



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université de Larbi Tebessi –Tebessa-
Faculté des Sciences Exactes et Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie Appliquée



Mémoire

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de **Master**

En : Sciences biologiques

Option : Toxicologie

Par :

AKRAM rouabhi & REYENE hachichi & NADIA mekhaznia

Intitulé :

**la cytotoxicité, la génotoxicité et la perturbation
endocrinienne par les pyréthriinoïdes**

Devant le jury :

M. MENACEUR Fouad	Pr	<i>Université de TEBESSA</i>	Président
M. GASMI Salim	M.C.A	<i>Université de TEBESSA</i>	Rapporteur
M. ROUABHI Rachid	Pr	<i>Université de TEBESSA</i>	Examineur

Date de soutenance : 14/ 06 / 2022

Remerciement

Ce mémoire vient finaliser deux ans de travail. Il marque un terme à cette expérience professionnelle mais aussi personnelle qui n'aurait pas été réalisée sans le savoir et le soutien de nombreuses personnes. Nous tenons ainsi à remercier en quelques lignes tous ceux qui, de près ou de loin ont contribué à ce travail, en espérant n'oublier personne et il faut trouver les mots justes. Nous allons essayer de faire de nos mieux.

*Nous remercions tout d'abord **ALLAH**, le tout puissant et le maître de l'univers qui nous a donné la forte volonté et la patience afin d'accomplir ce travail et qui nous a toujours guidé vers le bon chemin.*

*Nous doive tous les respects à notre encadreur le **Dr. GASMI. Salim**, pour son soutien moral et matériel à la réalisation de ce travail.*

*Nous tenons également à remercier à **Pr. ROUABHI.rachid** qui nous a fait un grand honneur en acceptant de présider ce jury.*

*Nos remerciements s'orientent ensuite vers **Pr. MENACEUR.fouad** qui nous a fait*

L'honneur d'avoir accepté d'examiner et juger ce travail.

Nos plus vifs remerciements vont également à :

La promotion de toxicologie

*Nous remercions également l'ensemble des enseignants qui ont contribué à Notre formation universitaire Enfin, nous tenons à remercier mes ami(e)s pour
Leurs soutiens et encouragement*

Merci à tous.

Dédicace

*D'abord je dis alhamdu li **ALLAH** qui M'A GUIDÉ, M'A FORMÉ QUI M'A AIDÉ*

M'A MONTRÉ les voies parfaites dans ma vie, pour réussir.

En exprimant ma gratitude, je dédie cet humble acte à ceux à qui, en quelques

mots que ce soit, je ne pourrai jamais exprimer mon amour sincère.

*mon cher père **LAMINE** qui est au paradis incha**ALLAH***

A la femme qui a souffert sans me laisser souffrir, qui a dit non à mes exigences et

*qui n'a ménagé aucun effort pour me plaire : ma mère bien-aimée **A'SAÏDA**.*

*A ma chère soeur **ABIR** qui apporte de la joie à la famille*

et à mes frères qu'Allah les protège et leur accorde succès et bonheur.

A mes amis que j'ai connu jusqu'à présent Merci pour vos encouragements.

*et bien sûr un grand merci à mes professeurs **RACHID Rouabhi** , **SALIM Gasmî***

qui m'ont appris qu'il n'est jamais trop tard pour chasser mes passions

Merci

Akram

Dédicace

A mon père que dieu l'accueille à son vaste paradis

A ma chère et adorable mère en témoignage de ma grande affection

*A mes sœurs : **Warda, Siham, Nawal, et Takwa** pour leurs soutiens morales*

*A mon petit frère: **Houba***

*A mon fiancé : **Abd el-Nasser** pour son soutien financier et morale*

*A marie de ma sœur: **Ahmed***

A tous les membres de ma famille

A tous mes amis, mes camarades de la promotion 2021-2022 toxicologie

A tous les personnes que j'aime.

Je dédie ce travail

Nadia

Dédicace

Tout d'abord nous remercions Dieu Tout-Puissant pour toute sa volonté et le courage qu'il nous a donné pour terminer cette lettre, il était et sera toujours à nos côtés pour faire n'importe quel travail.

Je tiens à remercier tous ceux qui m'ont aidé de près ou de loin à faire ce travail.

*Bien sûr, je n'y serais pas parvenu sans le soutien de ma famille, en particulier de mes sœurs, et un merci tout particulier à mon fiancé et âme sœur, **Ounis Boumhadaf**.*

Merci à mes parents d'avoir toujours cru en moi.

Merci de me soutenir ainsi,

Merci pour votre présence, vos encouragements, vos conseils, votre intérêt constant, et merci pour tout. Nous vous redonnerons le bonheur que vous nous apportez.

*Nos sincères remerciements à toute la famille **Hachichi** à tous nos chers amis qui ont toujours trouvé soutien et réconfort.*

Merci à tous.

Rayene

ملخص

المبيدات الآفات المصنوعة من مادة البيريثرويد الاصطناعية قوة مبيدات حشرية تعمل عن طريق التلامس والابتلاع على مجموعة واسعة جداً من الحشرات ، وعلى جميع المحاصيل وبجرعات منخفضة جداً.

يتمثل الهدف من هذا العمل في تقييم التأثيرات السامة المختلفة التي يسببها النوع 1 والنوع 2 من البييرثرويدات الاصطناعية.

يتم عملنا من خلال جمع وتحليل مجموعة من المقالات العلمية حول التأثيرات السامة لأنواع مختلفة من البييرثرويد على الوظائف الرئيسية للسمية الخلوية للجسم واضطراب الغدد الصماء وتفسير نتائج تلك الدراسات.

تظهر نتائج هذه الدراسات أن البييرثرويدات تسبب العديد من السممية التي تؤثر على السممية الخلوية في الجسم ، فهي تسبب بشكل أساسي الإجهاد التأكسدي الذي ينتج عنه موت الخلايا المبرمج للميتوكوندريا والخلايا العصبية (CSVS) ، (GABA) ، الخلايا النجمية للاستماتة وخلايا الكبد. أظهرت الدراسات أيضاً آثاراً سامة للجينات تلقاً أولياً للحمض النووي في خلايا CHO ، مما يسبب تشوهات مورفولوجية وانحرافات صبغية في الحيوانات المنوية ويؤثر على إمكانات غشاء الميتوكوندريا ، أما بالنسبة لتأثير البييرثرويدات على نظام الغدد الصماء ، فيتمثل في الآثار الضارة المحتملة على خصوبة الذكور و الحمل ، تأثيرات على مستقبلات الهرمون ، انخفاض في هرمون FSH ، LH والتستوستيرون ، تغيرات في الجهاز التناسلي الذكري ، انخفاض في عدد الحيوانات المنوية وحركتها ، بالإضافة إلى تكوين وتشكيل نبيبات منوية غير طبيعية في الخصيتين.

وقد أظهرت نتائج هذه الدراسات أن استخدام هذه المبيدات يسبب العديد من الآثار الضارة بالجسم. يعتبر الأكثر سمية بين البييرثرويدات الأخرى لأنه لا يتحلل تماماً ولا يتم استقلابه بسرعة وبالتالي يتراكم في الدهون.

الكلمات المفتاحية : البييرثرويدات ، سايرمثرين ، دلتامثرين ، رباعي ميثرين ، سمية خلوية ، سمية جينية ، اضطراب الغدد الصماء،التاثيرات السامة

Résumé

L'objectif de ce travail a consisté à évaluer les différents effets toxiques causés par un pyréthrinoides de synthèse de type 1 et de type 2.

Notre travail se fait par la collecte et l'analyse d'un ensemble d'articles scientifiques sur les effets toxiques des différents types de pyréthrinoides sur les principales fonctions de l'organisme : la cytotoxicité, la génotoxicité et les perturbations endocriniennes et l'interprétation des résultats de ces études.

Les résultats de ces études montrent que les pyréthrinoides provoquent de nombreuses toxicités qui affectent l'organisme. Elle entraîne principalement un stress oxydatif qui se traduit par l'apoptose de la mitochondrie et la cellule nerveuse (CSVS, GABA), l'apoptose des astrocytes et la cellule de foie. Des études ont également montré des effets génotoxiques : dommages primaires à l'ADN dans les cellules CHO, provoquant des anomalies morphologiques et des aberrations chromosomiques dans le sperme et affecter le potentiel de la membrane mitochondriale. Quant à l'effet des pyréthrinoides sur le système endocrinien, il est représenté par les effets nocifs possibles sur la fertilité et la grossesse chez l'homme, les effets sur les récepteurs hormonaux, la diminution de la FSH, de la LH et de la testostérone, les modifications du système reproducteur masculin, la diminution du nombre de spermatozoïdes et mouvement, en plus de la formation et de la formation de tubules séminifères anormaux dans les testicules.

Les résultats de ces études ont démontré que l'utilisation de ces insecticides induit plusieurs effets néfastes sur l'organisme. Elle est considérée comme la plus toxique parmi les autres pyréthrinoides, car elle n'est ni complètement dégradée ni rapidement métabolisée et de ce fait s'accumule dans les lipides.

Mots-clés : Les pyréthrinoides, cyperméthrine, deltaméthrine, tétraméthrine, la cytotoxicité, génotoxicité, Les perturbations endocrines, les effets toxiques.

Abstract

Synthetic pyrethroid pesticides have an insecticidal power acting by contact and ingestion on a very wide range of insects, on all crops and at very low doses.

The objective of this work consisted in evaluating the various toxic effects caused by a type 1 and type 2 synthetic pyrethroids.

Our work is done by collecting and analyzing a set of scientific articles on the toxic effects of different types of pyrethroids on the main functions of the body cytotoxicity genotoxicity and endocrine disruption and the interpretation of the results of that these studies.

The results of these studies show that pyrethroids cause many toxicities that affect the body cytotoxicity, it mainly causes oxidative stress that results in apoptosis of mitochondria and nerve cells (CSVS, GABA), apoptosis astrocytes and the liver cell. Studies have also shown genotoxic effects Primary DNA damage in CHO cells, Causing morphological abnormalities and chromosomal aberrations in sperm and Affecting mitochondrial membrane potential, As for the effect of pyrethroids on the endocrine system, it is represented by the possible harmful effects on male fertility and pregnancy, effects on hormone receptors, decrease in FSH, LH and testosterone, changes in the male reproductive system, decrease in sperm count and movement, in addition to the formation and formation of abnormal seminiferous tubules in the testicles.

The results of these studies have shown that the use of these insecticides induce several harmful effects on the body. It is considered the most toxic among the other pyrethroids because it is neither completely degraded nor rapidly metabolized and therefore accumulates in lipids.

Key words: Pyrethroids, cypermethrin, deltamethrin, tetramethrin, cytotoxicity, genotoxicity, endocrine disruption, toxic effects.

Liste des abréviations

%	Pourcentage
(±S9mix)	Source de bioactivation externe
Ach	Acétylcholin
AchE	Acétylcholinestérase
ADN	Acide désoxyribonucléique
ALAT	Alanine aminotransférase
ARN	Acide Ribonucléique
ASAT	Aspartate aminotansférase
ATPase	Adénosine triphosphat
Bcl-2	(lymphome à cellules B 2), codé chez l'homme par le gène BCL2
BIF	Bifenthrine
CAT	Catalase
Cis-DCCA	Détermination de cis-perméthrine, trans-perméthrine
CL50	Concentration létal 50
COX	Une cyclooxygénase (COX), ou prostaglandine-endoperoxyde synthase (PTGS)
CYP	Cyperméthrine
Cyt c	Cytochrome c
DDT	Dichlorodiphényltrichl oroéthane
DES	Dose sans effet
DL50	Dose létale 50
DLM ,DM	Deltaméthrine
DSET	Dose sans effet toxique
ECS	Sister-chromatid exchanges
Egf	Facteur de croissance épidermique
Egfr	Récepteur du facteur de croissance épidermique
EPA	Agence de Protection de l'Environnement

Ero	Oxydoréduction du réticulum endoplasmique
FAO	Food and Agriculture Organization
FSH	Hormone folliculo-stimulante
GPx	Glutathion peroxydase
GSH	Glutathion réduit
GSSH	Glutathion oxydée
GSt	Glutathion-S-transférase
H2O2	Peroxyde d'hydrogène
HAPs	Hydrocarbure aromatique polycyclique
Hb	Hémoglobine
HB-EGF-EGFR	Récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) et son ligand liant l'héparine au facteur de croissance de type EGF (HB-EGF)
HCH	Hexachlorocyclohexane
HDS :	élevé indice de souillabilité
IDF	Indice de fragmentation de l'ADN
IDF H	Indice élevé de fragmentation de l'ADN
IDF M	Indice moyen de M fragmentation de l'ADN
Ige	Immunoglobuline E
Igg	Immunoglobuline G
Igm	Immunoglobuline M
JNK	c-Jun N-terminal kinases (JNKs)
KAR	Killer activation receptors
KIR	Killer inhibitory receptors
l'ADNmt	l'ADN mitochondrial
LC3B II	Un marqueur standard pour les autophagosomes
LH	Hormone lutéinisante
MAPK	Protéine kinase activée par un mitogène (MAPK ou MAP kinase)
MDA	Le malondialdéhyde (MDA), ou aldéhyde malonique
MN	Micronoyaux

OH	Radicales hydroxyle
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OP	Organophosphorés
PBMC	Signifie cellule mononucléaire du sang périphérique
PC	Poids corporel
PH	Potentiel hydrogène
SN	Système nerveux
TNF	Facteur de nécrose tumorale (TNF, cachexine ou cachectine; souvent appelé facteur de nécrose tumorale alpha ou TNF- α)
VSCC	Canal calcique sensible à la tension

Liste des figures

N°	Titres des figures	page
01	Mode d'exposition de l'homme aux pesticides	06
02	<i>Chrysanthemum cinerariaefolium</i>	07
03	Les insecticides de la classe des pyréthrinoïdes	09
04	La structure chimique de la cyperméthrine	10
05	La structure chimique de la DLT	11
06	Structures de quatorze pyréthrinoïdes	12
07	Cible neurales des insecticides neurotoxique	18
08	Compositions de cellule	21
09	La cellule épithéliale	22
10	Les cellules musculaires	23
11	Structure d'un neurone	24
12	Structures et formes des cellules gliales	25
13	Les différents neurotransmetteurs ont des actions opposées ou complémentaires	25
14	Les cellules de tissu conjonctif	26
15	Structure de la mitochondrie	27
16	Structure hépatique	28
17	réactives de l'oxygène (ROS) induites par les pesticides et le stress oxydatif	29
18	Diagramme schématique proposé de la perturbation médiée par la cyperméthrine	33
19	Risque de génotoxicité	48
20	Morphologie de la moelle osseuse (1)	48
21	Morphologie de la moelle osseuse. (2)	49
22	Structure du sperme	50
23	Structure d'ADN La structure de la double hélice fut découverte	51
24	L'ADN mitochondrial	52
25	Structure de gène	53
26	Structure de chromosome	54

27	Effets moléculaires exercés par les pyréthroïde	55
28	Principales glandes endocrines du corps humain	67
29	Localisation de l'hypothalamus dans le cerveau humain	68
30	La glande thyroïde	69
31	Anatomie de testicule humain	70
32	Le système reproducteur féminin	70
33	Coupes testiculaires de souris témoins (partie A), Coupes testiculaires de souris traitées de Delta (partie B)	80

