KOELLE ; 1994).

Manifestations muscariniques (atteinte du système autonome parasympathique)	
Pupilles	Myosis
Pulmonaire	Bronchoconstriction, bronchorrhée, dyspnée, cyanose, œdème pulmonaire
Gastro-intestinale	Anorexie, vomissements, diarrhée, crampes, ténésme
Glandes sudoripares	Diaphorèse
Glandes salivaires	Hypersalivation
Glandes lacrymales	Larmolement
Cardio-vasculaires	Bradycardie, hypotension
Corps ciliaires	Vision trouble
Vessie	Rétention urinaire
Manifestations nicotiniques	
Muscles striés (atteinte du système somatique)	Fasciculations musculaires, crampes, faiblesse et paralysie musculaires, aréflexie
Ganglions sympathiques (atteinte du système autonome sympathique)	Hypertension, tachycardie, mydriase, pâleur
Manifestations du système nerveux central	
Agitation, trémulations, confusion, somnolence, coma, convulsions, dépression des centres respiratoire et cardiovasculaire	

Des signes cliniques et symptômes légers peuvent apparaître chez certaines personnes à des niveaux d'inhibition aussi faible que 30 %, soit une activité de 70 %.

Une des caractéristiques de l'exposition chronique⁴ aux OPs est la désensibilisation des récepteurs, ce qui diminue l'effet toxique de l'accumulation des OPs. Ce phénomène explique que des travailleurs exposés à de faibles doses pendant plusieurs semaines peuvent avoir une inhibition de 70 % des AChEs sans présenter de symptômes. Certains OPs peuvent aussi causer une neuropathie retardée qui survient généralement suite à une intoxication aiguë très importante (KEIFER et MAHURIN ; 1997).

L'inhibition des neuropathy target esterase (NTE) est fortement corrélée avec ce syndrome caractérisé par des effets cliniques retardés pouvant apparaître entre une et trois semaines après le début d'une intoxication. Selon certains auteurs, une inhibition des NTE d'au moins 70 % est nécessaire pour qu'une neuropathie retardée se produise (COSTA ; 1997). Ces

effets sont causés par la dégénérescence de la gaine de myéline de la région distale des axones longs et larges des nerfs périphériques ainsi que de la moelle épinière. Les intoxications chroniques aux OPs, attribuables à des expositions répétées à de faibles doses, sont aussi possibles (GALLO et LAWRYK ; 1991). Certains auteurs rapportent que de telles intoxications pourraient même survenir à des doses suffisantes pour inhiber chroniquement les AChEs à un niveau inférieur à celui pouvant causer des manifestations cliniques aiguës. Ce type d'exposition chronique serait associé à des symptômes au niveau du SNC (vigilance, pertes de mémoire, difficultés de concentration et d'élocution, nervosité, fatigue, dépression, anxiété et irritabilité) (ÉCOBICHON ; 1996 , MARONI ; 1986) ou à des effets sur les fonctions neurophysiologiques périphériques (STOKES et *al.* ; 1995)

Certaines études ont toutefois été incapables de démontrer des effets au niveau du système nerveux périphérique lors d'une exposition chronique à de faibles doses d'OPs (ENGEL et *al.* ; 1998). Des études épidémiologiques ont aussi soulevé la possibilité de problèmes hépatiques, rénaux, immunologiques, cardio-vasculaires, endocriniens, respiratoires, hématologiques, oculaires, gastro-intestinaux ainsi que des modifications du comportement (CARRIER ; 1997). Ces effets sont normalement observés après plusieurs mois ou plusieurs années d'exposition. (FLEMING et HERZSTEIN ; 1997) notent toutefois l'importance d'effectuer d'autres études, dans lesquelles les différentes variables seront mieux contrôlées, afin de confirmer et de mieux documenter ces effets sur la santé.

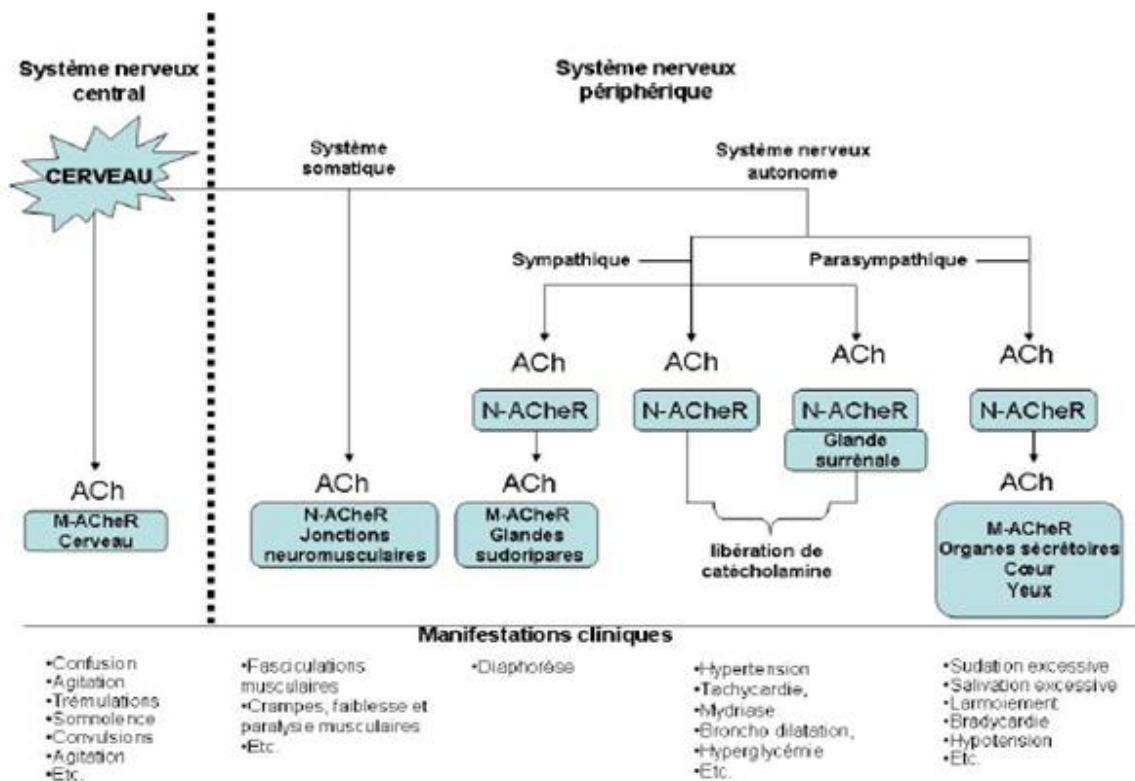


Figure 15 : Représentation schématique des diverses composantes du système nerveux humain et des manifestations cliniques potentielles selon les types de récepteurs cholinergiques qui sont affectés. (BARTHOLD et SCHIER ; 2005)

