PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

Le système nerveux central (SNC) reçoit, interprète et analyse lôinformation sensorielle puis produit la réponse motrice. Il est constitué de lôencéphale et la molle épinière (**Biousse et Bousser, 1998**).

I-1-Les cellules de système nerveux central

Les cellules caractéristiques du système nerveux sont les neurones et les cellules gliales **(Clos et Muller, 1997; Van-Praag, 2002).**

I-1-1-Les neurones

Sont des cellules hautement différenciées et spécialisées dans la réception et la transmission de lôinflux nerveux. Elles sont composées du corps cellulaire, autour du corps cellulaire se trouve les dendrites et lôaxone **(William, 1981; Pascal, 2010)**, (fig.06).

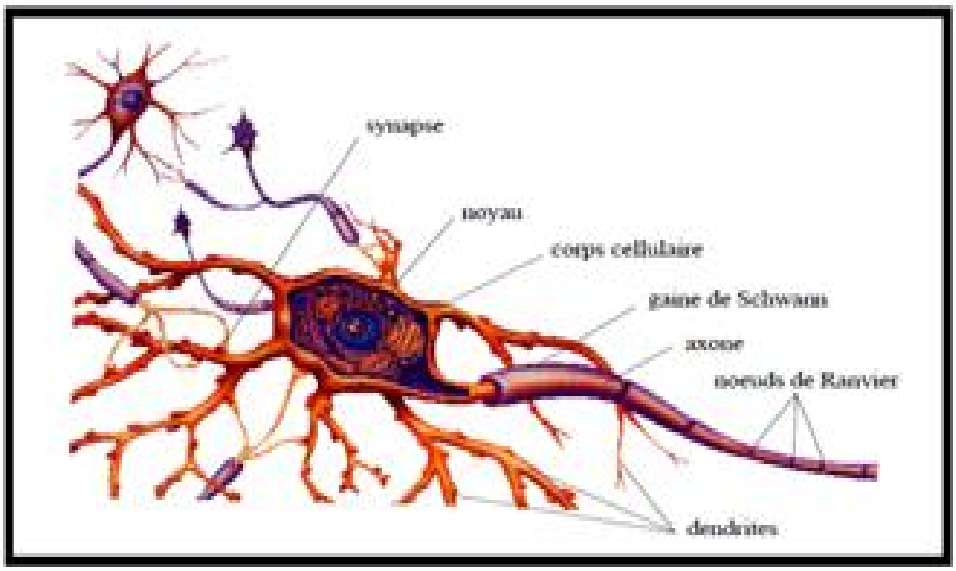


Figure 06 : Structure dôun neurone **(Jean-François et al., 2005).**

I-1-2-Les cellules gliales

On trouve quatre types des cellules gliales dans le SNC, les oligodendrocytes, la microglie, les épendymaires et les astrocytes **(William, 1981; Block et Hong, 2005)**. Elles entourent les neurones et participent au contrôle de lôenvironnement chimique et électrique en leur fournissant des nutriments et en éliminant leurs déchets **(William, 1981)**. Elles sont appelées

PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

cellules produisent des facteurs de croissance et
stensenet al., 2013).

Le rôle de leur dysfonctionnement dans la pathologie de système nerveux est seulement souligné en années récentes. Par exemple dans la maladie dôAlzheimer les cellules gliales sont suspectées dôinduire une inflammation chronique dans le cerveau en réponse au dépôt des plaques ß amyloïdes **(Koistinaho et al., 2004; Pihlaja et al., 2011)**. De plus les astrocytes sont considérées comme une source majeure de production de peroxynitrite, ce dernier induit la nitration des protéines y compris les ß amyloïdes dans la maladie dôAlzheimer, interfèrent avec plusieurs voies de signalisation, perturbent la respiration mitochondriale et provoquent la mort cellulaire **(Kummer et al., 2011)**.