Liste des tableaux

N°	Titre de tableau	page
01	Classement de quelques pyréthriinoïdes	11
02	Donne un récapitulatif des valeurs de DL50	13
03	Les effets de Deltaméthrine sur les mitochondries	36
04	Les effets de deltaméthrine sur Les Cellules nerveuses	37
05	Les effets de deltaméthrine sur Les hépatocytes	38
06	Les effets de Cypermethrin sur les mitochondries	39
07	Les effets de Cypermethrin sur Les Cellules nerveuses	39
08	Les effets de Cypermethrin sur Les hépatocytes	40
09	Les effet des mixte des pyréthriinoïdes sur les mitochondries	41
10	Sur les cellules nerveuses	42
11	Sur les hépatocytes	42
12	Effets génotoxiques sur la moelle osseuse	59
13	Sur le sperme	60
14	Sur les lymphocytes	61
15	Sur les mitochondries	63
16	Fonctions nécessitant d'hormone	71
17	La Perturbation Endocrine par la cyperméthrine	74
18	Effet de l'ingestion à long terme de cyperméthrine sur la fertilité des rats mâles adultes	75
19	Effet de la cyperméthrine (39,66 mg/jour/rat) sur les concentrations sériques De testostérone, FSH et LH	76
20	La Perturbation Endocrine par la deltaméthrine sur Caractéristiques du sperme électroléjaculé ^a	77
21	Résultats cliniques chez les souris gravides après cohabitation avec des souris mâles exposées à la deltaméthrine	78
22	Sur hormones de reproduction testostérone LH et FSH	79
23	Effets de la tétraméthrine sur le poids des testicules et le diamètre des tubules séminifères de rats	81
24	Les effets des pyréthriinoïdes sur le développement neurologique (sur la famme grossesse).	84

25	Résultats généraux de la grossesse.	87
26	Sur les systèmes respiratoire et immunitaire	89
27	Sur le coeur	91
28	Sur les reins	91

Table des matières

Remerciement	
Dédicace	
Résumé	
Abstract	
الملخص	
Liste des abréviations	
Liste des tableaux	
Liste des figures	
Introduction	
Chapitre 01 : Les pesticides Pyréthrinoïdes	
I. Généralités sur les pesticides	05
1. La définition des pesticides	05
1.2. Classification	05
1.3. Les modes d'exposition aux pesticides	06
2. Les Pyréthrinoïdes	06
2.1. Généralités	06
3. Historique des pyréthrinoïdes	07
4. Classification des pyréthrinoïdes	08
• 4.1. Les pyréthrinoïdes de type I	08
• 4.2. Les pyréthrinoïdes de type II	09
5. Utilisation et réglementation	13
6. L'exposition de la population aux pyréthrinoïdes	14
7. Les caractéristiques structurelles et physico-chimiques	15
8. La toxicocinétique des pesticides pyréthrinoïdes	15
• 8.1. Absorption	16

• 8.2. Distribution	16
• 8.3. Métabolisme	17
• 8.4. Élimination	17
9. La toxicodynamique des pesticides pyréthrinoïdes	18
Chapitre 02: La toxicité des pyréthroïdes	
II. La cytotoxicité	
1. définitions	21
2. Les cellules	21
2.1. Les différentes cellules	22
3. Les Mitochondries	27
4. Le Système hépatique (foie)	27
5. Le stress oxydatif	28
6.L'effet cytotoxique des pyréthrinoïdes	
6.1. Induit le stress oxydatif	29
6.2. Sur la Mitochondrie	29
6.3. Sure la cellule nerveu	30
6.4. Sur les cellules de foie	33
7.Analyse des articles	
7.1. La cytotoxicie de deltaméthrine	36
7.2. La cytotoxicie de Cypermethrin	39
7.3. les effet des mixte des pyréthrinoïdes	
• Sur les mitochondries	42
• Sur les cellules nerveuses	42
• Sur les hépatocytes	41
8.Discussion	
III. La génotoxicité	
1. définitions	46

1.1.La génotoxicité	46
1.2.La moelle osseuse	47
1.3.Les lignées cellulaires	48
1.4.Le sperme	49
1.5.L'acide désoxyribonucléique (ADN)	51
1.6.L'ADN mitochondrial	52
1.7.Les gènes	53
1.8.Les chromosomes	53
2. L'effet génotoxique des pyréthri-noïdes	54
2.1. Sur la moelle osseuse et le sperme	55
2.2. Sur le Sperme	56
2.3. Sur les lymphocytes	56
2.4. Sur l'ADN mitochondrial	57
3. Analyse des articles	59
3.1. Sur la moelle osseuse	59
3.2. Sur le sperme	60
3.3. Sur les lymphocytes	61
3.4. Sur les mitochondries	63
4.Discusion	65
IV. La perturbation endocrinienne	67
1. Définitions	67
1.2 Système endocrinien	67
1.1 L'organisation du système endocrinien	68
1.2. Les fonctions nécessitant l'intervention d'hormone et leurs rôles	71
2. Les effets des pyréthroïdes sur le système endocrinien	72
3. analyse des articles	74
3.1. La Perturbation Endocrine par la cyperméthrine	74

3.2. La perturbation Endocrine par la deltaméthrine	77
3.3. La perturbation endocrinienne par la tétraméthrine	81
4.Discussion	82
V. Des Autres effets des pyréthriinoïdes	84
1 . les effets des pyréthriinoïdes sur le développement neurologique	84
2. Sur les systèmes respiratoire et immunitaire	89
3. Sur le coeur	91
4. Sur les reins	91
5. Discussion	92
Conclusion	
Références Bibliographie	

Introduction Générale

Introduction générale

Un grand nombre de produits chimiques différents sont produits pour être utilisés à la maison, dans l'industrie, dans l'agriculture et dans la lutte contre les maladies. On estime maintenant que l'univers des composés chimiques dépasse 5 millions et qu'au moins 80000 produits chimiques sont disponibles sur le marché libre. On estime également que 1000 à 2000 nouveaux produits chimiques entrent sur le marché chaque année et par conséquent, passent dans l'environnement **(Aissaoui et al.,2013)**.

L'usage des pesticides a considérablement augmenté au cours des dernières décennies créant un danger croissant pour la santé des populations, puisque même une exposition de faible intensité a un risque à long terme qui est plus difficile à apprécier, ceux-ci sans parler des effets à court terme qui sont de mieux en mieux connus (effets neurologiques, cancers, malformations congénitales, système immunitaire affaibli et troubles de la reproduction) **(Baldi et al.,1996 ; Trône et al.,2001)**

Parmi les pesticides les plus utilisés dans le monde, en particulier dans le monde arabe, figurent les pyréthrinoides. Ces produits Ils sont utilisés depuis plus de 40 ans et représentent 25% du marché des insecticides **(Timothy et al.,2005)**. Les insecticides les plus utilisés en agriculture, vétérinaire et Ménage. Cette large utilisation s'explique par sa grande efficacité sur les insectes Sécurité relative chez l'homme **(Dorothy.,2011)**.

Au cours de l'apparition de diverses pathologies d'une part, et l'augmentation de l'utilisation humaine de ces pesticides d'autre part, les chiffres de l'organisation mondiale de la santé (OMS) indiquent que la contamination des aliments par les pesticides est la voie d'exposition la plus importante. Les évaluations de risque attribuent 90% de l'exposition à l'alimentation contre 10% à l'eau **(Grimfeld et al.,2002)**, ce qui rend opaque la relation entre ces polluants et l'étiologie de certaines pathologies telles que les maladies métaboliques, les maladies neurodégénérative, les atteintes de la fonction de la reproduction, les altérations neuro-développementales et les cancers **(Baldi et al.,2012)**.

L'objectif général de notre travail est d'évaluer les effets cytotoxicité et génotoxicité et perturbation endocriniens par les pyréthrinoides, Ces travaux sont décrits dans le présent manuscrit qui est composé de deux chapitres : le premier sur les pesticides, le deuxième sur les effets de certains types de les pyréthrinoides. Nous avons collecté et analyser un ensemble d'articles scientifiques basés sur une étude dans un groupe de différents pays.

Chapitre 01

Les pesticides pyr ethrinoïdes

I. Généralités sur les pesticides

1. La définition des pesticides

Le mot « pestis » terme spécifique qui diverge des termes latins « caedere » (tuer) et « pestis » (fléau), fusionner à la langue anglaise dès les années 1940, après à la langue française à la fin des années 1950, et appliquer aussi bien dans le langage courant que scientifique.

Pesticide est un terme générique déterminer les composés dont les propriétés chimiques capable à la lutte contre les espèces indésirables (les animaux, les végétaux, champignons, parasites, insectes...), (Katsuday.,2011).

Mais ils peuvent aussi contrôler la croissance des végétaux, posséder des caractères défoliantes ou dessiccantes ou réformer le stockage ou le transport des produits de culture. Les pesticides forment d'une ou ensembles des substances chimiques très variées minérales ou organiques, synthétiques ou naturelles.

Le mot « pesticides » comprend non seulement les produits phytosanitaires (phytopharmaceutique) employés en agriculture mais aussi les produits zoosanitaires, produits de traitement conservateurs des bois, des pesticides à usage domestique (les boules antimites, insecticides contre les mouches...etc. (Conteux et Lejeune.,2006).

1.2. Classification

Les pesticides peuvent être classés en fonction de leur cible et de leur groupe chimique. (Gasmi.,2018).

1.2.1. Un classement par cible

Ce sont le plus souvent classés en fonction du ravageur visé. On distingue : les insecticides (insectes), les acaricides (acariens), les aphicides (pucerons), les ovicides (œufs), les larvicides (larves), les herbicides (plantes indésirables), les fongicides (champignons), les molluscicides (mollusques), les hélicides (escargots), les rodenticides (rongeurs), les taupicides (taupes), les corvicides (oiseaux), les termiticides (termites), et les produits répulsifs (Rousseau.,2007).

1.2.2. Un classement par groupe chimique

Les pesticides sont parfois aussi classés en fonction de leur substance active, autrement dit leur groupe chimique. On peut ainsi parler de pesticides organochlorés, de pesticides

organophosphorés, de carbamates, de pyréthroïdes ou encore de triazines les phtalimides, les chlorantranilproles ,les flubendiamides et les cyantranilproles (Garcia et al.,2012).

1.3. Les modes d'exposition aux pesticides.

Ces substances peuvent pénétrer dans l'organisme par multiple voies d'exposition, soit par contact cutané, par ingestion ou bien par inhalation. **La figure 1** résume les possibles modes d'exposition de l'homme aux pesticides (Grimfeld et al.,2002).

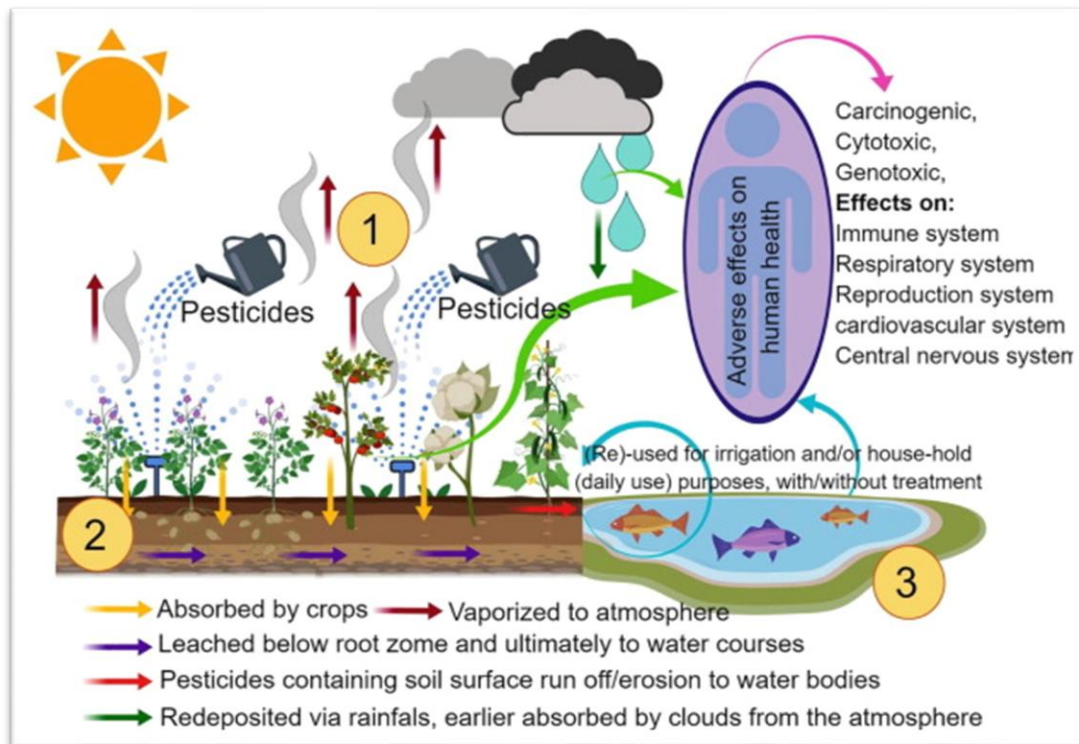


Figure 1 : Modes d'exposition de l'homme aux pesticides (Liu et al.,2019) autorisation de (elsevier.,2019)

2. Les Pyréthroïdes:

2.1. Généralités.

Les pyréthroïdes sont des dérivés synthétiques des pyréthrines, substances chimiques naturellement présentes dans certaines espèces de chrysanthèmes. Ils ont été introduits sur le marché au milieu des années **1970**, en remplaçant les pesticides organophosphorés. Les pyréthroïdes constituent aujourd'hui la famille d'insecticides la plus utilisées, tant en usage agricole que domestique (Fréry et al.,2013).

Les pyréthroïdes de synthèse sont des insecticides neurotoxiques. Ils sont instables à la lumière et sont en général efficace à faible dose sur un large spectre d'insectes. Ils sont dérivés des pyréthrines naturelles qui sont extraites de la fleur jaune de *Chrysanthemum cinerariaefolium* (figure 2) (Aissaoui et al.,2013).



Figure 2: *Chrysanthemum cinerariaefolium* (Beugnet.,2004).

Les pyréthrines naturelles (pyréthroïde) regroupent un ensemble de principes actifs d'origine végétale, dont les propriétés insecticides sont connues depuis au moins le milieu des années **1800**, jusqu'en **1940**, elles ont servi à la lutte contre les insectes. On distingue donc deux types de structures formant l'extrait naturel : les pyréthrines (pyréthrine II, cinerine II, jasmoline II) et les chrysanthémates (pyréthrine I, cinerine I, jasmoline I) (Valentine, 2010, Bradbury t Coats, 2013).

3. Historique des pyréthroïdes

Introduits au milieu des années **1970**, les pyréthroïdes ont connu un succès étonnant et sera largement utilisé pour lutter contre le ver de la capsule du coton. en **1983**, les états-unis signalent le premier cas de résistance aux pyréthroïdes espèces apparentées, *heliiothis virescens* et *helicoverpa zea* (ernst & dittrich.,1992; clower.,1993). il n'est donc pas surprenant que des cas de résistance de *h. armigera* à cette population aient été liés chemicals, australie (gunning et al.,1984), thailande (collins, 1986), inde (mccaffery attendez.,1989) en turquie (riley, 1990), en indonésie (mccaffery et al.,1991) puis en chine (shen attendez.,1992). en indonésie

(McAfferly et al., 1991) puis en Chine (Shen Attendez., 1992). Peu de zones de production de coton dans l'ancien monde le problème de la résistance aux pyréthroïdes chez *H. armigera* est aujourd'hui éludé, et même si l'Afrique de l'ouest et du centre fait exception depuis plus d'une décennie, par exemple démontrer les résultats du réseau de laboratoires mis en place par le CIRAD (Alaux et al., 1997).