Certaines études ont associé l'apparition de certaines formes de cancers (leucémie, lymphomes non-hodgkiniens et cancer des poumons) à l'utilisation des OPs. Ces études n'ont toutefois pas toujours tenu compte du fait que les populations étudiées étaient aussi exposées à de nombreux autres pesticides (IARC ; 1991).

Les symptômes d'une intoxication aiguë aux insecticides carbamates sont similaires à ceux observés lors d'une intoxication aux OPs puisqu'ils agissent en inhibant les ChE. Il est toutefois important de rappeler que dans le cas des OPs, pour lesquels une proportion (de l'ordre de 2 % à 7 %) des liaisons « OP-AChEs » deviennent irréversibles dans les 24 à 48 heures suivant l'exposition, les effets toxiques de ces molécules sont prolongés aussi longtemps que les AChEs inhibés ne sont pas remplacés par la synthèse de nouveaux AchEs. Contrairement aux OPs, les liaisons « carbamates-AChEs » sont généralement réversibles dans les 24 heures suivant une exposition (COSTA ; 1997). Ceci explique que pour une exposition aux carbamates, le tableau clinique est normalement similaire mais moins sévère et de durée plus courte que pour une exposition aux OPs. Les symptômes apparaissent normalement entre quinze minutes et deux heures après l'exposition (SAVIUC ; 1993). Il ne semble pas y avoir de possibilité de neuropathie retardée suite à une intoxication aiguë aux insecticides carbamates et des effets chroniques ont que rarement été rapportés (Costa ; 1997). Ceci peut s'expliquer par l'absence de liens permanents avec les enzymes de la famille des estérases et s'il y a inhibition, elle sera transitoire comme pour dans le cas des AchE s.

II.2.4.1.- Investigation clinique (critères diagnostiques) :

Il peut être difficile de poser un diagnostic d'intoxication aiguë ou chronique aux insecticides OPs ou carbamates sur la seule base des symptômes observés car ces derniers ne sont généralement pas spécifiques. Cependant, certains symptômes sont plus fréquents et on devrait y porter une attention plus particulière et ce, surtout lorsqu'on sait ou soupçonne que la personne impliquée a été exposée à ces produits. Les symptômes les plus communément rapportés sont les céphalées, les nausées et de l'hypersécrétion qui se manifeste par de la transpiration excessive, des larmoiements, de l'hypersalivation et une rhinorrhée. La présence de fasciculations musculaires, de faiblesse, de tremblements, d'incoordination, de vomissements, de crampes abdominales et de diarrhée constitue une indication de

l'aggravation de l'état d'intoxication. Le myosis (constriction de la pupille) est souvent utile pour poser le diagnostic et le patient peut rapporter une vision brouillée. Parfois, l'air expiré ou les vomissements du patient dégagent une odeur âcre d'ail. Une psychose toxique manifestée par des signes de confusion et de comportements bizarres est parfois faussement diagnostiquée comme une intoxication à l'alcool.

(Reigart et Roberts ; 1999) notent que les enfants présentent souvent un portrait clinique légèrement différent de celui des adultes. En effet, certains des signes cliniques typiques comme la bradycardie, les fasciculations musculaires, les larmolements et la sudation excessive seraient peu fréquents chez les enfants. En contrepartie, les convulsions (22 %-25 %), et des modifications du statut mental comme la léthargie et le coma (54-96 %) seraient plus souvent observés chez les enfants que chez les adultes. En comparaison, seulement 2-3 % des adultes présenteraient des convulsions. Ces différences entre les enfants et les adultes ont toutefois probablement été observées lors d'intoxications sévères et elles seraient normalement moins prononcées à des niveaux d'inhibition inférieurs à 50 %. Les données de la littérature démontrent bien la difficulté à poser un diagnostic d'intoxication aux insecticides inhibiteurs de AChEs sur la base des symptômes observés et ce, notamment chez les enfants. Par ailleurs, il n'est pas toujours possible de se fier à l'historique d'exposition rapporté. Par exemple, (ZWIENER et GINSBURG ; 1988) ont noté que 80 % des cas répertoriés dans leur étude avaient été transférés en raison d'un mauvais diagnostic préliminaire. Dans une autre étude, (SOFER *et al.* ; 1989) rapportent que 88 % des parents avaient initialement nié toute histoire d'exposition. Les analyses de laboratoire, principalement les mesures des AChE-Er et des pseudocholinestérases, sont habituellement recommandées pour confirmer l'intoxication. Toutefois, si en se basant sur l'apparition des signes cliniques et sur l'histoire de l'exposition, la probabilité d'une intoxication modérée à sévère apparaît élevée, il vaut mieux traiter le patient immédiatement et ne pas attendre la confirmation du laboratoire. Dans la plupart des cas, une intoxication aiguë significative entraîne des diminutions très importantes des AChEs et les niveaux mesurés devraient être bien en deçà de la limite inférieure de l'écart des valeurs normales du laboratoire. La mesure de métabolites alkylphosphates (AP) dans l'urine peut permettre de confirmer une exposition aux OPs même à de faibles niveaux. Cependant, leur détection peut simplement être le résultat de la présence d'insecticides OPs dans la chaîne alimentaire. Même si la réalisation d'analyses des AP n'est pas habituelle dans le cas d'une intoxication à ces insecticides, l'INSPQ a proposé des seuils de déclaration sentinelles par les laboratoires pour les AP (SANSFAÇON *et al.* ; 2004) ; Bien que ces valeurs aient été déterminées à partir de données de bruits de fonds de la population

américaine et qu'elles n'aient pas été validées pour le Québec, elles devraient permettre de mettre en évidence des situations d'expositions anormales. Il est toutefois important de rappeler que la mesure des métabolites AP est davantage pertinente dans le cadre de programme de surveillance de l'exposition que pour des activités à caractère clinique.