II. Neurotoxicité et effets neurologiques

Tel que mentionné précédemment, le deltamethrine peuvent induire des effets neurotoxiques, ce qui provoque dôailleurs lôeffet insecticide recherché. Le deltamethrine ont un effet sur le système nerveux central et périphérique, en raison d'une ouverture prolongée des canaux sodiques. Le mode dôaction est bien détaillé dans plusieurs études biochimiques. Le deltamethrine augmentent la perméabilité de la membrane cellulaire aux ions sodium, ce qui prolonge lôinflux nerveux et augmentent le temps de repolarisation des cellules. Il a aussi été démontré que deltamethrine bloquent les récepteurs GABA, qui est un inhibiteur de neurotransmetteurs et donc ce deltamethrine prolongent dôautant plus lôinflux nerveux en empêchant la boucle de rétroaction inhibitrice de neurotransmetteurs (figure 07). La différence de toxicité entre lôinsecte et lôhumain repose sur lôhétérogénéité des sous-unités Ŭ des canaux sodique chez les mammifères alors que lôinsecte nôa quôun type de sous-unité, vulnérable au deltamethrine (**Mylène, 2015**).

Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

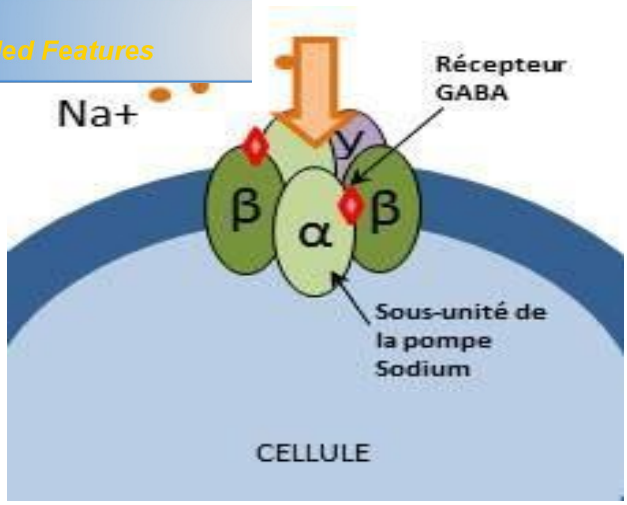


Figure 07. Schéma dôune pompe à sodium et sites dôaction des pyréthrinoïdes.

Les symptômes neurotoxiques associés à lôintoxication au deltamethrine du type I sont associés aux tremblements (T) tandis que ceux du type II sont associés au syndrome CS, soit à la salivation et à la choréo-athétose (caractérisée par des contractions musculaires irrégulières

II.1. Définition de la neurotoxicité

Un produit chimique est considéré comme neurotoxique sôil est capable dôinduire des dysfonctionnements neuronaux ou des lésions du système nerveux bien documentés sur des effets durables aux niveaux 4, 5 ou 6 (**II.4**) (**Johnsen H. et al 1992**).

II.2. Cibles des substances neurotoxiques

ÅAction toxique sur le neurone

- membranes excitables
- systèmes de neurotransmission
- structure interne du neurone

ÅDégénération toxique

- gaine de myéline (démyélinisation)
- cellules astrocytaires

ÅAction toxique

- cellules sensorielles
- vaisseaux du système nerveux (**Spencer et Schaumburg 1984**)

Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

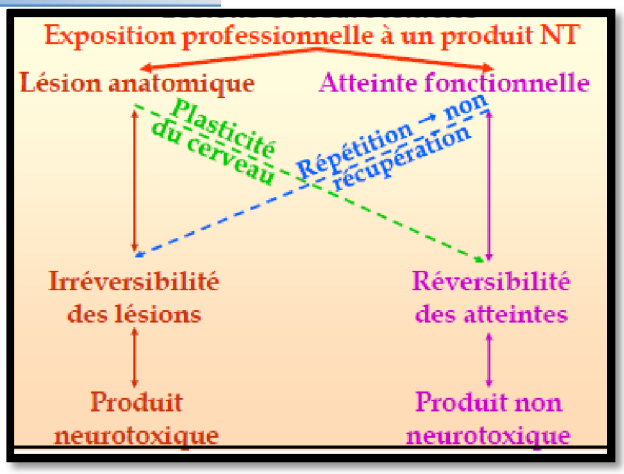


Figure 08 : lésions et neurotoxicité

II.3. Mécanismes dôaction neurotoxique des pesticides

De nombreuses études ont montre que plusieurs pesticides exercent une action neurotoxique chez lôHomme. Ainsi une neurotoxicite (manifestations neurocomportementales, mnésiques...) a été observée lors dôintoxication aigue (par exemple : par des organophosphorés, des organochlorés, des carbamates ou des pyréthrinoïdes). Lôeffet de basses concentrations de pesticides chez des populations exposées chroniquement est plus difficile a appréhender, notamment en raison des difficultés a modéliser ce type dôexposition. A titre dôexemple, les cultures cellulaires ou lôutilisation dôanimaux de laboratoire ne permettent que difficilement de rechercher des effets a long terme. Des études épidémiologiques ont néanmoins permis de retrouver fréquemment un lien potentiel entre lôexposition a certains pesticides et la maladie de Parkinson, bien que de nombreuses données concernant par exemple la durée ou lôintensité de lôexposition restent imprécises.

(http://www-etud.iro.umontreal.ca/2008)

PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

durée et dose) (Johnsen. et *al,* 1992).

Gravité	Effets neurotoxiques
1	Symptômes subjectifs réversibles
2	Symptômes subjectifs irréversibles
3	Modifications biochimiques
4	Modifications physiologiques/psychocomportementales
5	Modifications neurologiques
6	Modifications morphologiques

III. Pesticides et Maladies de Parkinson et DôAlzheimer

Lôexposition à des pesticides semble également liée à un risque plus grand de développer les maladies de Parkinson et dôAlzheimer . Ainsi une étude française récente montre que, chez des agriculteurs hommes utilisant des pesticides, le risque de développer la maladie de parkinson était multiplié par 5.6 et celui de développer la maladie dôalzheimer multiplié par 2.4 par rapport à des groupes non exposés à des pesticides **(Baldi et *al.*, 2001).**

III.1. Alzheimer

Les facteurs responsables de la maladie dôAlzheimer restent encore largement énigmatiques. De façon générale, sa prévalence augmente avec lôâge de la population et un certain nombre de facteurs génétiques ont été identifiés comme favorables à son apparition. Cependant, les analyses épidémiologiques montrent que dôautres causes environnementales pourraient intervenir, tant dans la précocité du déclenchement des processus pathogènes que dans lôextension des symptômes. Deux études pratiquées dans une région rurale de lôétat de lôUtah aux Etats Unis (Cache County) envisagent les répercussions de la maladie sur lôaidant naturel et lôexposition à des pesticides **(Marie-Josée Leclerc., 2007).**

PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

me cohorte que celle utilisée pour le travail précédent sur les méfaits éventuels de lôexposition aux pesticides au sein dôune population rurale. Les pesticides de la famille des organochlorés et organophosphorés inhibent lôenzyme acétylcholinestérase, perturbant ainsi le fonctionnement du système nerveux. Lôétude visait à déterminer leur action sur la prévalence de la maladie dôAlzheimer. Une population de 3 084 personnes, indemnes de troubles cognitifs au départ, a été suivie et leur état de santé évalué après 3, 7 et 10 ans. Parmi ces personnes, 572 ont déclaré avoir été exposées à des pesticides pendant un temps moyen de 7,2 ans. Les caractéristiques de cette population lors de lôinclusion dans lôétude sont résumées dans le tableau ci-dessous :

Dans cette cohorte, 316 personnes ont été exposées à des composés pesticides de type organophosphorés, 256 à des organochlorés, 25 à des carbamates et 28 à des bromures de méthyle. Au total, 500 personnes ont développé une démence au cours du suivi, dont 344 une maladie dôAlzheimer. Le risque de démence, toutes causes confondues, était augmenté de 38% chez les personnes qui avaient été exposées à des pesticides et plus particulièrement de 42% (hazard ratio = 1,42 ; IC à 95% = 1,06-1,91) pour ce qui est de la maladie dôAlzheimer. Le risque de maladie dôAlzheimer était légèrement plus élevé après exposition à des composés organophosphorés. Ainsi, non seulement les pesticides semblent augmenter le risque de maladie de Parkinson, mais également le risque de démence de type Alzheimer, ce qui confirme le potentiel neurotoxique de ces molécules organiques très largement répandues dans les régions agricoles **(Norton MC et *al.*, 2010).**