Cette situation conduit à des situations extrêmes (Thaïlande) en matière de culture du coton, les agriculteurs prévoient également la gestion de la résistance aux médicaments (Australie). En Australie, tous les producteurs de coton sont en contact permanent avec le bureau d'études et suivent les conseils qui leur sont donnés. La gestion des populations résistantes repose sur deux principes de base : diversification des ingrédients actifs, disponibles sur des périodes prédéterminées (fenêtres) et interventions ciblant les stades les plus sensibles des insectes (œufs et chenilles) nouveau-nés. Si elle ne conduit pas à une réduction de la proportion de la population résistante, ces politiques permettent de poursuivre la culture du coton australien, rapportent avec une moyenne de 1,5 tonne de fibres par hectare, le pays se classe au quatrième rang des exportateurs de coton.

4. Classification des pyréthroïdes

Suivant les groupements ajoutés lors de la synthèse organique, deux grands types de pyréthroïdes ont vu le jour (**Tableau 1**).

4.1. Les pyréthroïdes de type I

Qui sont produits à partir de 1960, et voient essentiellement accroître leur pouvoir insecticide. Ils ne possèdent pas de groupement α -cyané (Hansen., 2006). Classiquement l'intoxication par les dérivés du groupe I est responsable d'ataxie, d'augmentation de la sensibilité aux stimuli sensoriels, de tremblements généralisés voire de convulsions (syndrome T), (Aissaoui et al., 2013).

Les pyréthroïdes de type I (par exemple Permethrine, Tétraméthrine, Alléthrine) sont dépourvus du radical cyanure (-CN) **Figure 3**.

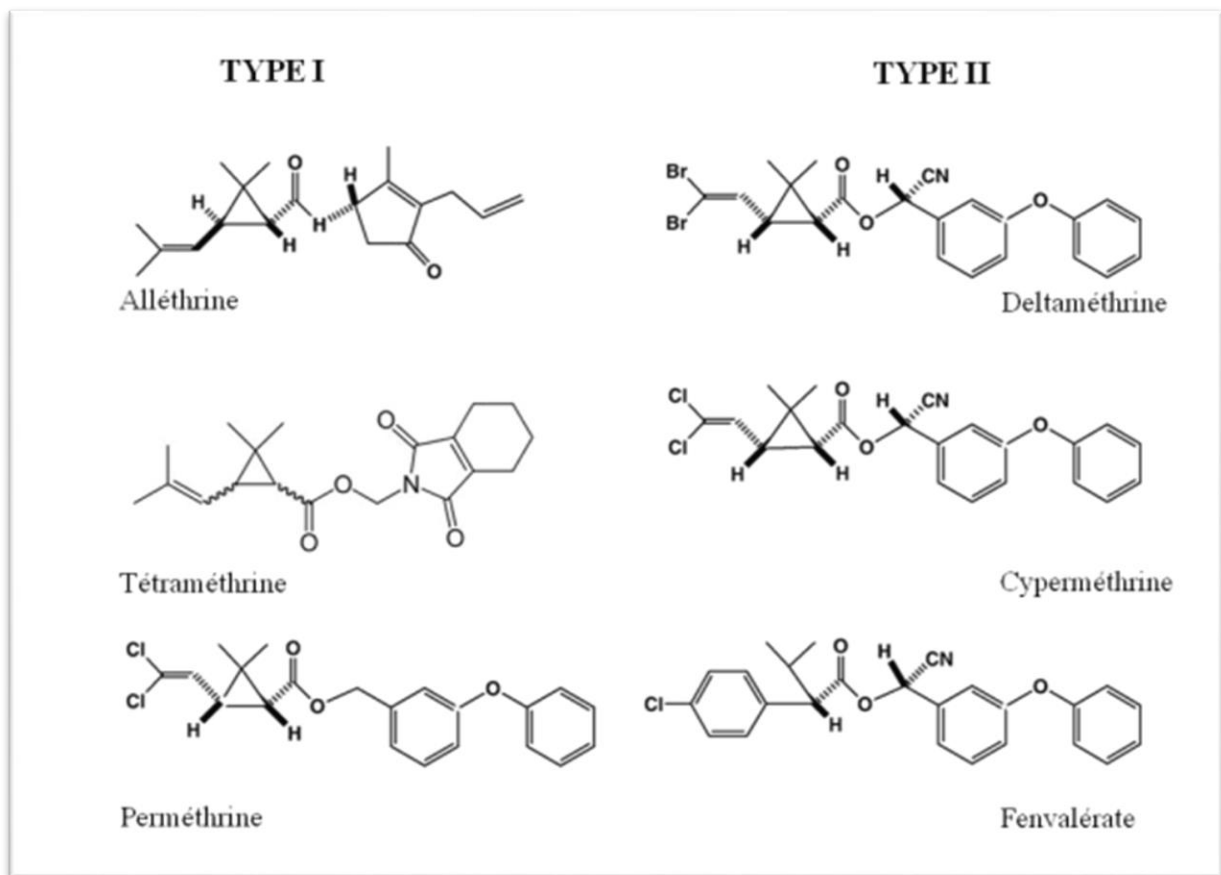


Figure 3. Les insecticides de la classe des pyréthrinoïdes (Soderlund et coll.,2002).

4.2. Les pyréthrinoïdes de type II

Qui sont plus toxiques que ceux du groupe I et possèdent un groupement α -cyané (Beugnet.,2004). les dérivés du groupe 2 entraînent une choréo-athétose (mouvements de muscles moteurs incontrôlés), une hypersalivation, convulsions et décès par paralysies (le syndrome CS) (Aissaoui et al.,2013).

4.2.1 La Cyperméthrine (CYP)

La cyperméthrine (CYP) [(RS)-cyano-(3-phenoxyphenyl) méthyle (1RS) -3-(2,2 dichloroethenyl)-2,2-diméthyle cyclopropane carboxylate] (Debra.,2006).

Est un insecticide de la famille chimique des pyréthrinoïdes de la classe II. Elle est largement utilisée dans les applications domestiques, agricoles et autres (Ping et al., 2006). Elle est lancée sur le marché avec des noms commerciaux comme (Cyatirin, Cyperax, Arrivo, Cymbush) (Kokou.,1994). La formule moléculaire de la CYP est $C_{22}H_{19}Cl_2NO_3$ (Figure4), son poids moléculaire est 416,3 g/mol, et son indice de toxicité létale (DL50) est estimé chez le rat à 297 mg/kg selon l'isomère et le sexe de l'individu (Ping et al.,2006).

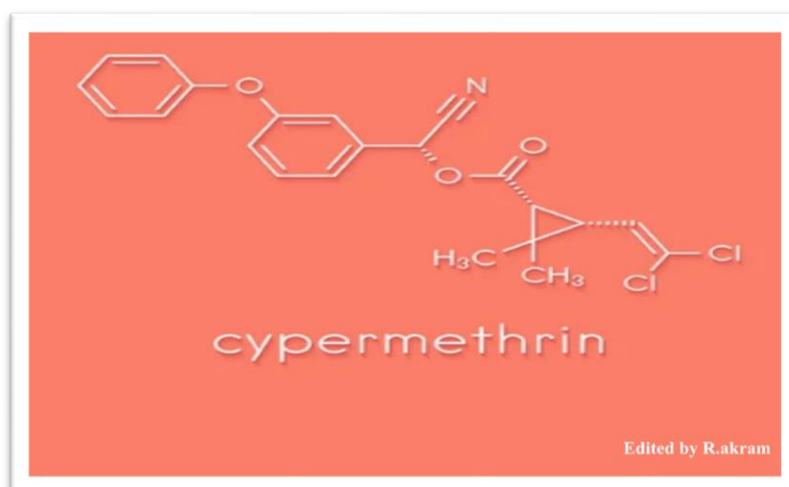


Figure 4 : La structure chimique de la cyperméthrine (Housset et Dickmann.,2009).

4.2.2. Deltaméthrine (DLT)

La Deltaméthrine (DLT) [R-3-(2,2-dibromovinyl)-2,2-diméthyl-cyclopropane carboxylate de (S)- α -cyano-3-phénoxybenzyle] (Amin et Hashem, 2012) est l'insecticide pyréthrinoïde de classe II, le plus populaire et le plus largement utilisé comme insecticide et répulsif pour les insectes en raison de ses propriétés neurotoxiques. La DLT a été synthétisée en 1974 et commercialisée en 1977. Sa formule chimique est $C_{22}H_{10}Br_2NO_3$ (Sharma et al., 2014 ; Toumi et al., 2014).

Elle est largement utilisée dans l'agriculture pour lutter contre les ravageurs, les insectes et les vecteurs des maladies endémiques, protégeant les graines pendant le stockage et lutter contre les insectes domestiques en raison de sa faible persistance (Angahar., 2017). Les sources les plus importantes d'exposition humaine et animale à la DLT sont les aliments et l'eau polluée, et elle est facilement absorbée par voie orale (El-maghraby., 2007).

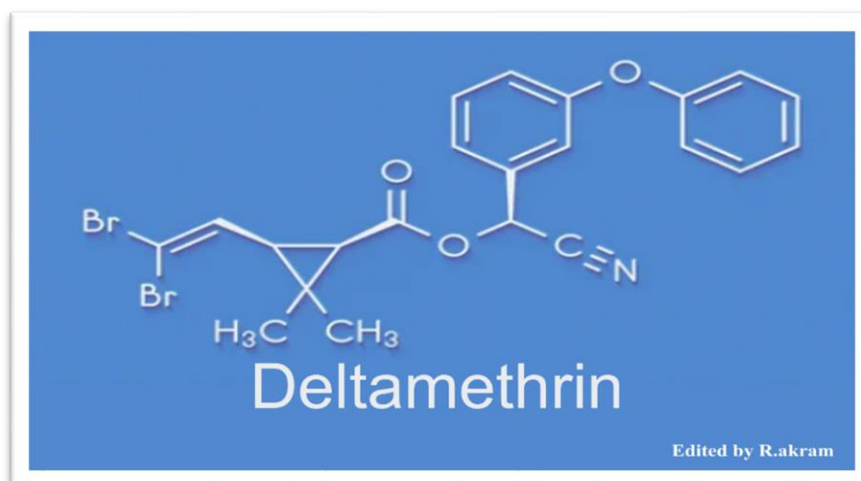


Figure 5 : La structure chimique de la DLT (Timothy et al.,2005)

Tableau 1 : Classement de quelques pyréthrines (Beugnet.,2004)

Pyréthrines naturelles	Pyréthroïdes de type I	Pyréthroïdes de type II
Pyréthrine I Pyréthrine II	Alléthrine Bifenthrine	Cyfluthrine Cyhalothrine
Cinerine I Cinerine II	Perméthrine Phénothrine	Cyperméthrine
Jasmoline I Jasmoline II	Resméthrine Sumithrine	Deltaméthrine Fenvalérate
	Téfluthrine Tétraméthrine	Fluméthrine Fluvalinate
		Tralmométhrine

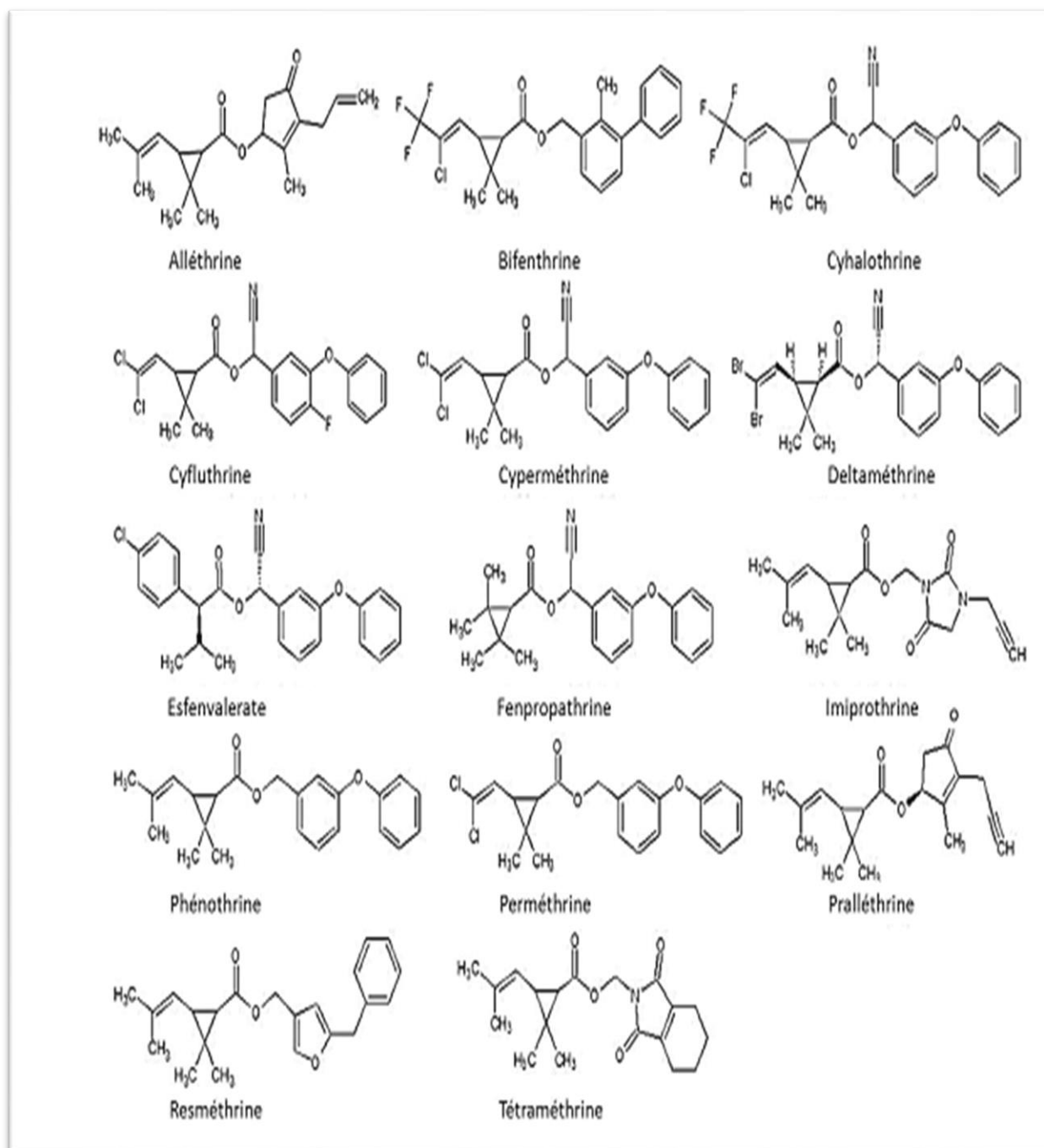


Figure 6 : Structures de quatorze pyréthrinoides (selon Morgan.,2012)

Tableau 2: donne un récapitulatif des valeurs de DL50 (Couteux et Lejeune, 2011)

	Groupe	DL50 Contact (48h) Apis mellifera ($\mu\text{g}/\text{abeille}$) 4 *	DL50 Contact (48h) Mammifère (mg/kg) *	Expiration de l'AMM en Europe **	Cultures **
Tétraméthrine	Type I	0.16	> 2000 (lapin)	31.12.2003	
Perméthrine	Type I	0.026	> 2000 (lapin)	27.06.2002	
Alléthrine	Type I	3.4	> 2660 (lapin)	31.12.2003	
Bifenthrine	Type I	0.1	> 2000 (rat)	30.05.2011	Céréales, Arbres fruitiers
Cyperméthrine	Type II	0.02	> 2000 (rat)	28.02.2016	Tournesol, Arbres fruitiers
Deltaméthrine	Type II	0.0015	> 2000 (rat)	31.10.2013	Céréales, Arbres fruitiers
Esfenvalérate	Type II	0.06	> 5000 (rat)	31.07.2011	Arbres fruitiers
Cyfluthrine	Type II	0.001	> 5000 (rat)	31.12.2013	Céréales, Arbres fruitiers
Tau-fluvalinate	Type II	12	> 2000 (rat)	31.12.2011	Céréales, Arbres fruitiers

5. Utilisation et réglementation

Les pyréthroïdes sont des insecticides utilisés en milieu agricole (grandes cultures, vignes, fruits et légumes, antiparasitaires pour animaux d'élevage, horticulture, entrepôts, serres...), pour la protection du bois (arboriculture, sylviculture, scieries, traitement des charpentes et des meubles...), pour le traitement de bâtiments recevant du public (hôpitaux, bureaux, commerces...), de véhicules de transport (trains, bateaux, avions...) et de marchandises transportées ou stockées, comme insecticides domestiques (logements, jardins, antiparasitaires pour animaux domestiques), et comme antiparasitaire humain (pédiculoses).