II.2.4.2.- Effets neurotoxiques:

La neurotoxicité était assimilée à de la névropathie comportant des lésions névropathologiques ou des dysfonctionnements neurologiques, tels que apoplexie, paralysie ou tremblements. Il est maintenant évident que, quoique la névropathie est une manifestation importante de neurotoxicité, de nombreux autres signes de toxicité pour le système nerveux (par exemple, perte de la coordination motrice, déficits sensoriels, diminutions de la faculté d'apprendre et de la mémoire) ne sont pas mis en évidence dans les études de névropathologie et autres. Cependant, la neurotoxicité potentielle de substances appartenant à certaines catégories peut être évaluée de façon plus appropriée en suivant directement la présente ligne directrice sans recueillir au préalable les indications qui peuvent être fournies par des études de toxicité systémique à dose répétée (GAD ; 1982).

II.2.5.- Traitement clinique :

Les actions immédiates visent à assurer une bonne ventilation et une succion des sécrétions des voies respiratoires supérieures.

Atropine :

Sur le plan thérapeutique, il est important de noter que l'atropine agit comme antagonisme compétitif de l'ACh en se liant aux récepteurs de type muscarinique alors qu'elle n'a aucun effet sur les récepteurs nicotiniques des jonctions neuromusculaires. L'atropine est indiquée pour le traitement des intoxications aux insecticides OPs et carbamates. Dans le cas d'une intoxication aux OPs démontrant la présence de signes cholinergiques muscariniques sévères telle une bronchorrhée compromettant l'oxygénation et une bradycardie avec atteinte hémodynamique, l'administration d'atropine à des doses de 2 à 5 mg (0,05 mg/kg) intra veineuse en 1 à 2 minutes est recommandée après avoir oxygéné le patient. Le traitement peut être répété aux 10 à 30 minutes au besoin jusqu'à l'assèchement complet des sécrétions bronchiques ou jusqu'à ce que les effets cliniques reviennent à un niveau modéré et non menaçant pour la santé du sujet. Si on est en présence d'une intoxication aux insecticides carbamate démontrant les mêmes signes cliniques, une dose de 2 à 4 mg en 1 à 2 minutes est recommandée pour les adultes, après avoir oxygéné le patient. Le traitement peut être répété au 10 à 15 minutes au besoin jusqu'à assèchement complet des sécrétions bronchiques. Chez

les enfants, une dose de 0,05 mg/kg intra veineuse , (minimum de 0,1 mg) est recommandée après l'oxygénation. Dans leur cas, le traitement peut être répété au 10 à 15 minutes au besoin jusqu'à assèchement complet des sécrétions bronchiques (BLAIS ; 2002).

Oximes :

Dans le cas d'intoxication aux insecticides OPs présentant des effets nicotiques sévères(fasciculations musculaires ou paralysie), un antidote de type Oxyme (pralidoxime, 2-PAM) pourrait être utile si administré rapidement (dans les 24 à un maximum de 48 heures post intoxication).

Chez les adultes ou les enfants de plus de 12 ans qui présentent des effets musculaires sévères (effets nicotiques) résultant d'une intoxication aux insecticides OPs, une dose initiale de protopam (pralidoxime) de 1 à 2 g intra veineuse peut être administrée diluée dans 100 ml de salin 0,9 % en 30 minutes. La dose peut être répétée si nécessaire après 1 heure puis aux 6 heures si les effets nicotiques réapparaissent. La dose ne doit pas dépasser 12 g/jour. Le protopam peut aussi être administré en perfusion de 500 mg/h dilué à 2,5 % avec du salin 0,9 %. Chez l'enfant, on administre une dose en bolus de 25 à 50 mg/kg diluée à 5 % avec du salin 0,9 % en 30 minutes. La dose peut être répétée, si nécessaire, après 1 heure et 6 heures plus tard. Il peut aussi être administré en perfusion. Après le bolus, on continue avec 10 à 20 mg/kg/h d'une solution à 2,5 % diluée avec du salin 0,9 % (BLAIS ; 2002).

II.3.- Toxicité chez l'insecte :

II.3.1.- Action des diverses toxines sur le système nerveux :

Les insecticides du groupe des carbamates produisent leurs effets au niveau du système nerveux via l'inhibition de l'enzyme acétylcholinestérase, dont le rôle de cette enzyme étant d'hydrolyser l'acétyle choline au niveau de fente synaptique afin d'arrêter l'influx nerveux, les carbamates agissent par liaison réversible avec l'acétylcholinestérase, alors que les organophosphorés s'y lient de façon irréversible .Ils provoquent une inhibition irréversible de l'acétylcholinestérase, et de ce fait un blocage de longue durée de la dégradation endogène de l'acétylcholine. L'acétylcholine s'accumule au niveau des récepteurs muscariniques (parasymphomimétiques périphériques) et nicotiques (ganglions autonomes ; plaques terminales musculaires moteurs) et dans les synapses cholinergiques dans le cerveau.la nicotine n'affecte pas la conduction de l'influx nerveux dans les axones, mais une stimulation

intense dans la zone synaptique, elle peut d'ailleurs y provoquer aussi un blocage éventuel (KEMASSI ; 2008).

II.3.2.- Le criquet pèlerin :

II.3.2.1.- Position systématique :



Photo 01 : Schistocerca gregaria
(GIRADIE ; 1991).

Schistocerca gregaria	
<u>Classification</u>	
<u>Règne</u>	<i>Animalia</i>
<u>Embranchement</u>	<i>Arthropoda</i>
<u>Sous-embr.</u>	<i>Hexapoda</i>
<u>Classe</u>	<i>Insecta</i>
<u>Sous-classe</u>	<i>Pterygota</i>
<u>Infra-classe</u>	<i>Neoptera</i>
<u>Ordre</u>	<i>Orthoptera</i>
<u>Sous-ordre</u>	<i>Caelifera</i>
<u>Infra-ordre</u>	<i>Acrididea</i>
<u>Super-famille</u>	<i>Acridoidea</i>
<u>Famille</u>	<i>Acrididae</i>
<u>Sous-famille</u>	<i>Cyrtacanthacridinae</i>
<u>Genre</u>	<i>Schistocerca</i>
<u>Nom binominal</u>	
<i>Schistocerca gregaria</i> (GIRADIE ;1991).	