III.1.1. Définition

La maladie d'Alzheimer est une maladie neurodégénérative du tissu cérébral qui entraîne la perte progressive et irréversible des fonctions mentales. C'est la principale cause de démence chez les personnes âgées, touchant environ 24 millions de malades à travers le monde. Au Canada, elle représente 64% de tous les cas de maladies cognitives irréversibles. Le processus neurodégénératif responsable de la maladie est encore mal connu : il serait dû à la formation de plaques amyloïdes et d'agrégats de protéines tau formant les dégénérescences neurofibrillaires. L'atrophie neuronale résultante touche dans un premier temps le lobe temporal interne (et notamment l'hippocampe) puis les cortex associatifs frontaux et temporo-pariétaux à un stade plus avancé. Il ne s'agit pas d'une " nouvelle maladie " car elle a toujours existé. La maladie d'Alzheimer a été identifiée aux environs de 1906 par un médecin allemand, le Dr Alois Alzheimer. Il s'agit une maladie dégénérative qui détruit les cellules

PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

s précoces sont des troubles cognitifs, des problèmes tionnelles **(Marie-Josée Leclerc D.O., 2007).**

III.1.2. Maladie neurodégénérative

Une maladie neurodégénérative est une maladie qui affecte le fonctionnement du cerveau ou plus généralement le système nerveux de façon progressive au cours de son évolution. Celle ci peut être plus ou moins longue (de quelques semaines à plusieurs années). Le processus en cause consiste généralement en une détérioration du fonctionnement des cellules nerveuses, en particulier les neurones, voire à leur mort cellulaire. La conséquence pour le malade est donc une altération progressive souvent irréversible des fonctions nerveuses qui peut conduire à son décès. En fonction des régions du système nerveux atteintes par la maladie, les troubles pourront affecter la motricité, le langage, la mémoire, la perception, la cognition... On distingue donc les maladies atteignant le système nerveux central de celles touchant le système nerveux périphérique, voire le système nerveux autonome. Une autre distinction porte sur l'étiologie suivant que la pathologie soit génétique ou non. Dans de nombreux cas, toutefois, les causes exactes du déclenchement de la maladie restent inconnues. **(Marie-Josée Leclerc D.O., 2007).**

Le cerveau du patient atteint de la maladie d'Alzheimer présente deux types de lésions :

- Les plaques amyloïdes
- Les dégénérescences neurofibrillaires

- Les **plaques amyloïdes (ou plaques séniles)**

Il s'agit de lésions extracellulaires de la maladie d'Alzheimer. Ces plaques correspondent à l'accumulation dûn peptide anormal et neurotoxique de 42 acides aminés, le peptide bêtaamyloïde. Ce peptide, normalement de 40 acides aminés, provient d'un mauvais clivage de la protéine APP (Amyloïd Protein Precursor). Ceci participerait à l'entrée massive de calcium dans le neurone et activerait la microglie (réaction inflammatoire), ce qui entraîne la mort inéluctable du neurone par nécrose ou par apoptose. Ces plaques sont essentiellement localisées dans le néocortex et l'hippocampe **(Marie-Josée Leclerc D.O., 2007).**

PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

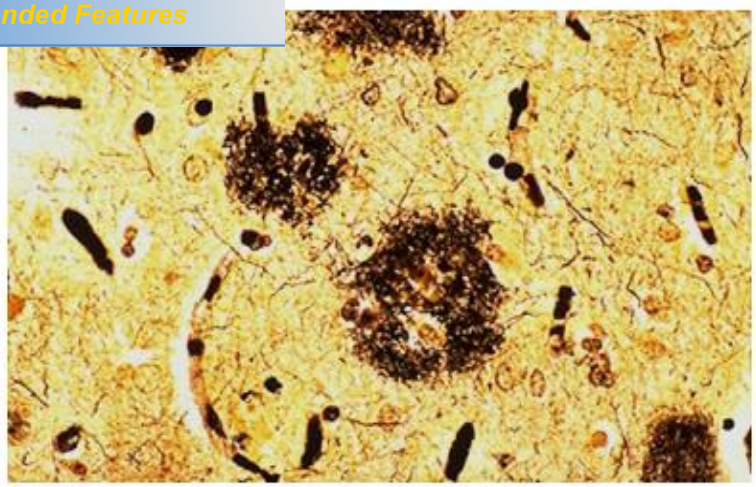


Figure 09: Les plaques de la maladie d'Alzheimer se voient ici avec une tache d'argent **(Marie-Josée Leclerc., 2007).**