Ce sont des insecticides à spectre très large, utilisés contre une très grande variété de nuisibles : insectes volants (moustiques, guêpes, frelons, mites), rampants (cafards, fourmis), puces, tiques, poux, gale, pucerons, cochenille, mouches des fruits et légumes, vers et insectes xylophages.

Les pyréthrinoïdes, et plus largement les pesticides, relèvent de quatre réglementations européennes distinctes en fonction de l'usage auquel ils sont destinés. On distingue :

- Les substances et produits phytopharmaceutiques (règlement (CE) n°1107/2009) utilisés principalement par les professionnels du secteur agricole, par les professionnels en charge de l'entretien des espaces verts et par les jardiniers amateurs ;
- Certaines substances et certains produits biocides (règlement (CE) n°528/2012) utilisés dans les secteurs professionnels ou dans le cadre d'utilisations domestiques ;
- Les antiparasitaires à usage humain (directive n°2004/27/CE) destinés au traitement des parasitoses externes humaines ;
- Les antiparasitaires à usage vétérinaire (directive n°2004/28/CE) destinés au traitement des parasitoses externes des animaux domestiques et de rente.

6. l'exposition de la population aux pyréthrinoïdes

L'exposition de la population générale aux pyréthrinoïdes provient principalement de l'alimentation ou de l'utilisation domestique d'insecticides. Certaines études montrent aussi des niveaux supérieurs parmi les populations rurales, laissant supposer un impact possible des utilisations agricoles à proximité du lieu de résidence. (**Anses.,2017**) qui a étudié l'exposition agrégée et cumulée de 4 pyréthrinoïdes : (Perméthrine, Deltaméthrine, Cyperméthrine et Cyfluthrine) a montré que l'alimentation était la principale source d'exposition aux pyréthrinoïdes pour au moins 95% de la population avec la cyfluthrine et la deltaméthrine comme principaux contributeurs de l'exposition cumulée. Pour les 1% les plus exposés, la voie cutanée était également une voie d'exposition importante en raison de la présence de perméthrine dans les produits vétérinaires, médicaux et tissus imprégnés. Précédemment, l'étude de (**Darney et al**). Avait identifié pour la Perméthrine que l'exposition provenait à 87% de l'alimentation, à 11% des poussières, à 1,5% de la voie dermique et à 0,5% de l'inhalation.

7. Les caractéristiques structurales et physico-chimiques

Les pyréthrinoides sont des composés organiques synthétiques à haute Solubilité dans les lipides (lipophilie). Ces molécules sont classées en type I ou Le type II, selon les substituants sur la partie alcool ou acide de la molécule, est similaire à Pyréthroïde. Cette substitution affecte également les effets toxiques. Le premier groupe est défini comme 5 Une large gamme, comprenant l'Alléthrine , et la Perméthrine (**Matsuo et Mori.,2012 ; Soderlund et al.,2002**), contient un groupe, qui peut être un phénoxybenzyle, ou halohydrine. Les pyréthrinoides de type II sont définis de manière plus étroite, en fonction de leurs structures chimiques, notamment contenant un groupement α -cyano 3-ol Phénoxybenzyle. De plus, certains pyréthrinoides de type II ont modifié La partie acide de la molécule comprend un cycle benzénique (**Bloomquist.,2013**). La bifenthrine, la cyfluthrine, la cyhalothrine, la cyperméthrine, la fenpropathrine, le fenvalerate et la téfluthrine ont été classés sous le groupe des pyréthroïde de type II (**Matsuo et Mori.,2012 ; Soderlund et al.,2002**).

Les pyréthroïde sont des molécules qui existent sous forme à température ambiante substance pure, généralement cireuse, mais peut également se présenter sous diverses formes, allant de liquide à solide. La valeur de solubilité dans l'eau est très faible, ce qui fait plusieurs pyréthroïde insolubles en milieu aqueux. La pression de vapeur, son indicateur La volatilité est également faible. Mais la solubilité dans les solvants organiques supérieurs. Les composés commerciaux ne contiennent qu'un certain pourcentage d'ingrédients Actif, généralement entre 5% et 35%. L'application se fait par aérosol ; un La diffusion dans l'air est possible mais limitée par leur faible volatilité après décantation. Ces substances ne sont pas mobiles et se combinent facilement avec le sol et les sédiments organiques. Ainsi, dans le milieu aquatique, ces pesticides sont Particules (**Matsuo et Mori.,2012**). Les molécules sont dégradées rapidement par photolyse et oxydation. Leur demi-vie dans l'environnement se situe entre 2 et 97 jours (**ATSDR.,2003 ; Université de HertfordShire.,2013**). Par exemple, la deltaméthrine a une demi-vie de dégradation de 11 à 72 jours dans le sol selon l'humidité, la température, l'ensoleillement et l'activité bactérienne (**Elliott.,1989 ; OMS.,1990**) .

8. La toxicocinétique des pesticides pyréthrinoides

Pour bien comprendre la relation entre la dose d'exposition et les effets potentiels, Il est important de bien comprendre le devenir des pyréthrinoides dans l'organisme, à savoir toxicocinétique (**Guérin et al.,2003**). La toxicocinétique comprend donc le processus

(absorption, distribution, métabolisme et élimination) des xénobiotiques. Ce Le comportement du corps permettra de déterminer la décision Les profils des composés dans la matrice biologique ont été observés. Il faut donc Comprendre la toxicocinétique d'une substance afin de pouvoir interpréter les données Biosurveillance et mise en place de stratégies de biosurveillance efficaces.

8.1. Absorption

L'absorption des pyréthrinoïdes peut se produire au niveau gastro-intestinal et au niveau pulmonaire Ou la peau atteint le sang. Ce sont des molécules très peu solubles dans l'eau. Leur lipophilie facilite leur transfert à travers les membranes épithéliales. Exister travailleurs, les pyréthrinoïdes sont principalement absorbés par les voies respiratoires (chez former des poussières ou des aérosols) et à travers la peau, Pendant l'exposition Lorsqu'il est pris par voie orale, 40 à 60 % de la dose est absorbée (INRS.,2010). (Anadon et al.,1991) oui La biodisponibilité orale de la Permethrine chez le rat est également estimée à 60 %. cependant, seule une petite quantité est absorbée par la peau après application. Localement, soit moins de 1 % selon des études chez le rat (Meinking et Taplin.,1996 ; Van der Rhee et al.,1989).

Basé sur le nombre de métabolites trouvés dans l'urine Administration orale ou cutanée, (Woolen et al.,1992) ont également estimé la fraction Absorber la cyperméthrine à 36 % de la dose administrée par voie orale et à 1,2 % de la dose Appliqué sur la peau (Woolen et al.,1992) (Amérique. EPA.,2008) a déterminé 5,7 % Absorption cutanée fractionnée d'une dose de Permethrine. Très peu de données communiquées L'exposition par inhalation et la fraction absorbée par cette voie ne sont pas estimées publié.

8.2. Distribution

Il y a peu de données dans la littérature scientifique sur la distribution des pyréthrinoïdes. Comme ces molécules sont lipophiles, elles ont la capacité de traverser les membranes, dont la barrière hémato-encéphalique. Suite à une exposition orale, ces molécules subiront un effet de premier passage au foie et se dégraderont en métabolites secondaires dans le foie plus rapidement. À partir de données provenant de résultats expérimentaux chez le rat exposé par voie orale à la Deltaméthrine, l'équipe de recherche de (Kim et al.,2008) a estimé que 0,3% de la dose systémique absorbée atteignait le cerveau. Ces auteurs ont aussi montré une accumulation de la Deltaméthrine dans les tissus adipeux, la peau et les tissus musculaires de cette substance chimique lipophile (quelques minutes) avec un relargage proportionnellement plus lent (heures à jours).

8.3. Métabolisme

La première étape du métabolisme de tous les pyréthrinoides actuellement commercialisés est une hydrolyse de la liaison ester. Elle est suivie de diverses réactions d'oxydation et/ou de conjugaison des premiers métabolites formés. Chez les mammifères, les estérases étant ubiquitaires, la première étape métabolique peut se produire dans tous les tissus et le sang et dès le tube digestif, en cas d'ingestion. Elle est rapide et les métabolites produits ont une faible toxicité, ce qui explique la bonne tolérance de ces insecticides chez les mammifères. Les insecticides organophosphorés sont de forts inhibiteurs de nombreuses estérases ; en conséquence, quand ils sont associés à des pyréthrinoides, ils magnifient la toxicité de ces derniers et à exposition constante, diminuent l'excrétion de leurs métabolites urinaires, ce qui est possiblement à l'origine d'interférences gênantes pour la surveillance biologique de l'exposition aux pyréthrinoides.

Les pyréthrinoides sont rapidement dégradés pour être transformés en acides carboxyliques, métabolites hydrosolubles pouvant être excrétés dans l'urine (**Kühn et al.,1999**). Plus précisément, il y a un clivage hydrolytique du groupement ester, suivi d'une oxydation (**Leng et al.,2006**). Les pyréthrinoides sont métabolisés principalement dans le foie par l'intermédiaire d'une rupture de leur liaison ester (**Scollon et al.,2009**). Ceux-ci sont dégradés soit par les estérases, principalement par les carboxylestérases humaines 1 et 2 (hCE1 et 2), ou par oxydation par le cytochrome P450 (CYP) humain, en particulier CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19 et CYP 3A4 (**Crow et al.,2007 ; Scollon et al.,2009**). Dans le cas de la Permethrine et cyperméthrine, ces molécules se scindent pour produire deux principaux métabolites, l'acide 3-phénoxybenzoïque (3-PBA) et l'acide 3-(2,2-dichlorovinyl) -2,2-diméthylcyclopropane-1-carboxylique (DCCA). Les métabolites générés ainsi sont alors conjugués et excrétés principalement dans l'urine au bout de quelques jours (**Eadsforth et al., 1988 ; Kaneko et Miyamoto 2001; Kühn et al.,1999 ; Leng et al.,2006a; Tomalik-Scharte et al.,2005;. Wollen et al.,1992**).

8.4. Élimination

Les demi-vies d'élimination urinaire de la plupart des pyréthrinoides (substances mères et métabolites) varient entre 6 et 17 heures, cette durée dépendant du composé et de la voie d'exposition, mais la plus grande partie de l'insecticide absorbé est éliminée en moins de 48 heures et l'élimination est, en général, complète en 4 à 12 jours. Il n'y a ainsi pas d'accumulation à long terme de ces insecticides dans l'organisme humain. La présence de

métabolites de pyréthrinoïdes dans l'urine reflète donc une exposition récente à cette famille d'insecticides. L'excrétion est principalement urinaire, sous forme de métabolites d'oxydation (alcools, phénols, acides carboxyliques) libres et conjugués.

9. La toxicodynamique des pesticides pyréthrinoïdes

les pyréthrinoïdes peuvent provoquer des effets neurotoxiques, Cela produit également l'effet insecticide recherché (**Bradberry et al.,2005**). Cette les pyréthrinoïdes ont des effets sur le système nerveux central et périphérique car temps d'ouverture prolongé des canaux sodiques (**Kühn et al.,1999**). Le mode action est bon détaillé dans plusieurs études biochimiques. Les pyréthroïde augmentent la perméabilité de la membranes cellulaires contenant des ions sodium, qui prolongent l'influx nerveux et augmentent temps de repolarisation cellulaire (**Bloomquist.,1993 ; Gotoh et al.,1998 ; Soderlund et al. Knipple.,1995**). Il a également été démontré que certains pyréthrinoïdes bloquent les récepteurs GABA (**Soderlund et al.,2002**), qui est un inhibiteur de neurotransmetteur.

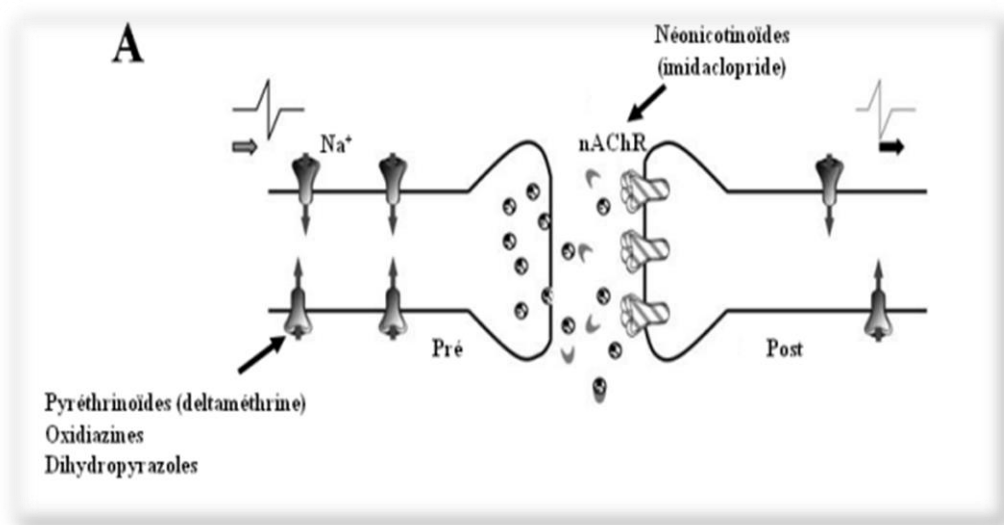


Figure 7. Cibles neuronales des insecticides neurotoxiques. (Modifié d'après **Raymond-Delpech et coll.,2005**).

Les pyréthrinoïdes, les oxidiazines et les dihydropyrazoles ont pour cibles les canaux sodiques activés par le potentiel

Chapitre 02

La toxicité des pyréthroides

II. La cytotoxicité

1. Définitions

Peut être définie comme les effets indésirables observés à partir de réactions avec des structures ou des processus cruciaux pour le maintien des cellules tels que la prolifération, la survie et la biochimie et la physiologie normales.

Ces effets indésirables peuvent impliquer des modifications du métabolisme cellulaire, de la synthèse, de la dégradation ou de la libération des constituants cellulaires et de l'intégrité de la membrane et du cytosquelette. L'objectif principal des modèles in vitro dans l'évaluation de la toxicité est de prédire la toxicité in vivo, en particulier la toxicité humaine. Les tests de cytotoxicité les plus populaires sont le bromure de 3-(4,5-diméthylthiazol-2-yl)-2,5 diphényltétrazolium (MTT), le rouge neutre et la lactate déshydrogénase (LDH) et les lignées cellulaires les plus couramment utilisées dans les tests in vitro sont HeLa, macrophages, cellules épithéliales, fibroblastes, cellules hépatiques et rénales (Hilegass et al.,2010).

2. Les cellules

Les cellules sont les plus petites unités individuelles des organes qui définissent ensemble la fonction des organes. Les organes sont composés de nombreux types de cellules différents. Les produits chimiques et leurs métabolites peuvent affecter la fonction de différentes cellules dans différents organes, chaque cellule affectée entraînant des conséquences pathologiques différentes.