II.3.2.2.- Le système nerveux du criquet:

Il se compose d'un cerveau dorsal et d'une chaîne nerveuse ventrale. Ce système est semblable chez la larve et l'adulte (GIRADIE ;1991). Comme tout organisme vivant, l'acridien doit se nourrir et se reproduire pour assurer la pérennité de l'espèce. Il doit se procurer de son environnement les nutriments et l'énergie nécessaire à son développement et à

sa reproduction. Leur vie fait intervenir de nombreuses activités, dont les plus importantes: l'activité alimentaire, respiratoire, excrétoire et la fonction de reproduction. Ces activités sont coordonnées par plusieurs systèmes de régulation: Le système nerveux, le système endocrinien, les systèmes respiratoire et circulatoire (KAMASSI ; 2008). L'élément principal du système nerveux des insectes est une double chaîne nerveuse ventrale qui possède des paires de centres nerveux ou ganglions, innervant le thorax et l'abdomen. La position ventrale est une caractéristique des invertébrés, contrairement aux vertébrés, chez qui la moelle épinière est en position dorsale (BADIOU ; 2007). Cet ensemble de structures du système nerveux central qui est soumis à la régulation des grands systèmes aminergiques ascendants (dopamine, sérotonine, acétylcholine, noradrénaline) joue un rôle essentiel dans le contrôle adaptatif du comportement (DENIAU ; 2006).

Le système nerveux est responsable de l'ensemble des activités végétatives et motrices de l'organisme. Il se compose de centres nerveux, qui sont chargés de recevoir, d'intégrer et d'émettre des informations, et des voies nerveuses qui sont chargées de conduire ces informations. Ainsi il intègre l'ensemble des informations intrinsèques et extrinsèques recueillies par un individu pour en assurer son bon fonctionnement. L'unité structurale et fonctionnelle du système nerveux est le neurone, soutenu et nourri par les cellules gliales au sein du tissu nerveux. La structure du neurone se décompose en quatre régions différentes assurant chacune une fonction précise, le corps cellulaire, les dendrites, l'axone et les terminaisons axonales. C'est au travers de cette unité hautement spécialisée que la transmission nerveuse va avoir lieu. Le corps cellulaire contenant principalement le noyau et les organites cellulaires (les mitochondries etc.), est le siège de la vie cellulaire et présente deux types de prolongements les dendrites et l'axone. Les dendrites sont des prolongements (BADIOU ; 2007)

II.3.2.3.- Effet toxique des anticholinésterases chez le criquet pèlerin :

Selon (AMIEUR et BOUAMER ; 2005) la plupart des insecticides organiques pénètrent d'autant plus vite à travers le tégument, et particulièrement à travers l'épi cuticule, que leur solubilité dans les composés cireux doit être pas élevée (si non, ils vont précipiter à ce niveau et ne peuvent pas continuer leur effet toxique), ainsi les organophosphorés et les carbamates, comme d'autres insecticides, agissent sur le système nerveux. Les symptômes de l'empoisonnement du système nerveux peuvent se résumer ainsi : excitation, conclusion, paralysie et puis inanition.

Ainsi les inhibiteurs de cholinestérase de type organophosphorés agissent sur le cytochrome oxydase, bloquant ainsi toute oxydation cellulaire. Le mode d'action des divers insecticides à ce niveau n'est pas parfaitement connue, il est certain que bien d'autres processus respiratoires peuvent être plus ou moins inhibés par les produits insecticides. quoi qu'il en soit, leur action se traduit par une phase d'extraction préliminaire qui provoque une brusque élévation de l'intensité respiratoire, suivi d'une phase de dépression. a cette phases, succède une phase caractérisée par un dégagement intense de gaze carbonique, se terminant par la paralysie. Les esters organophosphorés développent leur action toxique en inhibant l'action de la cholinestérase provoquant ainsi une accumulation dans l'organisme de l'acétylcholine (LIDERER ; 1986). Dont l'accumulation perturbe le comportement de l'insecte et entraine sa mort en empêchant de se nourrir (GASTON ; 1972).

Conclusion

L'inhibition de l'acétylcholinestérase dans le système nerveux (central et périphérique) est généralement acceptée comme un élément clé du mécanisme de la toxicité conduisant à des effets nocifs sur les espèces acridiennes . L'inhibition de cette enzyme fournit une preuve directe des effets indésirables potentiels. L'interférence avec la désactivation rapide des résultats acétylcholine neuronales ou neuroeffecteurs dans la protraction des actions de l'acétylcholine au niveau de ces sites, ce qui entraîne à son tour des effets nocifs sur cholinergiques. Parce que l'inhibition de l'acétylcholinestérase est un événement clé qui peut entraîner des effets indésirables, les données montrant fournir cette réponse de précieuses informations pour évaluer les risques potentiels posés par les anticholinestérasiques pesticides. Mesures de l'activité acétylcholinestérase dans les deux nerveux central et périphérique tissus sont importantes pour une évaluation complète du potentiel de risque parce que l'enzyme et chacun des produits chimiques peuvent avoir des propriétés pharmacocinétiques et propriétés pharmacodynamiques dans chaque compartiment du système nerveux.

Les relations entre les effets fonctionnels et des changements dans l'activité de l'acétylcholinestérase dans les deux compartiments du système nerveux sont souvent difficile de caractériser avec les données existantes pour une variété de raisons (par exemple, l'hétérogénéité du développement de la tolérance, de voies Cholinergiques y compris le sous forme moléculaire (s) de l'actuel AChE à chaque endroit, des données limitées sur la région la distribution de l'acétylcholinestérase, le cours du temps d'inhibition dans chaque région, et l'évaluation limitée des effets fonctionnels).