Plusieurs stratégies de thérapies sont envisagées en recherche, comme la création d'un vaccin anti-peptide Aβ, l'augmentation de l'activité de l'enzyme impliquée dans le clivage physiologique de la protéine APP, ou encore la diminution de l'activité de la β-sécrétase, à l'origine de la libération des peptides Aβ.

Le codage des protéines obéit à des mécanismes biochimiques et moléculaires complexes, à dessin d'assumer des fonctions normales de vie ou de mort (apoptose) de nos cellules.

(Marie-Josée Leclerc., 2007).

- **Les dégénérescences neurofibrillaires**

Il s'agit de lésions cellulaires secondaires à l'accumulation de la protéine tau (protéine d'association aux microtubules qui font partie du cytosquelette) hyperphosphorylées, responsable de la formation de filaments appariés. Lorsque la protéïne tau est hyperphosphorylée, elle va se conformer en paire de filaments hélicoïdaux, puis s'agréger pour former les neurodégénérescences fibrillaires. Les substances nécessaires au bon fonctionnement du neurone ne pourront donc plus être acheminées jusqu'au corps cellulaire et le neurone va mourir **(Marie-Josée Leclerc., 2007).**

PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

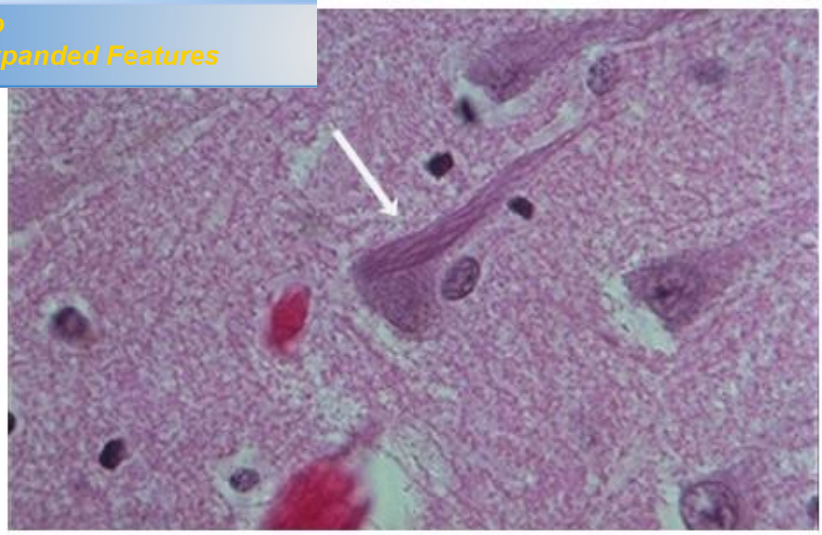


Figure 10 : «emmêlement» neurofibrillaire de la maladie d'Alzheimer **(Marie-Josée Leclerc., 2007).**

III.1. 3. Symptômes

Le premier symptôme frappant est;

- La perte du souvenir des événements récents (amnésie) ; elle se manifeste initialement par des distractions mineures qui s'accentuent progressivement avec la progression de la maladie, tandis que les souvenirs plus anciens sont relativement préservés.
- Par la suite, les déficits cognitifs s'étendent aux domaines du langage (aphasie),
- De l'organisation des mouvements (apraxie),
- De la reconnaissance visuelle (agnosie) et des fonctions exécutives (telles que la prise de décision et la planification). Ces derniers symptômes reflètent en particulier le processus pathologique de dégénérescence atteignant les lobes frontaux du cerveau.