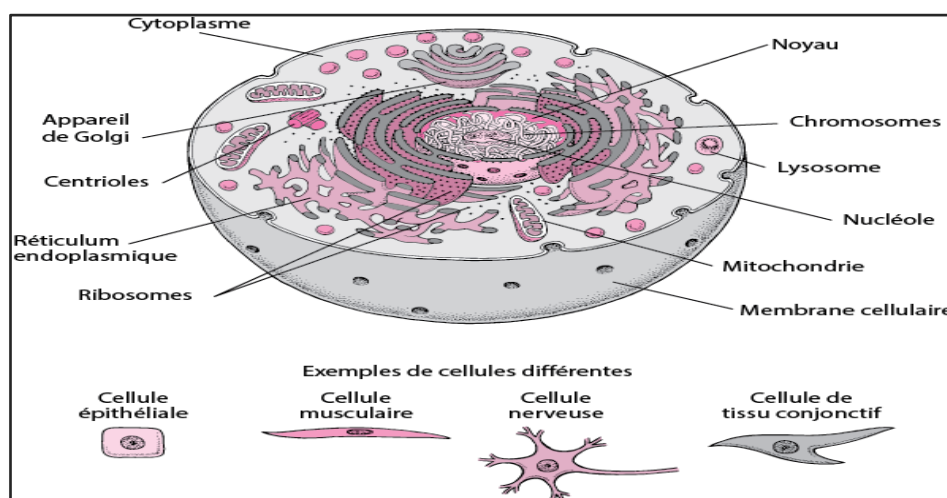


Figure 8: compositions de cellule (Alexandra.,2019)

2.1. Les différentes cellules

2.1.1. Les cellules épithéliales

La cellule épithéliale constitue à la fois une barrière et un lieu d'échanges. C'est une cellule polarisée avec une répartition particulière des organites, un pôle apical tourné vers la lumière de la cavité et un pôle basal dirigé vers le tissu conjonctif sous-jacent et reposant sur une lame basale. Elle possède généralement un noyau unique qui peut être aplati (dans les cellules pavimenteuses), sphérique (dans les cellules cubiques) ou ovale (dans les cellules cylindriques). Le cytosquelette est souvent très développé du fait du développement des systèmes de jonction. (Chantal kohler.,2010-2011).

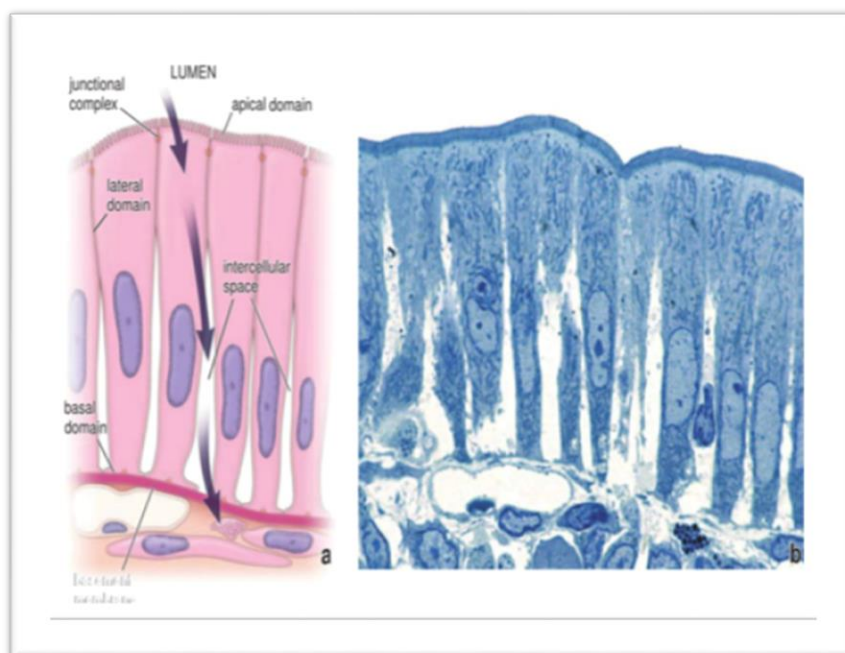


Figure 9 : la cellule épithéliale (W.pawlina, M.h.ross.,2018)

2.1.2. Les cellules musculaires

Une cellule musculaire est également connue sous le nom de myocyte lorsqu'elle fait référence à une cellule musculaire cardiaque (cardiomyocyte) ou à une cellule musculaire lisse, car ce sont toutes deux de petites cellules. Une cellule musculaire squelettique est longue et filiforme avec de nombreux noyaux et s'appelle une fibre musculaire. Les cellules musculaires (y compris les myocytes et les fibres musculaires) se développent à partir de cellules précurseurs embryonnaires appelées myoblastes. (K.s, Saladin.,2011).

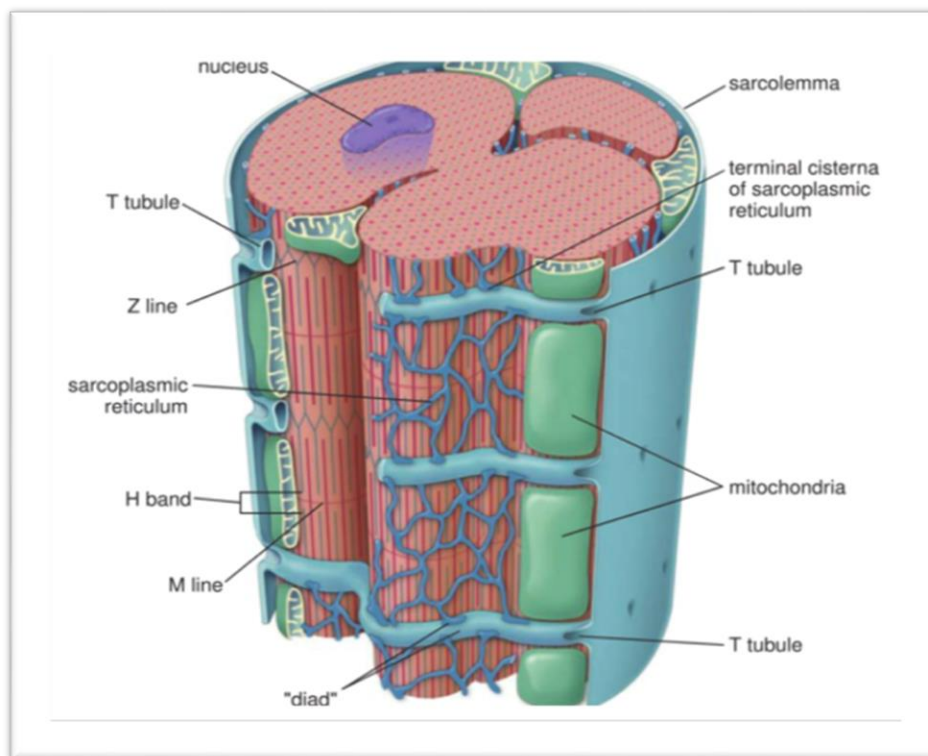


Figure10: les cellules musculaire (W.pawlina, M.H.ross.,2018)

2.1.3. Les cellules nerveuses

Processus. Plusieurs neurones sont généralement impliqués dans l'envoi d'impulsions d'une partie du système à une autre. Ces neurones sont disposés en chaîne comme un réseau de communication intégré. Les contacts spécialisés entre neurones qui assurent la transmission des informations d'un neurone à l'autre sont appelés synapses. (W.pawlina,M.h,ross.,2018).

Un neurone est une cellule fondamentale du SN spécialisée dans le traitement de l'information et la communication (Gasmi., 2018).

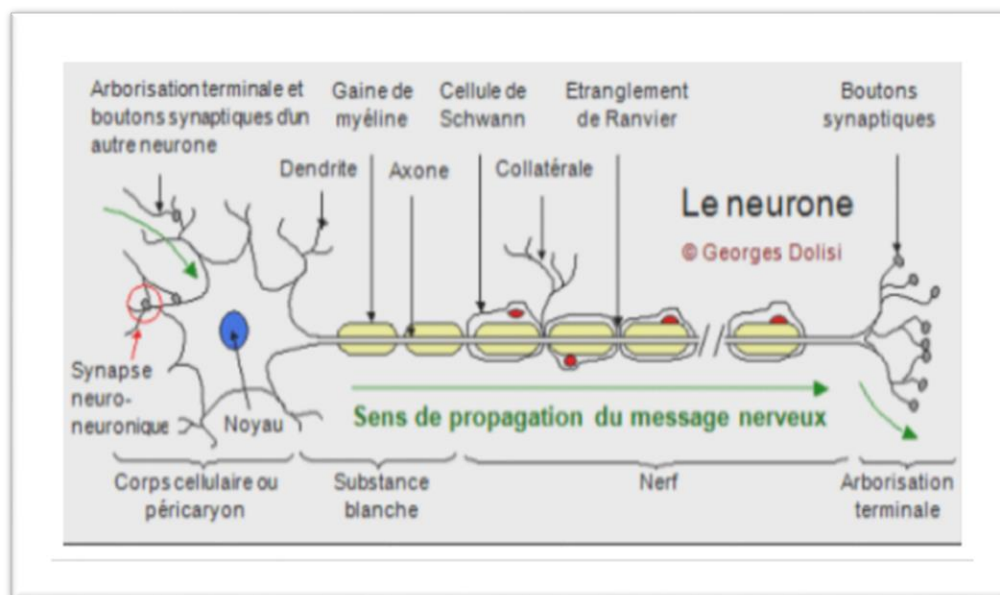


Figure 11: Structure d'un neurone (Jean-François et al.,2005)

2.1.4. Les cellules gliales

Il existe 4 variétés de cellules gliales : les astrocytes, les oligodendrocytes, les cellules épendymaires et les cellules microgliales (André et al.,2008). Ils entourent les neurones et participent au contrôle de l'environnement chimique et électrique en leur apportant des nutriments et en éliminant leurs déchets (Gasmi.,2018).

Les astrocytes : sont des cellules morphologiquement hétérogènes qui fournissent un support physique et métabolique aux neurones du SNC.

Les oligodendrocytes : sont de petites cellules actives dans la formation et le maintien de la myéline dans le SNC. **Les microglies** : sont des cellules discrètes avec de petits noyaux allongés et foncés qui possèdent des propriétés phagocytaires. **Les cellules épendymaires** : elles sont des cellules cylindriques qui tapissent les ventricules du cerveau et le canal central de la moelle épinière. (W.pawlina,M.h.ross.,2018)

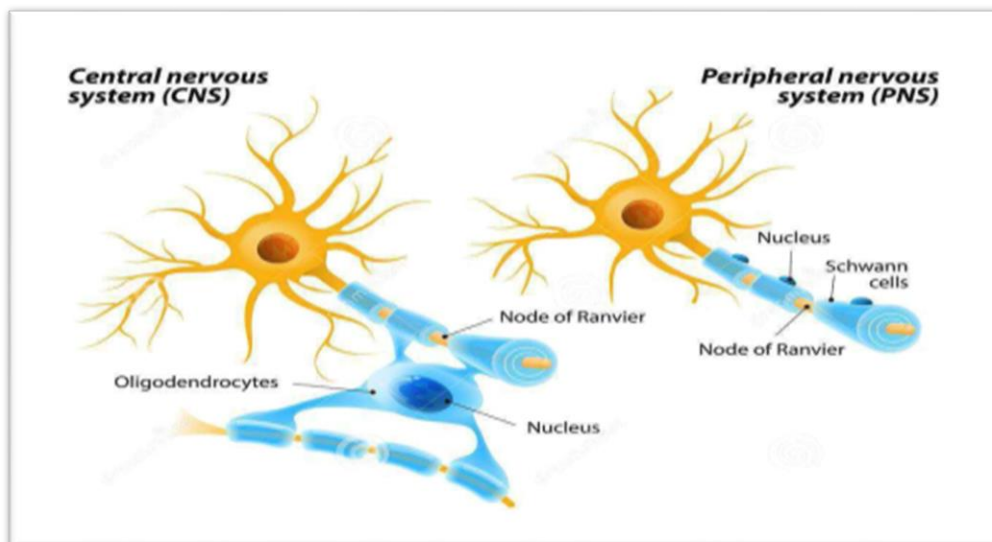


Figure 12: Structures et formes des cellules gliales (Jean-François et al.,2005)

Les neurotransmetteurs




Les principaux neurotransmetteurs et leurs actions	
NEUROTRANSMETTEURS	ACTIONS
DOPAMINE • L'énergie	 Starter, démarrage, envie d'entreprendre, motivation
NORADRENALINE • L'accélérateur	 Accélérateur, envie d'avancer, mémorisation, concentration
ACETYLCHOLINE • La créativité	 Créativité, ouverture d'esprit, novateur, intuitif
GABA (ACIDE GAMMA-AMINO-BUTYRIQUE) • Le self-control	 Stabilité, cohérence, altruisme, pondération
SEROTONINE • La joie de vivre	 Sérénité, tranquillité, épicurisme

Figure 13 : Les différents neurotransmetteurs ont des actions opposées ou complémentaires

2.1.5. Les cellules de tissu conjonctif

Les cellules du tissu conjonctif sont classées comme faisant partie de la population de cellules résidentes ou de la population de cellules errantes. Les cellules résidentes comprennent les fibroblastes les macrophages, les adipocytes, les mastocytes et les cellules souches adultes. Les cellules errantes comprennent les lymphocytes, les plasmocytes, les neutrophiles, les éosinophiles, les basophiles et les monocytes. Les fibroblastes sont les principales cellules du tissu conjonctif. Ils sont responsables de la synthèse du collagène et d'autres composants de l'ECM. Les fibroblastes qui expriment des filaments d'actine et des protéines motrices d'actine associées telles que la myosine non musculaire sont appelés myofibroblastes. Les macrophages sont des cellules phagocytaires dérivées de monocytes qui contiennent un nombre abondant de lysosomes et jouent un rôle important dans les réactions de réponse immunitaire. Les adipocytes sont des cellules spécialisées du tissu conjonctif qui stockent les graisses neutres et produisent une variété d'hormones. Les mastocytes se développent dans la moelle osseuse et se différencient dans le tissu conjonctif. Ils contiennent des granules basophiles qui stockent les médiateurs de l'inflammation. Lors de l'activation, les mastocytes synthétisent des leucotriènes, des interleukines et d'autres cytokines favorisant l'inflammation. Les cellules souches adultes résident dans des emplacements spécifiques dans divers tissus et organes. Elles sont difficiles à distinguer des autres cellules du tissu conjonctif. (W.pawlina,M.h.ross.,2018).