On a souhaité de donner à notre projet une étude pratique ,mais l'absence des produits chimiques nécessaires , nous a laissé se limiter par la théorie.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. **ABDENNEBI E. et LAMNAOUAR D., 2002-** Elément de toxicologie vétérinaire. 1er édition, Ed. Papeterie centre copie IBN SINA, ALGER : 35-39.
2. **ABO THIAM , 1991-**Problématique de l'utilisation des insecticides chimiques dans la lutte anti-acridienne au Sahel, Ed. AUPELF-UREF, John Libbey Eurotext, Paris 0 1991, 193-206 p.
3. **AMIEUR F., BOUAMER A, 2005.** aperçu le dosage de la cholinestérase chez le criquet pèlerin, 22, 23 , 24, 31, 32, 33 p. and children. Pediatrics, 1981. 81: 121-683.
4. **BADIOU A., 2007** -caractérisation cinétique et moléculaire du biomarqueur acétylcholinestérase chez l'abeille, apis mellifera :05, 06, 07, 09, 14, 15p.
5. **BARTHOLD, C.L., SCHIER, J.G.** Organic phosphorus Compounds Nerve Agents. Crit. Care.Basic Science of Poison, Ed. Amdur, M.O., Doull, J., Klaassen, C.D. New York, 1996. 5th ed., CARRIER, M.A. Composés organophosphorés. Régie régionale de la santé et des services childhood. Pediatr Emerg Care. 1989. 5(4): 222-225p.
6. **Basic Science of Poison, Ed. Amdur, M.O., Doull, J., Klaassen, C.D. New York, 1996.** 5th ed., McGraw-Hill, New York. Chap. 22, 643-689p.
7. **BERUT A. et BISSON A., 2006-** autour de l'acétylcholine, davide. metzler.Vl.16p.
8. **biological reference values. Toxicology Mechanisms and Methods. 2005.** 15 (1) paris :33-52p.
9. **BLAIS, R.2002** Les antidotes en toxicologie d'urgence. 2e édition. Centre antipoison du Québec.49p.

10. **BRILLAUD E.,2006** -Etude de la potentielle neurotoxicité des ondes radiofréquences de type GSM sur le système nerveux centrale chez le rat, direction des risques chronique.
11. **CALVAT R., BARRIUSO E., BENOIT P., CHARNAY M. p. et COQUET Y., 2005**-Les pesticides dans le sol. Ed. Presse, Paris : 22-23p.
12. **CAMIRÉ M., 2007**- effets de l'exposition chronique aux pesticides sur le statut physiologique du poisson d'eau douce, Ed. université du Québec à Montréal Service des bibliothèques, Québec 14p.
13. **COSTA, G.C.** Basic Toxicology of Pesticides. Occupational Medicine : State of the Art 1997. 12(2) : 251-268p.
14. **DARRIET F., 1998**- La lutte contre les moustiques nuisant et vecteurs de maladies. Ed. kharthala, Paris: Vol.27-29p.
15. **DENIAU J., 2006**- Dynamique et physiopathologie des réseaux neuronaux du Québec, 63 pages, annexes. 2004.
16. **ECOBICHON, D.J.** Toxic effects of pesticides. In : Casarett and Doull's Toxicology : the Basic Science of Poison, Ed. Amdur, M.O., Doull, J., Klaassen, C.D. New York, 1996. 5th ed.,McGraw-Hill, New York. Chap. 22, 643-689.
17. **NGEL, L.S., KEIFER, M.C., CHECKOWAY.,.** Neurophysiological function in farm exposed to organophosphates. Occupational and environmental medicine. 1995
18. **FLEMING, L.E., HERZSTEIN, J.A.,** Emerging issues in pesticide health studies.
19. **FORET R., 2007**-Dico de bio .ED. De boeck université, Bruxelles: 14-16p.
20. **Gad S.C, 1982**-A Neuromuscular Screen for Use in Industrial Toxicology. J. Toxicol

21. **GALLO, M.A., LAWRYK, N.J.**, Organic phosphorus pesticides. In : Handbook of pesticides Toxicology. Hayes, E.J., Laws, E.R. (eds). Academic Press Inc. 1991. Vol. 2, Chap. 16, pp 917-1123.
22. **GASTOU M., 1972.** La protection des plantes. Revue : Purpan N°84: 125-167.
23. **GHENABZIA I., 2009**-cholinestérase et toxicité par les carbamate chez *Schistocerca gregaria* (Forskål, 1775), 6, 7, 8, 9, 21 p.
24. **GIACOBINI E. 2000**- Cholinesterase and cholinesterase inhibitors In: Giacobini E, editor. London, 181-226p.
25. **GIRADE E., 2006**- Altérations génétiques des cholinestérases chez des souris : conséquences morphologiques et fonctionnelles à la jonction neuromusculaire, thèse docteur du muséum national, 14 16 18 p.
26. **GOSSELIN, N.H., BOUCHARD, M., BRUNET, R.C., DUMOULIN, M.J., CARRIER, G.** Toxicokinetic modeling of parathion and its metabolites in humans for the determination of biological reference values. *Toxicology Mechanisms and Methods*. 2005. 15 (1): 33-52.
27. **GRÉGOIRE, F. 1997** - Bilan des ventes de pesticides au Québec en 1995, Direction des politiques.155p.
28. **HAMID OUDJANA A, 2009**-cholinestérases et toxicité par les organophosphorés chez *Schistocerca gregaria* (Forskål 1775),thèse magistère, université kasdi merbah, Ouargla,121p.
29. **IBNLKHAYAT IDRISSE M, 2002**- étude expérimentale des effets de l'aluminium.
30. **International Agency for Research on Cancer (IARC)**. Occupational exposure in spraying and application of pesticides. In : IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, vol. 53, Occupational Exposures in Insecticide Application, and some.
31. **International Program on Chemical Safety (IPCS)** Environmental Health Criteria, paris: 63 p.