Des sautes d'humeur **(Marie-Josée Leclerc D.O., 2007).**

III.1.4. Génétique de la maladie dôAlzheimer

- **Formes génétiques**

Moins de 1% des malades présentent une maladie d'Alzheimer d'origine purement génétique. Cette forme se caractérise par :

- L'apparition des signes avant 60 ans ;
- Une transmission autosomique dominante (la moitié de chaque génération est atteinte).

Deux gènes sont impliqués :

- Une mutation du gène APP situé sur le chromosome 21 qui code un précurseur de la protéine amyloïde (cinq mutations du codon 717 sont connues) ;

PDF Complete
Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

le chromosome 14 (nombreuses mutations qui sont **Leclerc D.O., 2007).**

III.2. Parkinson

La maladie de Parkinson résulte de la dégénérescence progressive de neurones dopaminergiques de la *pars compacta* localisée dans la substance noire (**figure 11**).

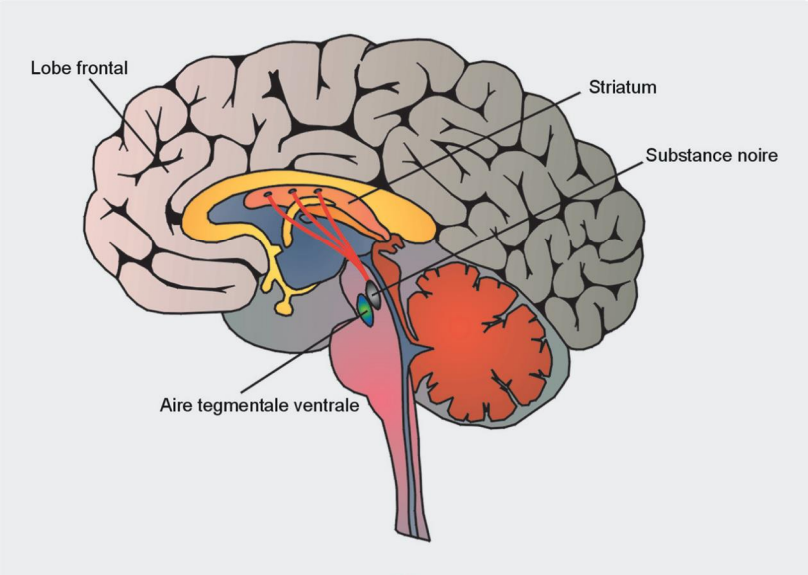


Figure 11 : Coupe de cerveau montrant la localisation de la substance noire et du striatum70

(Richardson et coll., 2005)

Ceux-ci projettent leurs axones dans le striatum qui joue un rôle essentiel dans la coordination motrice. La dégénérescence de ces neurones explique plusieurs symptômes caractérisant la maladie comme lôinstabilité posturale.

La maladie de Parkinson se declare quand plus de 50 % des neurones dopaminergiques de la substance noire et 75 % du contenu en dopamine au niveau striatal, ont disparu. Cette sensibilité particulière aux processus de dégénérescence sôexpliquerait par les propriétés intrinsèques de ces neurones71 qui seraient dans un état basal de stress oxydant (**Richardson et coll., 2005)** lie a :

Åune production intrinsèque de dérives réactifs de lôoxygène (DRO) au cours du métabolisme de la dopamine, soit par auto-oxydation, soit par la réaction catalysée par la monoamine oxydase B (MAO-B) (**Foley et Riederer, 2000**).

Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.
Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features

ydants (glutathion) et une expression basse de pour conséquence directe, un seuil de sensibilite plus bas en cas dôaugmentation de la concentration en DRO (**Bharath et coll., 2002**).

Dans les cerveaux post-mortem de personnes decedees de maladie de Parkinson, une augmentation des marqueurs du stress oxydant est observee (adduits sur lôADN, peroxydation des proteines et des lipides). Ces oxydations peuvent etre detectees experimentalement avant la formation des corps de Lewy (agregats cytoplasmiques). Or, de nombreux pesticides entrainent un stress oxydant dans plusieurs modeles testes (**Banerjee et coll., 2001**).