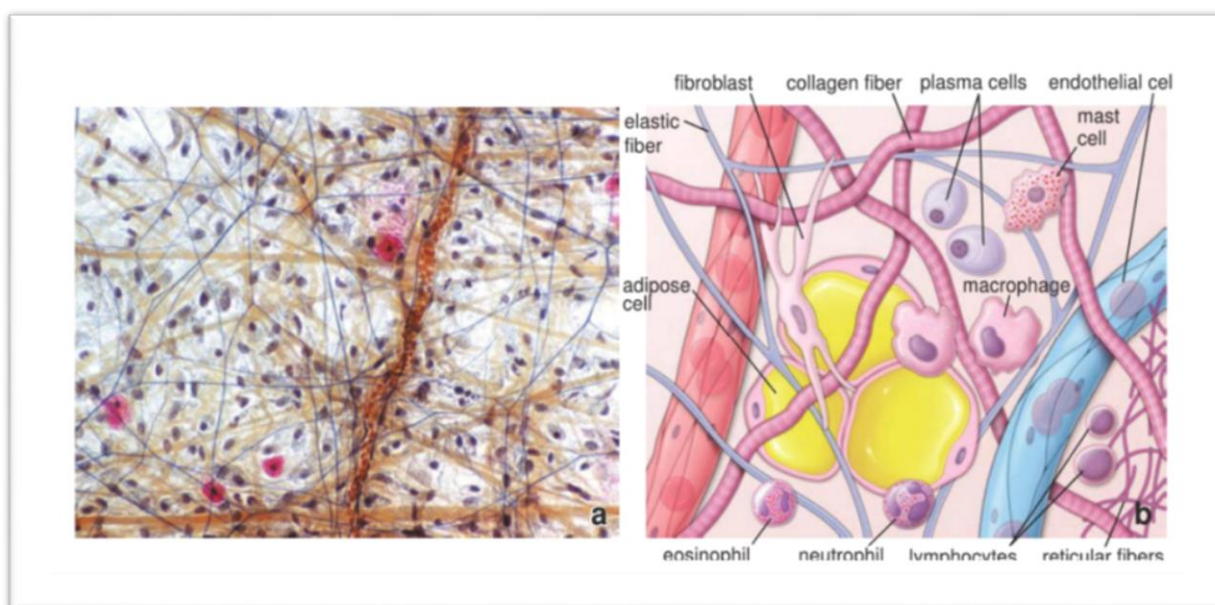


Figure 14 : les cellules de tissu conjonctif (W.pawlina,M.h.ross.,2018)

Cette étude s'est concentrée sur un groupe d'organites mitochondriaux, neurones et hépatocytes car ils sont plus sensibles à la toxicité que le groupe des pyrèthroïde.

3. Les Mitochondries

Les mitochondries existent dans pratiquement toutes les cellules eucaryotes et sont concernées par de nombreuses fonctions cellulaires, notamment la production d'énergie, la respiration, la synthèse des lipides, le métabolisme des acides aminés et le maintien de l'homéostasie intracellulaire des ions inorganiques et de la prolifération cellulaire (**Ravagnan et al.,2002**).

Les mitochondries jouent un rôle fondamental dans la génération et la régulation de la bio énergétique cellulaire qui produit les molécules d'ATP par phosphorylation oxydative. Ces fonctions sont liées au développement neurologique, à la connectivité, à la plasticité et à la différenciation (**Bergman et Ben-Shachar, 2016**).

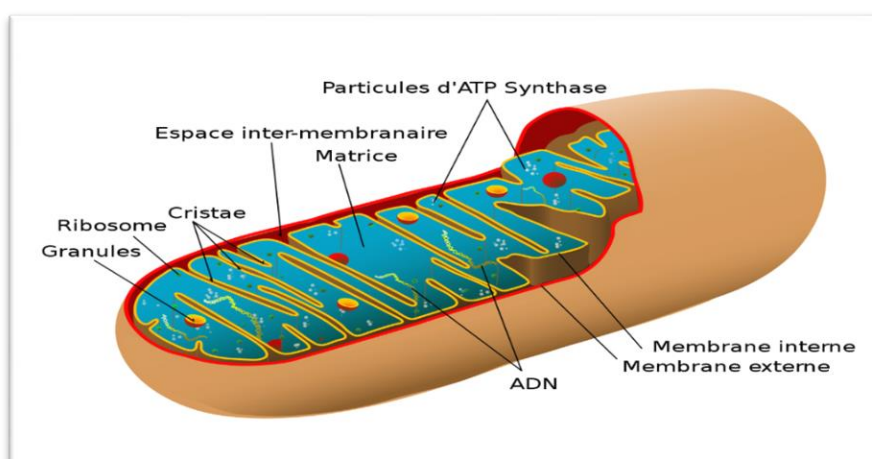


Figure15: structure de la mitochondrie (**Biologydictionary.net.,2017**)

4. Système hépatique (foie)

Le foie est le plus grand organe interne et la plus grande masse de tissu glandulaire du corps. Le foie joue un rôle important dans l'absorption, le stockage et la distribution des nutriments. Il produit la majorité des protéines plasmatiques circulantes (par exemple, les albumines), stocke le fer, convertit les vitamines et dégrade les médicaments et les toxines. (**W.pawlina,M.h.ross.,2018**).

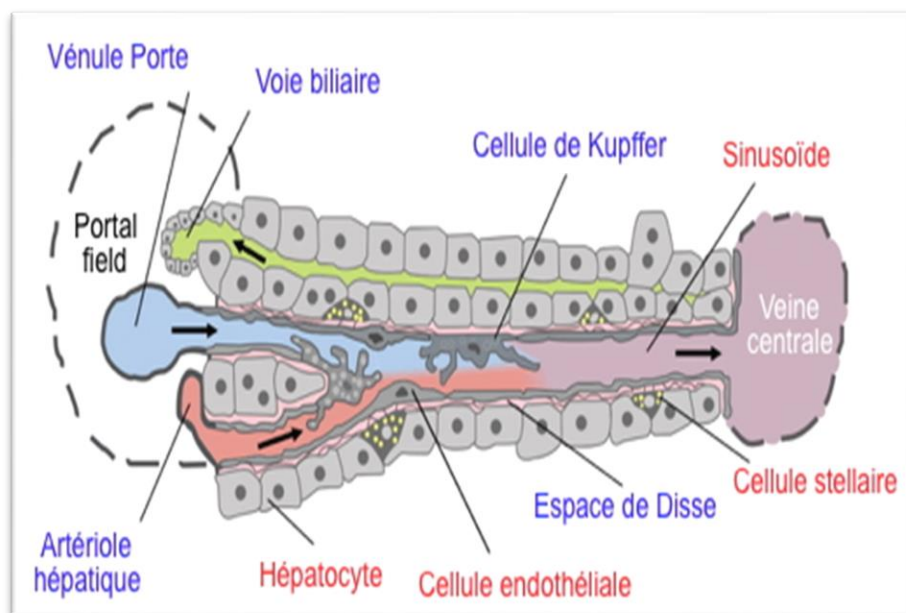


Figure16 : Structure hépatique.(Frevert U et al.).

5. le stress oxydatif

Le stress oxydatif, aussi appelé stress oxydatif, résulte d'un déséquilibre de la balance "pro-oxydant/antioxydant" en faveur des oxydants, qui se traduit par des dommages oxydatifs sur l'ensemble des constituants cellulaires : lipides avec perturbation des membranes cellulaires, protéines aux récepteurs et enzymes altérés. Acides nucléiques à risque de mutation et de cancérisation. Un stress oxydatif peut donc se développer suite à une surproduction d'oxydants tels que les espèces oxygénées activées et/ou une diminution des systèmes de défense antioxydants (Sergent et al.,2000).

6. L'effet cytotoxique des pyréthrinoïdes

6.1. Induit le stress oxydatif

Les pesticides sont connus pour produire un déséquilibre entre la formation et l'élimination des radicaux libres. Ces radicaux libres sont à l'origine d'une cascade de réactions qui fragmentent les lipides membranaires et contribuent par conséquent à la déstabilisation des structures membranaires, entraînant ainsi un stress oxydatif. Le stress oxydatif qui en résulte endommage les lipides membranaires, les protéines et l'ADN. Nos résultats sont en accord avec ceux obtenus par (Liu et Li., 2015),(Jin et al.,2013) qui ont rapporté que le BIF induisait un stress oxydatif accru à la fois in vivo et in vitro.

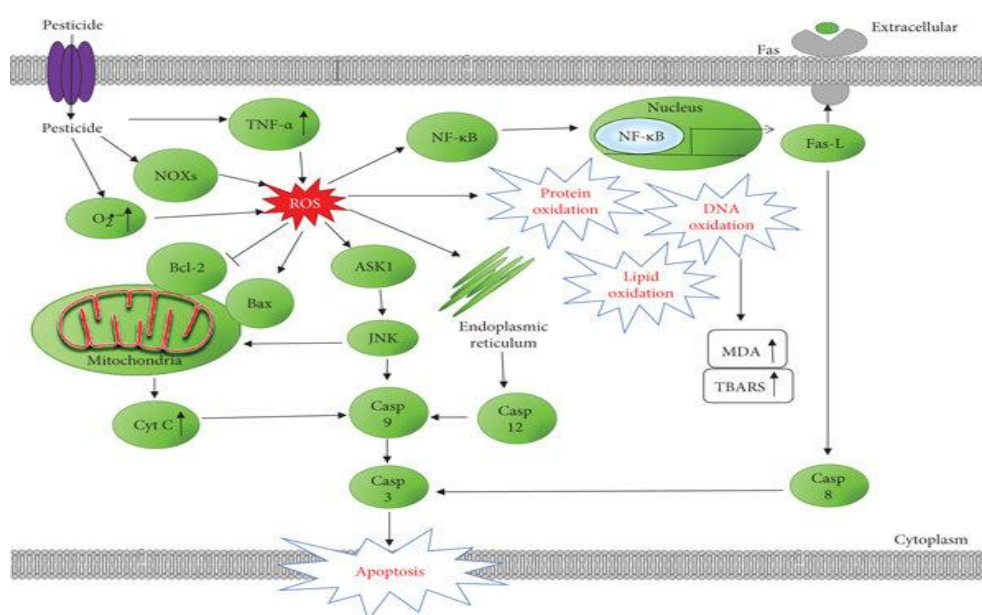


Figure 17 : réactives de l'oxygène (ROS) induites par les pesticides et le stress oxydatif.(
Rasheed O. Sule et al.,2022)

6.2. Sur la Mitochondrie.

Les pyréthrinoïdes Deltaméthrine, en raison de sa forte hydrophobie, pourrait exercer des effets sur les membranes biologiques (Michelangeli et al.,1990) à des sites autres que le canal sodique voltage-dépendant (Chinn et Narahashi.,1986). De plus, malgré une description des effets de certains pyréthrinoïdes sur le métabolisme énergétique des mitochondries de poissons (Ghosh, 1989; Reddy et Phillip.,1992) et de mammifères (Gassner et al.,1997).

La perméabilité membranaire a augmenté après le traitement à la deltaméthrine. **(Berman et al.,2000)** une diminution du potentiel de la membrane interne mitochondriale, une altération du MPT et une libération de Cyt C ont souvent été observées pour décrire des changements antérieurs à l'apoptose cellulaire **(Salvioli et al.,1997 ; Araragi et al.,2003)**.

Les mitochondries sont le premier endroit pour déclencher l'apoptose cellulaire à travers de nombreux facteurs tels que les cytochromes et les caspases. la réduction de l'activité du complexe mitochondrial I (enzyme NADH déshydrogénase) peut entraîner une augmentation du stress oxydatif et de l'apoptose **(Agrawal et al.,2014)** . La caspase-3 est la principale protéine effectrice de l'apoptose et interagit avec la caspase-8 et la caspase-9. Cette activation joue un rôle essentiel dans la phase d'exécution de l'apoptose **(Jevtic' et al.,2016)**, l'exposition au CYP a entraîné une activité élevée de la caspase-3 du cerveau. Alors que le dysfonctionnement mitochondrial induit par les pesticides peut augmenter la production de ROS et perturber la perméabilité de la membrane mitochondriale en libérant le cytochrome c dans le cytosol, puis en activant la caspase-9 et la caspase-3 **(Zhang et al.,2017)**.

Inhibition de la Na^+/K^+ -ATPase mitochondriale et de la $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ -ATPase par deltaméthrine, bifenthrine et cyfluthrine **(H. Li et al.,2006)**.

Une étude a montré que le CYP provoque un dysfonctionnement mitochondrial, confirmé par l'inhibition de l'activité des enzymes mitochondriales NADH déshydrogénase et ATPase. L'inhibition du complexe I par des matériaux toxiques peut conduire à l'étiologie de maladies neurodégénératives où l'inhibition du complexe I peut diminuer la production d'ATP, l'élévation des ROS et initier un cycle d'auto-amplification d'occurrences qui favorisent les troubles mitochondriaux **(Zolkipli-Cunningham et Falk.,2017)**.

6.3. Sure la cellule nerveu

Les principaux mécanismes neurotoxiques comprennent le stress oxydatif, l'inflammation, la perte de cellules neuronales et le dysfonctionnement mitochondrial. Les principales cibles de la neurodégénérescence sont les canaux ioniques. Cependant, d'autres récepteurs, des enzymes et plusieurs voies de signalisation peuvent également participer aux troubles induits par les pyréthrinoïdes **(Rasheed O. Sule et al.,2022)**.

6.3.1. Sur les canaux ioniques

L'interaction spécifique des pyréthriinoïdes avec le canal sodique a pour effet de ralentir à la fois les propriétés d'activation et d'inactivation du canal sodique (**Ginsburg & Narahashi,1993**), conduisant à un état hyperexcitable stable

Le principal mode d'action des pyréthriinoïdes chez les insectes et les mammifères est la perturbation de la fonction des VSCC. La perturbation de la fonction des canaux sodiques par les pyréthriinoïdes est stéréospécifique (**Lund et Narahashi,1982**); ces stéréoisomères qui sont les perturbateurs les plus puissants de la fonction VSCC ont également l'activité insecticide ou toxicologique la plus puissante (**Ray et al.,2001**).

La cyperméthrine et la deltaméthrine sont essentiellement des canaux sodiques toxins. les canaux modifiés par la toxine via la cyperméthrine provoquent une dépolarisation de déclenchement répétitive stable et un blocage de la conduction. (**narahashi et al.,1992**) (**Raymond-Delpech et al., 2005**). Ainsi, l'afflux continu de Na⁺ favorise une dépolarisation prolongée de la membrane plasmique et augmente la concentration intracellulaire de Ca²⁺ qui induit simultanément l'activation des protéines Chops, suivie d'une cascade d'activation des caspases 12, 9 et 3 respectivement qui provoque la fragmentation de l'ADN (**He et al., 2012; Khalatbarry et al.,2015**).

Tous les pyréthriinoïdes testés inhibent la fonction des récepteurs GABA*, à en juger par leur inhibition de l'influx de ³⁶Cl⁻ induit par le GABA. (**Ramadan et al.,1988**)

les pyréthriinoïdes peuvent également agir sur les canaux chlorure GABA-dépendants et cet effet contribue probablement aux convulsions qui accompagnent les graves intoxications de type II (**Bloomquist et al.,1986**).

La cyperméthrine produit également des altérations sur le récepteur gamma aminobutyrique (GABA), altérant le canal Cl⁻ dépendant du GABA (GDCC). De graves altérations de la concentration de GABA pourraient entraîner une perturbation des circuits cérébelleux, affectant principalement les cellules purkinje le niveau de GABA chez les rats exposés à 1/10 de la DL50 (**Manna et al.,2006**). La perméthrine (un pyréthriinoïde de type I) diminue le nombre de cellules de Purkinje (**Abdel-Rahman et al.,2001**).

La deltaméthrine a légèrement bloqué les récepteurs du neurotransmetteur GABA (antagoniste non compétitif) dans les neurocytes. L'inhibition de ces récepteurs provoque une hyperexcitabilité neuronale et notamment une entrée massive de Ca²⁺ au niveau des récepteurs glutamatergiques (**Gasmi.,2018**).

La deltaméthrine semble avoir un impact sur les voies de transduction du signal médiées par les kinases et les phosphatases dans les astrocytes (**Matsuda T et al.,1998**)

Une faible dose de cyperméthrine affecterait les astrocytes Le traitement oral de rats avec de la cyperméthrine à faible dose affecte les astrocytes, se manifestant par une diminution de la protéine acide fibrillaire gliale (GFAP) dans le cortex cérébral (**Malkiewicz et al.,2006**).

La cyperméthrine induit une activation dépendante du Ca²⁺ des ROS, JNK1/2 et P38, provoquant une perturbation de l'intégrité de la BBB dans les astrocytes primaires (**S.k.Maurya et al.,2012**).