32. **KARP G., 1998** Biologie cellulaire et moléculaire, 1^{ème} édition ,Ed. Boeck université, Paris ,VI. 166-167p.
33. **KEIFER, M.C., MAHURIN, R.K.** Chronic Neurologic Effects of Pesticide Overexposure.
34. **KEMASSI A., 2008-** Toxicité comparée des extraits de quelques plantes acridifuges du Sahara septentrional Est algérien sur les larves du cinquième stade et les adultes de *Schistocerca gregaria* (Forskål, 1775), thèse magistère, université de kasdi merbah Ouargla, 152p
35. **KOELLE, G.B.** Pharmacology of organophosphates. 1994. Journal of Applied Toxicology, 14, 105-109p.
36. **KUMAR R., 1991-** La lutte contre les insectes ravageurs. Ed. Karthala, Paris: 199-201p.
37. **LABIE D., 2007-** Neurotoxicité des produits industriels et développement cérébral, médecine/sciences; 23 : 868-72p.
38. **LABIE D., 2007-** Neurotoxicité des produits industriels et développement cérébral, médecine/sciences; 23 : 868-72p.
39. **LANDER, F., and HINKE, K.,** Anti-Cholinesterase Agents Uptake During Cultivation of
40. **LAPOINTE G., 2004-** Notion de toxicologie, Deuxième édition revue et augmentée Dépôt légal – Bibliothèque nationale du Québec, 67p.
41. **LEDERER J., 1986-** Encyclopédie moderne de l'hygiène alimentaire. Tome IV. Les intoxications alimentaires. 3^{ème} édition , Ed. NEWELARERTS, Bruxelles, 208p.
42. **LOCKRIDGE O, MASSON P. 2000-** Pesticides and susceptible populations: people with butyrylcholinesterase genetic variants may be at risk. Neurotoxicology; 21: 113-126p.

43. **LOCKRIDGE O, MASSON P., 2000-** Pesticides and susceptible populations: people with butyrylcholinesterase genetic variants may be at risk. *Neurotoxicology*; 21: 113-126p.
44. **-Lotti, M., Moretto, A., Bertolazzi, M., Peraica, M., and Fioroni, F. (1995).** Organophosphate polyneuropathy and neuropathy target esterase: studies with methamidophos and its resolved optical isomers. *Arch Toxicol* 69, 330-336p.
45. **MARONI, M.** Organophosphorus pesticides. In : *Industrial Health and Safety, Biological Indicators for the Assessment of Human Exposure to Industrial Chemical*. Vol. 3, Alassio, L., Berlin, A., Boni, M., Roi, R. (eds). Commission of the European Communities. Luxembourg.
46. **MASSOULIE J .,BON S ., PERRIER N.,FALASCA C., 2005-**The c-terminal peptides of acétylcholn estérase : cellular trafficking oligomerization and functional anchoring . *chimicobiological interactions* , paris: 157-158. 45p.
47. **MASSOULIE J. et BON S., 1982-**The molecular forms of cholinesterase and acétycholin estérase in vertebrates .*Journal of Neuroscience*,vol.106,paris:57-96p.
48. **MASSOULIE J., 2002-**The origine of the molecular diversity and functional anchoring of cholin estérases , neuro-signals, paris:130-140p.
49. **MASSOULIE J., 2002-**The origine of the molecular diversity and functional anchoring of cholin estérases , neuro-signals, paris:130-140. McGraw-Hill, New York. Chap. 22, 643-689p.
50. **MASSOULIE J., ANSELMET A., BON S., KREJCI E., LEGAY C., MOREL N., SIMON S. 1998-**Acetylcholinesterase: C-terminal domains, molecular forms and functional localization. *J Physiol Paris*; 92: 183-190p.

51. **MESULAM M, GUILLOZET A, SHAW P, QUINN B., 2002**-Widely spread butyrylcholinesterase canhydrolyze acetylcholine in the normal and Alzheimer brain. *Neurobiol Dis*; 9: 88-93p.
52. **Ministère des Affaires Étrangères des Pays-Bas et CIRAD/PRIFAS (France). 1988.** ISBN : 2 - 87614 - 013 - 6
53. **MOUSSARD C., 2006-Biologie** moléculaire biochimie des communication cellulaire , 2ème tirage, Ed. De Boeck université , , vol. 311. p : 252 253
54. **MOUSSARD C., 2006-Biologie** moléculaire biochimie des communication cellulaire , 2ème tirage, Ed. De Boeck université , , vol. 311. p : 252 253
55. **NEVILLE LF, GNATT A, LOEWENSTEIN Y, SOREQ H. 1990**-Aspartate-70 to glycine substitution confers resistance to naturally occurring and synthetic anionic-site ligands on in-ovo produced human butyrylcholinesterase. *J Neurosci Res*; 27: 452-460p.
56. **Occupational Medicine : State of the Art Reviews. 1997.** 12(2) : 387-397p.
57. **Occupational Medicine : State of the Art Reviews.1997.** 12(2) : 291-304p.
58. **OCDE, 1997-Etude de Neurotoxicité, P: 02** Organophosphorus Insecticides : A General Introduction. World Health Organization (WHO), par les laboratoires - Rapport final. Institut national de santé publique. 2004, 7 pages.
59. **Organophosphorus Insecticides : A General Introduction.** World Health Organization (WHO),1986. Geneva. 181 pages.
60. **OULD EL HADJ M., 2001**- Etude de cycle biologique de *Schistocerca gregaria* (foskál, 1775) (Orthoptera- Acrididae) sur le chou *Brassica*

