

**République Algérienne Démocratique et  
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique  
Université Salah Bounider Constantine3  
Faculté de médecine  
Département de pharmacie**



**Mémoire de fin d'étude en vue de l'obtention du diplôme de  
Docteur en Pharmacie**

**THEME**

**BIOSURVEILLANCE DES TRAVAILLEURS EXPOSÉS AUX PESTICIDES  
ORGANOPHOSPHORÉS : DOSAGE DE L'ACTIVITÉ CHOLINESTÉRASIQUE PAR LA  
MÉTHODE DE SECONZAC**

Soutenu publiquement le : 29/06/2025

**Présenté par :**

- Belkhodja Melissa Yasmine
- Brihmat Tinhinane Rofeida
- Cheriet Zahrat El Oula

**Encadré par :**

- Pr. Benboudiaf Sabah

**Membres du jury :**

- Pr. Mecheri Imane
- Pr. Tehami Soumia
- Dr. Boudmagh Kenza
- Dr. Cherchar Imane

Année universitaire : 2024 - 2025

# Table des matières

|                                                                |           |
|----------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>INTRODUCTION GÉNÉRALE.....</b>                              | <b>1</b>  |
| <b>PARTIE THÉORIQUE.....</b>                                   | <b>3</b>  |
| <b>CHAPITRE I : REVUE DE LA LITTÉRATURE .....</b>              | <b>4</b>  |
| <b>I. LES PESTICIDES .....</b>                                 | <b>4</b>  |
| 1.1 Définition des pesticides .....                            | 4         |
| 1.2 Utilisation des pesticides.....                            | 4         |
| 1.3 Fabrication des pesticides .....                           | 6         |
| 1.4 Classification des pesticides .....                        | 6         |
| <b>II. LES PESTICIDES ORGANOPHOSPHORÉS .....</b>               | <b>11</b> |
| <b>II.1 Structure chimique .....</b>                           | <b>11</b> |
| <b>II.2 Classification des pesticides OP .....</b>             | <b>11</b> |
| <b>II.3 Propriétés physico-chimiques.....</b>                  | <b>13</b> |
| <b>II.4 Utilisation et sources d'exposition.....</b>           | <b>14</b> |
| <b>II.5 Toxicocinétique des organophosphorés .....</b>         | <b>16</b> |
| II.5.1 Absorption .....                                        | 16        |
| II.5.2 Distribution .....                                      | 17        |
| II.5.3 Métabolisme.....                                        | 17        |
| II.5.4 Élimination .....                                       | 18        |
| <b>II.6 Mécanisme d'action toxique.....</b>                    | <b>19</b> |
| II.6.1 Rappels physiologiques sur les cholinestérases.....     | 19        |
| II.6.2 Interactions avec les OP .....                          | 29        |
| II.6.3 Facteurs influençant l'activité cholinestérasique ..... | 33        |
| <b>II.7 Symptomatologie des intoxications aux OP .....</b>     | <b>36</b> |
| II.7.1 Intoxications aiguë .....                               | 36        |
| II.7.2 Intoxication chronique.....                             | 38        |
| <b>II.8 Traitement des intoxications .....</b>                 | <b>40</b> |
| II.8.1 Traitement évacuateur .....                             | 40        |
| II.8.2 Traitement symptomatique .....                          | 40        |
| II.8.3 Traitement antidotal .....                              | 42        |
| <b>III. SURVEILLANCE D'EXPOSITION.....</b>                     | <b>44</b> |