La deltaméthrine peut également affecter les canaux chlorure, qui sont peut-être concernés par les convulsions (**Abalis et al.,1986**). D'autres études témoignent que la deltaméthrine peut inhiber la Ca²⁺, Mg²⁺ -ATPase, et donc augmenter les niveaux de calcium intracellulaire et augmenter la libération du neurotransmetteur (**Clark et Matsumura.,1982**)

6.3.2. Induit l'apoptose des astrocytes

Le mécanisme de l'apoptose induite par la cyperméthrine dans les astrocytes de rat par perturbation du mode autocrine/paracrine de la signalisation HB-EGF-EGFR à deux niveaux : suppression de (1) EGFR et (2) HB-EGF. Les principales découvertes sont que la cyperméthrine (1) inhibe la signalisation de l'EGFR, (2) réduit la synthèse de HB-EGF dépendante de l'activation de l'EGFR, (3) atténue l'expression de l'EGFR dépendante de l'HB-EGF et (4) favorise l'apoptose par l'inactivation de l'EGFR. Un prétraitement avec HB-EGF restaure la boucle autocrine/paracrine et protège les astrocytes de l'apoptose induite par la cyperméthrine, via les voies de signalisation ERK et AKT l'indice apoptotique dans l'astrocyte cortical du rat (in vivo)), (**S.k.Maurya et al.,2012**).

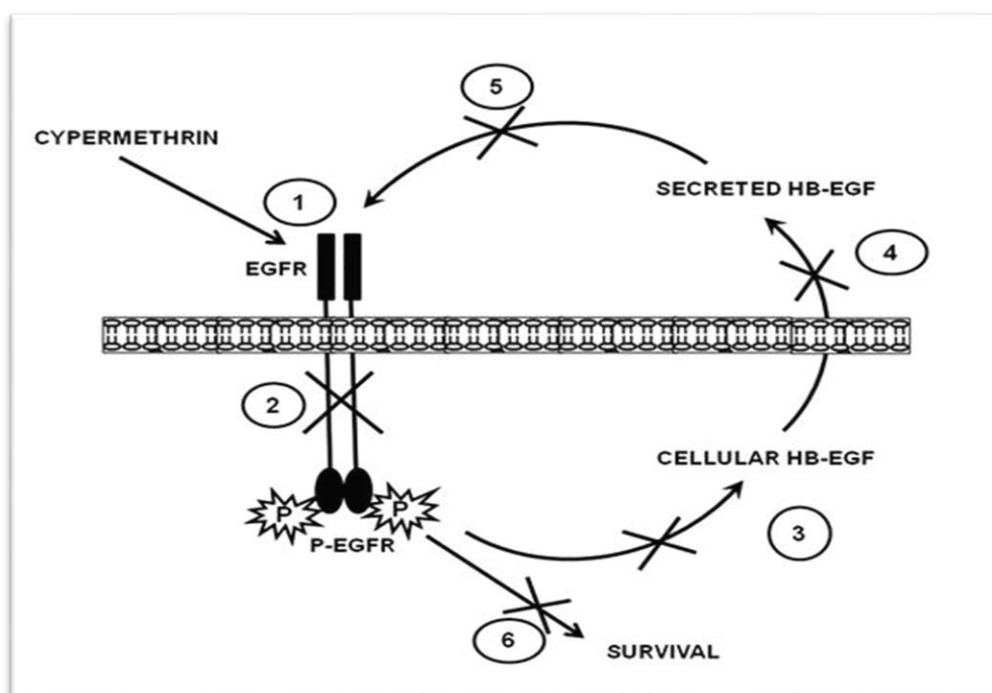


Figure18: Diagramme schématique proposé de la perturbation méditée par la cyperméthrine dans la signalisation autocrine/paracrine HB-EGF-EGFR dans les astrocytes de rat (Shailendra Kumar Maurya et al.,2012)

Une dose intrapéritonéale de deltaméthrine pyréthroïde de type II entraîne une grave perte neuronale dans l'hippocampe et les zones corticales. Cette mort neuronale impliquait à la fois une nécrose et l'activation de marqueurs de mort apoptotiques. (Wu et Liu .,2000).

L'exposition répétée au pyréthriinoïde de type I, la perméthrine a le potentiel de provoquer la mort neuronale une étude a montré que la perte neuronale était indiquée par l'apparition de neurones densément éosinophiles et une réduction du nombre de neurones ainsi que par une perte de coloration des neurofilaments et l'apparition d'une morphologie réactive dans les astrocytes locaux, comme indiqué par l'immunohistochimie des protéines acides fibrillaires gliales (Abdel-Rahman et al., 2004) (Abdel-Rahman et al., 2001).

6.4. Sur le cellule de foie

Des études antérieures sur les pesticides montrent que leur toxicité est liée à différents mécanismes, dont les espèces réactives de l'oxygène (ROS) et le stress oxydatif (Gupta et al.,1999). Les pyréthroïdes sont métabolisés dans le foie par clivage des esters et par hydrolyse oxydative par les enzymes CYP-450 produisant des ROS (Reactiv Oxygen Species), qui peuvent être responsables du stress oxydatif chez les mammifères

(Klimek.,1990). Les ROS réagissent directement avec les biomolécules cellulaires; provoquant des altérations des lipides, des protéines et de l'ADN dans les cellules qui peuvent finalement conduire à la mort cellulaire (Zegura et al., 2004).

La cyperméthrine a induit une production significative de ROS et de stress oxydatif, comme le prouve l'augmentation du peroxyde lipidique et la réduction du glutathion (Taju et al.,2014). Des niveaux élevés de ROS dans un système cellulaire peuvent induire une fragmentation de l'ADN cellulaire, des protéines, des lipides et des glucides. C'est la raison des changements cellulaires et moléculaires qui entraînent la toxicité cellulaire et la mort cellulaire

Les pesticides pyréthroïdes comme le DLM et le cis-BF induisent des dommages oxydatifs au foie en générant des ERO et en augmentant la peroxydation des lipides (Rjeibi I., et al., 2016). La DLM induit une hépatotoxicité en modifiant les profilshistopathologiques, les paramètres biochimiques et hématologiques (Abdel-Daim.,2013).

La cyperméthrine induit une modification histologique du foie marquée par une hypertrophie des hépatocytes et de leurs noyaux.

Le traitement avec DLM a conduit à une augmentation significative des activités de LDH, ALT, AST et ALP dans le sérum de rat.(Abdel-Daim et al.,2013) L'augmentation de ces enzymes pourrait être attribuée à l'effet nocif du DLM sur la membrane des cellules hépatiques qui entraîne un dysfonctionnement hépatique. De plus, l'augmentation de l'activité LDH sérique chez les rats traités par DLM peut s'expliquer par la fuite de l'enzyme dans la circulation sanguine suite à une nécrose hépatocellulaire (X.R. Wang, W.L. Zhai.,1988).

La cyperméthrine a entraîné la fuite d'ALT et d'AST des hépatocytes (Osama.S et al.,2001)

La perméthrine et la deltaméthrine ont eu un effet dose-dépendant sur la libération de l'activité de l'adénylate kinase, ce qui a entraîné des dommages cellulaires (Das et al., 2007)

Une étude a montré que le DLM induit une augmentation des niveaux de MDA dans le foie, ce qui signifie qu'une augmentation des niveaux de MDA hépatique est bien connue comme un indicateur de lésions tissulaires et d'altération de la fonction cellulaire (S. Li, H.Y. Tan, N. Wang, ZJ Zhang, L. Lao, CW Wong, Y. Feng .,2015).

L'exposition à la perméthrine, des augmentations significatives des concentrations plasmatiques de MDA sont directement associées à des lésions tissulaires (**Issam C, Zohra H, Monia Z, Hassen Bc., 2016**).

Le PER induit de manière dose-dépendante la SG dans le foie du rat, réduisant les activités enzymatiques antioxydantes, y compris la SOD et la GPX, et conduisant finalement à la peroxydation des lipides et des protéines considérée comme cruciale pour l'hépatotoxicité (**Gabbianelli R, Palan M.,2013**).

L'activité de la SOD, de la CAT, de la GPx était significativement réduite dans les tissus hépatiques des rats traités au DLM par rapport aux témoins, ce qui peut être lié à la réponse à un stress oxydatif accru. (**Abdel-Daim et al.,2013**).

Dans les cellules HepG2. également la cyperméthrine a provoqué un stress oxydatif qui a entraîné une diminution de la viabilité cellulaire des cellules HepG2 La réduction de la viabilité des cellules due à une augmentation de la nécrose ou de l'apoptose. Le traitement de la cyperméthrine a induit la mort cellulaire, confirmée par l'augmentation de l'activité LDH.(**Abdullah A. AlKahtane et al., 2018**)

Les pyréthriinoïdes provoquent une légère induction de la teneur en CYP2B1, CYP2B2, CYP1 et en CYP total De plus, la perméthrine s'est avérée être un inducteur du CYP2B1 (**Krechniak J, Wrzesniowska K.1991**) (**Heder AF et al.,2001**).

7. ANALYSE DES ARTICLES

7.1. La cytotoxicité de deltaméthrine

7.1.1. Tableau 03: Les effets de Deltaméthrine sur les mitochondries

Dose	Durée	Les effets	Auteur
12.5 mg kg ⁻¹	5-72h	diminution de la mitochondrie potentiel membranaire et augmentation de la perméabilité réduire l'expression du cytochrome c et réduire considérablement l'activité de la COX l'expression du cytochrome c dans les mitochondries n'a pas semblé être le changement le plus évident jusqu'au point de temps de 24 h	(D. chen et al.,2006)
0.32 mg/kg	90 jours	Diminution du GSH CAT et du GPx Augmentation de Cyt-c, Cas-3 MDA	(Gasmi S et al., 2017)
100 uM	30 min	une augmentation considérable de la polarisation DPH dans la membrane mitochondriale les pyréthroïdes testés peuvent diminuer la fluidité de la membrane inhibition de la Na ⁺ -K ⁺ -ATPase mitochondriale et de la Ca ²⁺ -Mg ²⁺ -ATPase	(H. Li et al.,2006)

7.1.2. Tableau 04: Les effets de deltaméthrine sur Les Cellules nerveuses

Dose	Durée	Les effets	Auteur
0,32 mg/kg. Voie orale	90 jours	augmentation très importante des concentrations de MDA dans l'hippocampe et le striatum	(Gasmi et al., 2016)
0,32 mg/kg de Pc. -1/40 de DL50. Par voie orale	90 jours	réduction des niveaux de GSH dans l'hippocampe et la striation augmentation de lipides cérébraux. Diminution de l'activité GPx dans l'hippocampe Augmentation de l'activité GSt (TPS) dans l'hippocampe. Diminution de catalase dans l'hippocampe et striatum augmentation de la quantité de cytochrome. augmentation de l'activité de l'AchE dans l'hippocampe et striatum augmentation des taux de protéines cérébrales diminution de MDA augmentation de l'activité cérébrale de CAT. augmentation des GSH cérébraux et de l'activité GPx altération sévère de l'architecture du cerveau avec des zones dilatées dans certains régions une taille irrégulière.	

10–100 μmol/L	manière dose- dépendante	Augmentation de LDH Diminution de DA(dopamine) Augmentation de Caspase-3 Augmentation de Beclin-1, p62, and LC3-II Augmentation de ROS Augmentation de ERK1/2, p38, and JNK activity	Park ys et al ., 2017)
------------------	--------------------------------	---	-------------------------------

7.1.3. Tableau 05: Les effets de deltaméthrine sur Les hépatocytes

Dose	Durée	Les effets	Auteur
Suspension de DLM1/10 de DL50 (15 mg/kg pc par voie orale	6 semaines	-une augmentation significative des activités sérique de l'ASA, de l'ALAT de PAL et de la LDH. -une augmentation significative des concentrations de MDA (7,56 m mol/mg) par rapporte au groupe témoin (3,51m mol/mg) une changements morphologique dans le foie des rats (des lésions) notamment des égradation des membranes cellulaire, une vacuolisation des lipides et une congestion vasculaire majeure.	(Rjibi et al., 2016)
15 mg/kg Intra –	30 jours	réduction ou d'activité d'enzyme glutathione peroxydase. -Augmentation de malondialdehyde. -des blessures hépatique comme le nécrose dégénération et augmentation de l'espace sinusoïdal	(Sajja d ,S et al.,2019)

7.2. La cytotoxicité de Cyperméthrin

7.2.1. tableau06: Les effets de Cyperméthrin sur les mitochondries

Dose	Durée	Les effets	Auteur
Groupe1 : doses 26,15 mg/Kg/jour (représentant 1/10 DL50) g2 : j 8,72 mg/kg/jour (représentant 1/30 DL50) voie orale	28 jours	L'activité de la NADH déshydrogénase a montré une réduction significative ($p < 0,05$) (69 % et 73 % respectivement) une baisse significative ($p < 0,05$) de l'activité ATPase mitochondriale (respectivement 66% et 68%) l'activité de la caspase-3 a montré une augmentation significative ($p < 0,05$) (113 % et 116 % respectivement)	(R.E. Muhammed et al.,2020)
Deux fois par semaine (1,5 mg/kg) pendant les jours postnatals 5 à 19. Deux mois plus tard, 12 semaines (15 mg/kg)		augmentation de JNK, p38 MAPK p53, caspase-3 TNF- α , HO-1 diminution de Bcl-2	Agrawal S et al., 2015)

7.2.2. tableau 07: Les effets de Cyperméthrin sur Les Cellules nerveuses

Dose	Durée	Les effets	Auteur
1.5 mg/kg	deux fois par semaine, pendant 5 à	une diminution de la teneur en dopamine striatale et du nombre de cellules TH positives et une augmentation du nombre de cellules microgliales activées dans la substantia nigra	(S. Agrawal et al.,2014)

	19 jours	une augmentation des expressions de JNK, p53, caspase-3, p38 MAPK, TNF α et HO-1 et une diminution de l'expression de Bcl-2 dans la fraction cytoplasmique du striatum	
--	----------	---	--

7.2.3. tableau 08: Les effets de Cyperméthrin sur Les hépatocytes

Dose	Durée	Les effets	Auteur
400 et 800 ng ml ⁻¹	30 min	<p>.La diminution de la viabilité cellulaire dépendait de la dose et du temps</p> <p>augmentation de la libération d'ALT (enzymes membranaires hépatiques) après traitement avec 800 et 400 ng ml à 30 et 60 min</p> <p>.La concentration de 200 ng ml a augmenté de manière significative la fuite d'ALT à 2 h d'incubation</p> <p>une augmentation de la fuite d'AST a été observée dès 30 min d'incubation après traitement avec 800 ng/ml</p> <p>augmentation de la libération d'AST à 60 min et 2h</p> <p>une diminution de la viabilité a été observée à une concentration de 200 ng ml après 2 h d'incubation</p>	(Osama S. El-Tawil, Mohamed S. Abdel-Rahman, 1997)
40 ng/mL	48 h	<p>La viabilité cellulaire des cellules HepG2 a été diminuée</p> <p>production significative de ROS et de stress oxydatif, comme le prouve l'augmentation du peroxyde lipidique et la réduction du glutathion.</p> <p>l'augmentation de l'activité LDH</p> <p>une augmentation de l'activité SOD et CAT</p>	(Abdullah A. AlKahtane et al., 2018)

		<p>Le niveau de GSH a diminué</p> <p>l'activité de la caspase-3 a été multipliée par 1,3</p> <p>une augmentation significative de l'expression du rapport Bax–bcl2</p>	
--	--	--	--