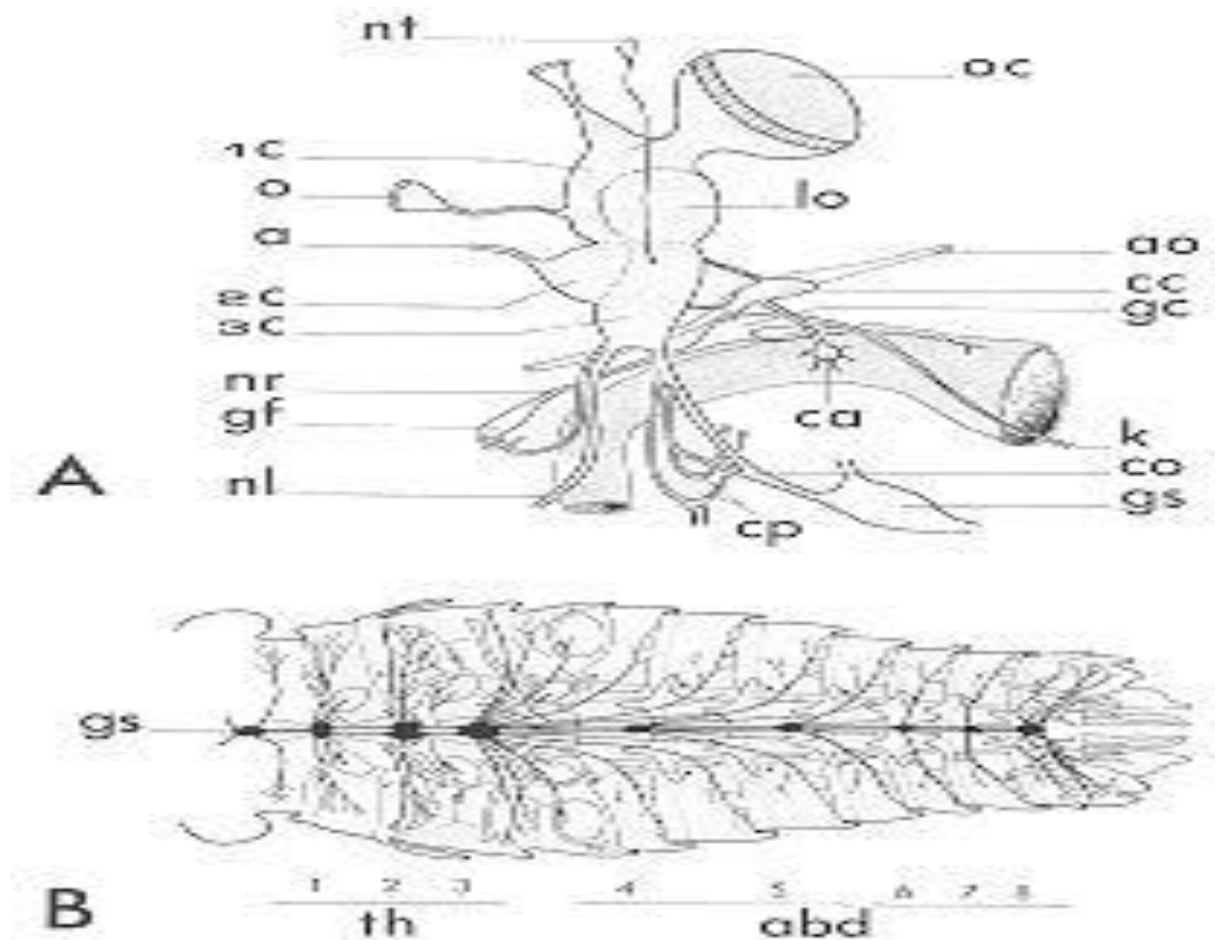
- oleracea L. Brassicaceae) en laboratoire. L'Entomologiste, T. 63 (1): 7-12p.
61. **PATRICK G ., 2003**-Chimie pharmaceutique.ED.de Boeck, Bruxelles :256p.
62. **Pesticides (IARC, 1991; NEWCOMBE et al., 1994; ZAHM et al., 1997; BROWN et al., 1990; CANTOR et al., 1992; CLAVELL et al., 1996)**. International Agency for Research on Cancer (IARC). Occupational exposure in spraying and Pesticides.1991. 612 pages.
63. **REICHL, 2004** guide pratique de toxicologie, traduction , traduction de la 2eme édition allemande par Robert Perraud ET Eduard Krahe(de Boeck) de Boeck and Larcier s.a., 06 ,07,196,194p.
64. **ROBERT C. et VINCENT P., 1997**- Biologie et physiologie humaines. Ed. Vuibert, Paris:130-146p.
65. **SANFAÇON, G., BHÉRER, L., DESHAIES, P., GALARNEAU, L., LEBLANC, A., PLANT R., RHAINDS, M.** Substances chimiques avec indicateur biologique : seuils de déclaration par les laboratoires - Rapport final. Institut national de santé publique. 2004, 7 pages.
66. **Sidell, F. R. (1994)**. Soman and sarin: clinical manifestations and treatment of accidental poisoning by organophosphates. Clin Toxicol 7, 1-17p
67. **SILMANE I . et FUTRMAN A .,1987**-Modes of attachment of acetylcholinesterase to the surface membrane . Eur . j . biochem , vol . 170 Etas unit,P : 11-23
68. **SOFER, S., TAL, A., SHANAK, E.** Carbamate and organophosphate poisoning in early childhood. Pediatr Emerg Care. 1989. 5(4): 222-225p.
69. **SOREQ H, ZAKUT H. 1993**- human cholinesterases and anticholinesterases. San Diego, California.
70. . **STOKES, L., STARK, A., MARSHALL, et al.** Neurotoxicity among pesticide applicators exposed to organophosphates. Occupational and environmental medicine. 1995. 52(10) : 648-653p.

71. **TEMPLE, W., SMITH, N.A.** Insecticides In : Human Toxicology, J. Descotes (ED). Elsevier. 1996. Chap. 20, 541-550p.
72. **TESTUDE A., 1997-** Pathologie toxique en milieu de travail. Ed. Alexandre lacassagne, Lyon : 297-313p.
73. **TOMASSOLIE I.,2010-** synthèse et évaluation de nouveaux dérivés quinoléiques impliqués dans les maladies neurodégénérative, , 34, 35p.
74. **TORTORA G., 2003-** principes d'anatomie et de physiologie .ED. De boeck universite , Bruxelles :169-4290p.
75. **TOUTANT J. P. 1989-** Insect acetylcholinesterase: catalytic properties, tissue distribution and molecular forms. Prog Neurobiol 32, 423-46p.
76. **VALCKE M., SAMUEL O., BELLEVILLE D. DUMAS P., SAVOIE E., BOUCHARD M., TREMBLAY C.** Étude de caractérisation de l'exposition aux pesticides utilisés en milieu workers exposed to organophosphate pesticides. Archives of Environmental Health. 1998.
77. **ZWIENER, R.J., GINSBURG, C.M.** Organophosphate and carbamate poisoning in infants and children. Pediatrics, 1981. 81: 121-683p.

ANNEXES



Image solitaire



Le système nerveux de *Locusta migratoria migratorioides* :

A : vue latérale du cerveau et du système nerveux stomatogastrique.