|                                                                                                                                   |           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>III.1 Surveillance biologique .....</b>                                                                                        | <b>44</b> |
| <b>III.2 Surveillance clinique .....</b>                                                                                          | <b>49</b> |
| <b>IV. MÉTHODE DE DOSAGE DE L'ACTIVITÉ CHOLINESTÉRASIQUE .....</b>                                                                | <b>50</b> |
| IV.1 Méthode de SECONZAC (voir partie pratique) .....                                                                             | 50        |
| IV.2 Méthode d'ELLMAN et ses modifications.....                                                                                   | 50        |
| IV.3 Techniques alternatives pour mesurer l'activité cholinestérasique .....                                                      | 53        |
| <b>PARTIE PRATIQUE .....</b>                                                                                                      | <b>55</b> |
| <b>CHAPITRE I : OBJECTIFS.....</b>                                                                                                | <b>56</b> |
| <b>CHAPITRE II : MATÉRIELS ET MÉTHODE .....</b>                                                                                   | <b>57</b> |
| <b>II.1 TYPE D'ÉTUDE ET POPULATION CIBLE .....</b>                                                                                | <b>57</b> |
| II.1.1 Type d'étude .....                                                                                                         | 57        |
| II.1.2 Population cible.....                                                                                                      | 57        |
| <b>II.2 CRITÈRES D'INCLUSION ET DE NON-INCLUSION DU GROUPE NON EXPOSÉ .....</b>                                                   | <b>58</b> |
| <b>II.3 COLLECTE DE DONNÉES.....</b>                                                                                              | <b>58</b> |
| <b>II.4 TECHNIQUES D'ANALYSE .....</b>                                                                                            | <b>59</b> |
| II.4.1 Dosage enzymatique .....                                                                                                   | 59        |
| II.4.2 Analyse statistique .....                                                                                                  | 62        |
| <b>CHAPITRE III : RÉSULTATS .....</b>                                                                                             | <b>63</b> |
| <b>III.1 ANALYSE DESCRIPTIVE.....</b>                                                                                             | <b>63</b> |
| III.1.1 Description de la population.....                                                                                         | 63        |
| III.1.2 Caractéristiques professionnelles des travailleurs exposés : .....                                                        | 70        |
| III.1.3 Profil de l'activité cholinestérasique totale (AChE) et plasmatique (BuChE).....                                          | 74        |
| <b>III.2 ANALYSE INFÉRENTIELLE.....</b>                                                                                           | <b>79</b> |
| III.2.1 Tests de Comparaison : .....                                                                                              | 79        |
| III.2.2 Étude de corrélation : activité cholinestérasique et paramètres d'exposition.....                                         | 85        |
| <b>CHAPITRE IV : DISCUSSION.....</b>                                                                                              | <b>93</b> |
| <b>IV.1 Étude des facteurs confondants .....</b>                                                                                  | <b>93</b> |
| <b>IV.2 Profil de l'activité cholinestérasique totale (AChE) et plasmatique (BuChE) chez les exposés vs les non exposés .....</b> | <b>99</b> |

|                                                                                                            |            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>IV.3 Activité cholinestérasique et caractéristiques professionnelles des travailleurs exposés .....</b> | <b>102</b> |
| <b>IV.4 Limite de l'étude.....</b>                                                                         | <b>104</b> |
| <b>IV.5 Recommandations .....</b>                                                                          | <b>105</b> |
| <b>V. CONCLUSION .....</b>                                                                                 | <b>107</b> |
| <b>REFERENCES .....</b>                                                                                    | <b>108</b> |
| <b>ANNEXE.....</b>                                                                                         | <b>1</b>   |
| <b>ANNEXE I : Techniques alternatives pour mesurer l'activité cholinestérasique.....</b>                   | <b>1</b>   |
| I.1 Méthodes manométriques.....                                                                            | 1          |
| II.2 Méthodes potentiométriques.....                                                                       | 2          |
| I.3 Méthodes photométriques (mesure du changement de pH).....                                              | 4          |
| I.4 Méthodes titrimétriques .....                                                                          | 5          |
| I.5 Méthodes fluorométriques .....                                                                         | 7          |
| I.6 Spectrométrie de masse .....                                                                           | 8          |
| I.7 Méthodes polarographiques.....                                                                         | 8          |
| I.8 Méthodes radioisotopiques .....                                                                        | 9          |
| I.9 Biocapteurs.....                                                                                       | 10         |
| <b>II. Des innovations pour mesurer l'activité cholinestérasique :.....</b>                                | <b>12</b>  |
| <b>Annexe II : Fiche de renseignement des sujets exposés.....</b>                                          | <b>16</b>  |
| <b>Annexe III : Fiche de renseignement des sujets non exposés .....</b>                                    | <b>19</b>  |
| <b>Annexe IV : Photos prises lors de la manipulation au laboratoire .....</b>                              | <b>21</b>  |
| IV.1 Appareillage .....                                                                                    | 21         |
| VI. Protocole de la méthode .....                                                                          | 23         |