B : vue dorsale de la chaîne nerveuse ventrale .

a : nerf antennaire, **abd4-abd8** : ganglions abdominaux, **ao** : aorte, **ca** : corpora allata, **cc** : corpora cardiaca, **co** : connectif péri-œsophagien, **cp** : commissures post-œsophagiennes, **1c** : protocérébron, **2c** : deutocérébron, **3c** : tritocérébron, **gc** : ganglion hypo-cérébral, **gf** : ganglion frontal, **gs** : ganglion sous-œsophagien, **k** : nerf œsophagien externe, **lo** : lobe optique, **nl** : nerf labral, **nr** : nerf récurrent, **nt** : nerf dorso-tégumentaire, **o** : ocelle. **oc** : œil composé, **th1-th3** : ganglions thoraciques.

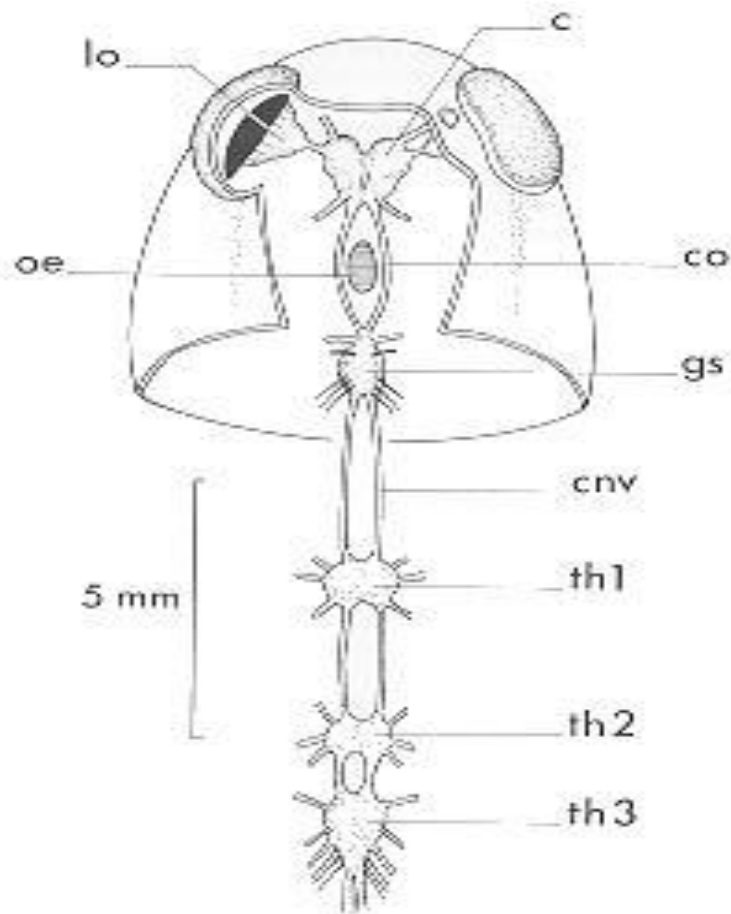


Schéma du système nerveux central de *Locusta migratoria migratorioides* en vue dorsale jusqu'au 3^e ganglion thoracique .

c : cerveau, **cnv** : chaîne nerveuse ventrale, **co** : connexion péri-œsophagienne, **gs** : ganglion sous-œsophagien, **lo** : lobe optique, **oe** : œsophage, **th1-2-3** : 1^{er}, 2^e et 3^e ganglions thoraciques.

Résumé

Cette simple thèse contient une analyse théorique d'un sujet important qui peut servir bien notre système écologique, concernant « le cholinestérase et le thème d'insecticide organophosphoré dans certaines espèces acridiennes ». La cholinestérase est une enzyme ; elle est des hydrolases de serine qui agissent préférentiellement sur les esters de choline. L'inhibition de cette enzyme fournit une preuve directe des effets indésirables potentiels. elle est dans le système nerveux (central et périphérique) est généralement acceptée comme un élément clé du mécanisme de la toxicité conduisant à des effets nocifs sur les espèces acridiennes.

Cette étude est structurée en deux chapitres. le premier rassemblant aperçu sur la cholinestérase, et l'autre sur les insecticides inhibiteurs de cholinestérase, leur toxicité, et les phénomènes de résistance chez l'insecte, enfin, Une conclusion suivie par une annexe.

Mots clés:

Cholinestérase – toxicité- insecticide organophosphore – acridiennes-

Abstract

This humble thesis contains a theoretical analyse of an important topic that may serve well our ecological system, concerning “the cholinesterase and the theme of organophosphore insecticide in some acridienne species”, the cholinesterase is an enzyme; it is a serine hydrolyses which affect often on the esters of choline. The inhibition of this enzyme provides a direct evidence of potential undesirable effects. It's in the nervous system (central and peripheral), it's generally accepted as a key element of toxicity mechanism leads to noxious effects on acridienne species.

This study is composed of two chapters, the first collects information about cholinesterase, and the other one is concerning the inhibitor insecticides of cholinesterase, its toxicity and the phenomena of resistance by the insect, finally, a conclusion followed with an annex.

Key words

Cholinesterase – toxicity- insecticides- organophosphore - acridienne-

ملخص

تحتوي هذه الأطروحة المتواضعة على تحليل نظري لموضوع ذا أهمية بالغة، والذي من شأنه أن يفيد نظامنا البيئي إلى حد كبير، وهو يتعلق بـ " الكولينستيراز و مبيدات الحشرات من الفوسفور العضوي في بعض الأصناف acridienne"، "الكولينستيراز" هو إنزيم من هيدرولاز السيرين والتي تؤثر على الملح العضوي للكولين، كبح هذا الإنزيم يوفر دليلا مباشرا على التأثيرات المحتملة الغير مرغوب فيها. إنه في الجهاز العصبي (المركزي والمحيطي)، يقبل بصفة عامة كعنصر دال لتسمم الميكانيزم المؤدي إلى تأثيرات ضارة على الأصناف acridienne.

تنقسم هذه الدراسة إلى فصلين، يعنى الفصل الأول بما يتعلق " بالكولينستيراز" وموضوع مبيد الحشرات الفسفوري العضوي، أما الفصل الثاني فيتعلق بمبيدات الحشرات الكابحة للكولينستيراز، سميتها وظواهر المقاومة لدى الحشرة.

وفي الأخير، خلاصة متبوعة بملحق.

الكلمات المفتاحية :

كولينستيراز- سمية- مبيد الحشرات- الفوسفور العضوي- acridienne