## Résumé

**Introduction :** Les pesticides organophosphorés (OP), agents neurotoxiques inhibiteurs des cholinestérases, exposent les travailleurs industriels à des risques sanitaires. Cette étude évalue l'impact d'une exposition professionnelle chronique aux OP par le dosage de l'activité cholinestérasique, utilisée comme biomarqueur d'effet dans le cadre de la biosurveillance d'exposition professionnelle. **Matériels & méthodes :** Un dosage de l'activité cholinestérasique a été conduit auprès de **86 participants** (une biosurveillance chez **44** travailleurs exposés [GE] d'une usine de production de pesticides et **42** témoins non exposés [GNE]). L'activité cholinestérasique totale (AChE) et plasmatique (BuChE) ont été dosées par méthode colorimétrique de Seconzac. L'observance des équipements de protection individuelle (EPI) et les covariables (âge, tabac, antécédents pathologiques, traitement médical, ancienneté, poste) ont été analysées via des tests de comparaison, de corrélation et des modèles de régression. **Résultats :** **Aucune différence intergroupe** significative : AChE (GE:  $7992 \pm 2575$  UI/L vs GNE:  $8129 \pm 1154$  UI/L;  $*p^* = 0.78$ ) et BuChE (GE:  $5807 \pm 2443$  UI/L vs GNE:  $5159 \pm 1754$  UI/L;  $*p^* = 0.15$ ). **Corrélations protectrices :** Chez les opérateurs à haut risque, le port strict des EPI corrèle avec une AChE plus élevée ( $*r^* = 0,23$   $*p^* = 0.027$ ). **Susceptibilités individuelles :** 5 cas d'AChE sub-normale (2 GE, 3 GNE) et 2 cas de BuChE basse (GE). **Effet cumulatif :** l'écart observé entre les groupes (**GE: 2185 vs GNE: 2970 UI/L**) suggère que l'exposition prolongée aux pesticides chez les sujets exposés entraîne une inhibition significativement plus marquée de l'AChE érythrocytaire par rapport aux non exposés et une induction compensatoire de la BuChE, ou la régénération étant plus rapide (7 % par jour). **Discussion :** L'absence d'inhibition globale malgré l'exposition reflète probablement l'efficacité des EPI lorsqu'ils sont correctement utilisés, une analyse à distance d'exposition ou exposition faible aux OP (deux pesticides, Dichlorvos et Chlorpiryhos, sont fabriqués parmi un ensemble de pyréthrinoïdes sans impact sur l'AChE). Les valeurs sub-normales chez certains travailleurs non protégés soulignent des vulnérabilités individuelles. La corrélation entre ancienneté et BuChE suggère un effet adaptatif méritant une investigation plus poussée. **Conclusion :** Ces données servent de référence pour de futures études sur l'exposition résiduelle via le biomonitorage biologique et métabolique plus spécifique. L'efficacité des EPI contre la neurotoxicité des OP est démontrée, nécessitant des protocoles renforcés pour les travailleurs vulnérables.

**Mots-clés :** Pesticides organophosphorés ; Cholinestérases ; Biosurveillance d'exposition professionnelle ; Neurotoxicité

## Abstract

**Introduction** : Organophosphate pesticides (OP), neurotoxic agents that inhibit cholinesterases, expose industrial workers to health risks. This study evaluates the impact of chronic occupational exposure to OP by measuring cholinesterase activity, used as an effect biomarker within the framework of occupational exposure biomonitoring. **Materials & methods** : Cholinesterase activity was measured in **86 participants** (biomonitoring of **44** exposed workers [EG] from a pesticide factory and **42** unexposed controls [UG]). Total cholinesterase activity (AChE) and plasma cholinesterase (BuChE) were measured using Seconzac's colorimetric method. Compliance with personal protective equipment (PPE) and covariables (age, smoking, medical history, medication, seniority, job position) were analyzed through comparison tests, correlation analysis, and regression models. **Results : No significant intergroup differences:** AChE (EG:  $7992 \pm 2575$  IU/L vs UG:  $8129 \pm 1154$  IU/L;  $p = 0.78$ ), BuChE (EG:  $5807 \pm 2443$  IU/L vs UG:  $5159 \pm 1754$  IU/L;  $p = 0.15$ ). **Protective correlations:** Among high-risk operators, strict PPE use correlated with higher AChE levels ( $r = 0.23$ ;  $p = 0.027$ ). **Individual susceptibilities:** 5 cases of below normal AChE (2 EG, 3 UG) and 2 cases of decreased BuChE (EG). **Cumulative effect:** The observed difference between groups (**EG: 2185 vs UG: 2970 IU/L**) suggests that prolonged exposure to pesticides in exposed individuals leads to significantly greater inhibition of erythrocyte AChE compared to unexposed individuals, along with a compensatory induction of BuChE, whose regeneration is faster (7 % per day). **Discussion** : The absence of overall inhibition despite exposure probably reflects the effectiveness of PPE when properly used, a delayed exposure analysis, or low OP exposure (two pesticides, Dichlorvos and Chlorpyrifos, are produced a long with a group of pyrethroids that do not affect AChE). Subnormal values in some unprotected workers highlight individual vulnerabilities. The correlation between seniority and BuChE suggests an adaptive effect that deserves further investigation. **Conclusion** : These data serve as a reference for future studies on residual exposure through more specific biological and metabolic biomonitoring. The effectiveness of PPE against OP neurotoxicity is demonstrated, requiring strengthened protocols for vulnerable workers.

**Keywords** : Organophosphate pesticides; Cholinesterases; Occupational exposure biomonitoring; Neurotoxicity