7.3. Les effet des mixte des pyréthrinoïdes

- 7.3.1. Tableau 09: Sur les mitochondries

Molécule	Dose	Durée	Les effets	Auteur
Bifenthrine et cyfluthrine	100 uM	30 min	<p>une augmentation considérable de la polarisation DPH dans la membrane mitochondriale</p> <p>les pyréthroïdes testés peuvent diminuer la fluidité de la membrane</p> <p>inhibition de la Na⁺–K⁺-ATPase mitochondriale et de la Ca²⁺–Mg²⁺-ATPase</p>	(H. Li et al.,2006)

- 7.3.2. Tableau 10: Sur les cellules nerveuses

Molécule	Dose	Durée	Les effets	Auteur
Type 1 + type 2	1-100µM	manière dose- dépendante	.les pyréthriinoïdes de type I ont produit une inhibition significative de la réponse spécifique du récepteur GABA (ex., stimulé l'influx de 36C1) dans la gamme micromolaire .Les pyréthrioides de type II étaient des inhibiteurs plus puissants du GABA, la réponse des récepteurs produisant une inhibition significative dans la gamme submicromolaire	(Ramadan et al.,1988)

- 7.3.3. Tableau 11: Sur les hépatocytes

Molécule	Dose	Durée	Les effets	Auteur
Deltaméthrine Et Perméthrine	200 µM(del) 25-100 µM(per)	48 -72 h	libération la plus élevée d'activité l'adénylate kinase à partir de HepG2 humain en culture induction de l'adénylate kinase augmentation de l'induction de la caspase-3/7 activée	(Parikshit C. Das et al., 2007)

4. Discussions

4.1 Les mitochondries

Les résultats de ces études une diminution de la mitochondrie potentiel membranaire et augmentation de la perméabilité et réduire l'expression du cytochrome c et réduire considérablement l'activité de la COX l'expression du cytochrome c dans les mitochondries n'a pas semblé être le changement le plus évident jusqu'au point de temps de 24 h (**D. chen et al.,2006**)

Une augmentation considérable de la polarisation DPH dans la membrane mitochondriale les pyréthroïdes testés peuvent diminuer la fluidité de la membrane inhibition de la Na^+-K^+ ATPase mitochondriale et de la $\text{Ca}^{2+}-\text{Mg}^{2+}$ -ATPase (**H. Li et al.,2006**) une diminution du GSH et CAT et du GPx et Augmentation de Cyt-c, Cas-3 MDA (**Gasmi S et al.,2017**). Une augmentation de JNK, p38 MAPK p53, caspase-3 TNF- α , HO-1 et diminution de Bcl-2 (**Agrawal S et al.,2015**).

L'activité de la NADH déshydrogénase a montré une réduction significative ($p < 0,05$) (69 % et 73 % respectivement) une baisse significative ($p < 0,05$) de l'activité ATPase mitochondriale (respectivement 66% et 68%) l'activité de la caspase-3 a montré une augmentation significative ($p < 0,05$) (113 % et 116 % respectivement) (**R.E. Muhammed et al.,2020**).

Les pyréthrinoïdes semblent affecter le potentiel de la membrane mitochondriale et l'action du complexe I, comme en témoignent la substance noire et le striatum des rats exposés à la cyperméthrine .Il a également été démontré que la cyperméthrine modifie le profil du protéome mitochondrial dans la substance noire et le striatum des rats La même chose a été observée avec les protéines mitochondriales Cyt-c et Bax cytosoliques, dont les niveaux ont considérablement chuté chez les animaux traités à la cyperméthrine . Ces changements dans le schéma d'expression des protéines reflètent une fonction mitochondriale anormale.

due aux espèces réactives de l'oxygène ROS et à l'oxydation endommagent l'ADN mitochondrial, perturbent la chaîne respiratoire et affectent la perméabilité membranaire et la dysfonction mitochondriale.

4.2 Les Cellules nerveuses

Les résultats de ces études une augmentation très importante des concentrations de MDA dans l'hippocampe et le striatum et augmentation de lipides cérébraux. en plus une augmentation de l'activité GST (TPS) dans l'hippocampe augmentation de la quantité de cytochrome. augmentation de l'activité de l'AchE dans l'hippocampe et striatum augmentation des taux de protéines cérébrales augmentation de l'activité cérébrale de CAT. augmentation des GSH cérébraux et de l'activité GPx altération sévère de l'architecture du cerveau avec des zones dilatées dans certaines régions une taille irrégulière Augmentation de LDH Diminution de DA(dopamine) Augmentation de Caspase-3 de Beclin-1, p62, et LC3-II ERK1/2, p38, et JNK activite (**Gasmi et al.,2016**) (**Park ys et al .,2017**) tous ces effets produits par l'augmentation de ROS responsable de nécrose ou l'apoptose cellulaire.

Une diminution de la teneur en dopamine striatale et du nombre de cellules TH positives et une augmentation du nombre de cellules microgliales activées dans la substantia nigra une augmentation des expressions de JNK, p53, caspase-3, p38 MAPK, TNF α et HO-1 et une diminution de l'expression de Bcl-2 dans la fraction cytoplasmique du striatum (**S. Agrawal et al.,2014**).

les pyréthrinoïdes de type I ont produit une inhibition significative de la réponse spécifique du récepteur GABA (ex., stimulé l'influx de $^{36}C1$) dans la gamme micromolaire les pyréthroïdes de type II étaient des inhibiteurs plus puissants du GABA, la réponse des récepteurs produisant une inhibition significative dans la gamme submicromolaire diminution de Nurr1 (striatum), NO (cerebellum), glutamate (cerebellum) Augmentation de Ca^{++} (striatum, cerebellum) Nurr1, Nrf 2 et NF κ B p65 (cerebellum) troubles neuronaux dopaminergiques .ces changements sont responsables de la nécrose et de l'apoptose causées par les ROS (**Ramadan et al.,1988**).

4.3 Les hepatocytes

Les résultats des études recueillies ont révélé une augmentation de l'activité enzymatique de l'ASAT, l'ALAT, LDH et ALP sur le foie traité par la deltaméthrine Ces résultats sont semblables à ceux d'Abdel-Daim et al. (**Abdel-Daim et al., 2014**).

l'augmentation de l'activité de ces enzymes dans le sang peut être due individuellement à l'effet nocif de la DLM sur la membrane des cellules hépatiques qui conduit à la dysfonction hépatique. De plus, l'augmentation de l'activité sérique de la LDH peut s'expliquer par la fuite de l'enzyme dans le sang. Suite à la nécrose hépatocellulaire (**Rjeibi et al., 2016**).

Une augmentation des niveaux de MDA hépatique Ce en raison de la formation d'espèces d'oxygène réactifs (ROS) (**Rjeibi et al., 2016**). Les résultats ont montré que l'activité de la SOD, du CAT, du GPx et du GSH était significativement réduite dans les tissus hépatiques de rats traités par DLM, ce qui peut être lié à la réponse à un stress oxydatif accumulé. Les résultats obtenus sont en accord avec les études d'Abdel-Daim et al. (**Abdel-Daim et al., 2013**). Les altérations constatées dans l'histoarchitecture globale du foie peuvent être attribuées aux effets toxiques de la DLM par la génération de ROS, qui a réduit des dommages aux différents constituants membranaires des hépatocytes (**Rjeibi et al., 2016**).

III. La génotoxicité

1. Définitions

1.1. La génotoxicité

La génotoxicité est un mot utilisé en génétique qui décrit la possession d'une substance qui a un effet destructeur sur le matériel génétique de la cellule (ADN, ARN) affectant ainsi l'intégrité de la cellule. Les génotoxines sont des mutagènes qui peuvent provoquer une génotoxicité entraînant des dommages à l'ADN ou au matériel chromosomique, provoquant ainsi une mutation. Les génotoxines peuvent inclure des substances chimiques ainsi que des radiations. La toxicologie génétique est la branche de la science qui s'occupe de l'étude des agents ou des substances qui peuvent endommager l'ADN et les chromosomes de la cellule. Il est à noter que la génotoxicité est souvent confondue avec la mutagénicité. Tous les mutagènes sont génotoxique cependant toutes les substances génotoxique ne sont pas mutagène (**De Flora S, Izzotti A.,2007**) les génotoxines peuvent appartenir à la catégorie suivante en fonction de leurs effets (**Natarajan AT.,1993**)

- Agents cancérigènes ou cancérigènes
- Agents mutagènes ou mutagènes
- Agents tératogènes ou malformations congénitales

L'endommagement du matériel génétique des cellules somatiques peut entraîner une malignité (cancer) chez les organismes eucaryotes. Alors que les dommages génétiques des cellules germinales peuvent conduire à des mutations héréditaires provoquant des malformations congénitales (**Figure 1**). Les mutations peuvent être de n'importe quelle forme; qui peuvent inclure la duplication, l'insertion ou la suppression d'informations génétiques. Ces mutations peuvent causer divers problèmes chez l'hôte, allant d'une grande variété de maladies au cancer (**iosrjournals.org**)

L'un des meilleurs moyens de contrôler les dommages dus aux mutagènes et aux cancérigènes est d'identifier la substance ou le produit chimique, c'est-à-dire les antimutagènes / anti clastogènes (qui suppriment ou inhibent le processus de mutagenèse en agissant directement sur le mécanisme cellulaire) et dé mutagènes (qui détruisent ou inactivent les mutagènes

partiellement ou totalement, affectant ainsi moins de population de cellules) des plantes médicinales afin qu'elles puissent être utilisées comme antimutagène et anti cancérigène additifs alimentaires ou médicamenteux (Savage JR .,1976).

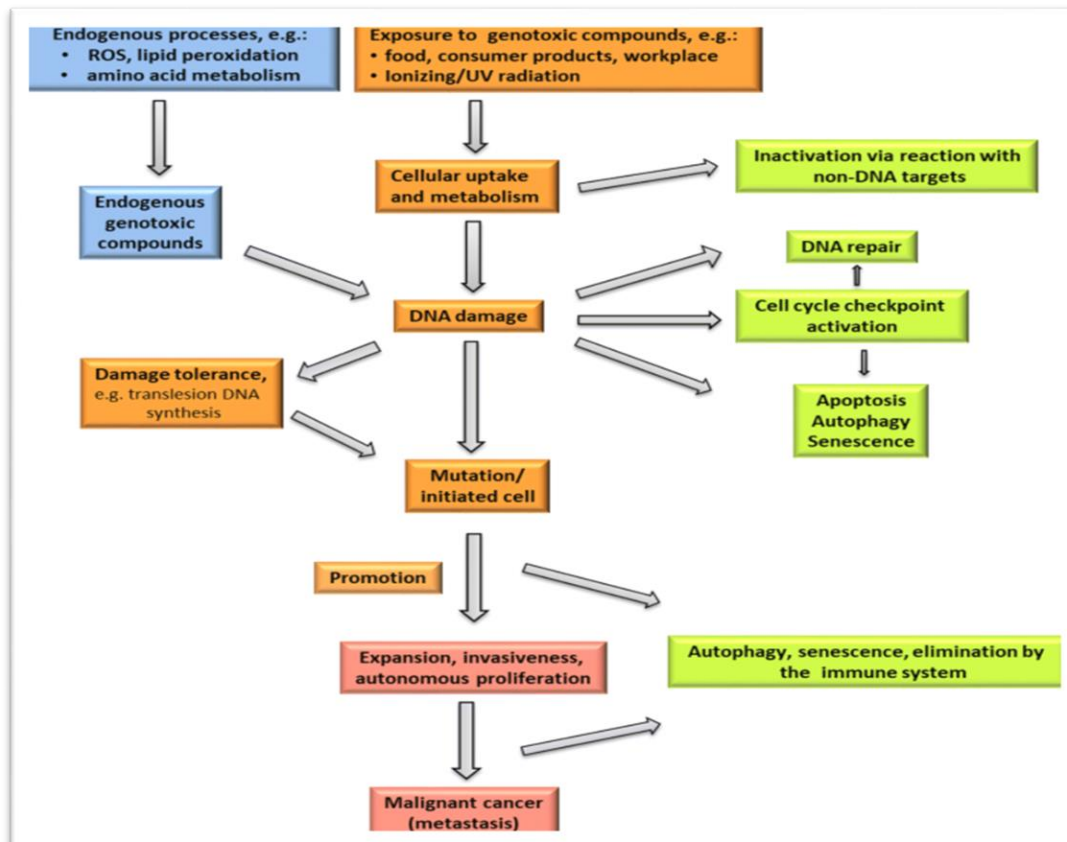


Figure 19: risque de génotoxicité (thomas et al .,2015)

1.2. La moelle osseuse

La moelle osseuse est une substance qui se trouve à l'intérieur des os. Une partie de la moelle osseuse, dite moelle rouge ou tissu hématopoïétique, produit les différentes cellules du sang à partir des cellules souches hématopoïétiques qui la constituent. Ce processus est appelé hématopoïèse. Chez l'adulte, cette moelle rouge est essentiellement située dans les os courts et plats comme ceux de la colonne vertébrale, du crâne, des côtes, du sternum et du bassin. Il ne faut pas confondre moelle osseuse et moelle épinière. Cette dernière appartient au système nerveux et a pour fonction de faire transiter les informations du cerveau vers les nerfs. Elle est

située dans le canal formé par l'empilement des vertèbres de la colonne. La moelle épinière n'est pas concernée dans la LLC.

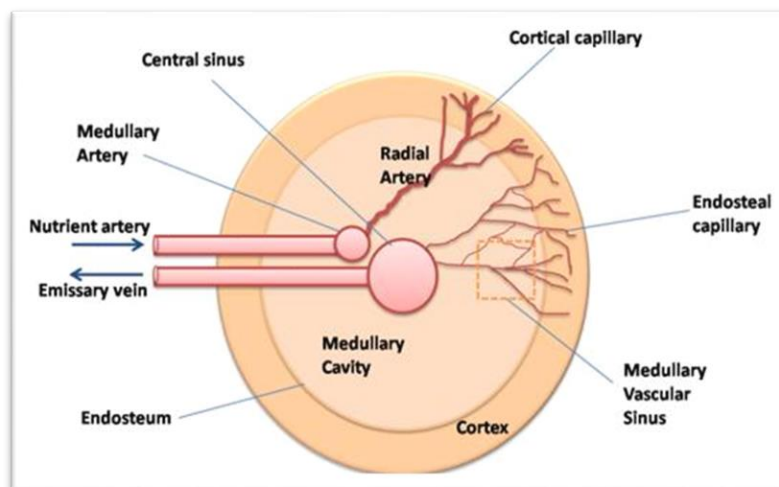


Figure 20: Morphologie de la moelle osseuse. (Takashi nagasawa.,2006)

1.3. Les lignées cellulaires.

Deux lignées cellulaires sont issues des cellules souches hématopoïétiques : la lignée myéloïde et la lignée lymphoïde.

La lignée myéloïde donne naissance :

- Aux plaquettes, qui arrêtent les saignements et contribuent à la coagulation du sang
- Aux globules rouges, qui transportent l'oxygène

À deux types de globules blancs : les polynucléaires et les monocytes, qui combattent les infections dans le cadre du système immunitaire.

La lignée lymphoïde donne naissance, quant à elle, à un autre type de globules blancs appelés lymphocytes, qui participe également au système immunitaire (notamment la protection contre les bactéries, les virus, les champignons et les parasites.)

Il en existe deux sous-types, les lymphocytes T et les lymphocytes B et les cellules tueuses naturelles (cellules NK)

Une fois que les globules blancs, les globules rouges et les plaquettes ont atteint le stade nécessaire de maturation et de fonctionnalité dans la moelle osseuse, ils rejoignent notamment le sang. Les globules blancs (particulièrement les lymphocytes) rejoignent aussi des organes lymphoïdes secondaires tels que la rate et les ganglions lymphatiques.

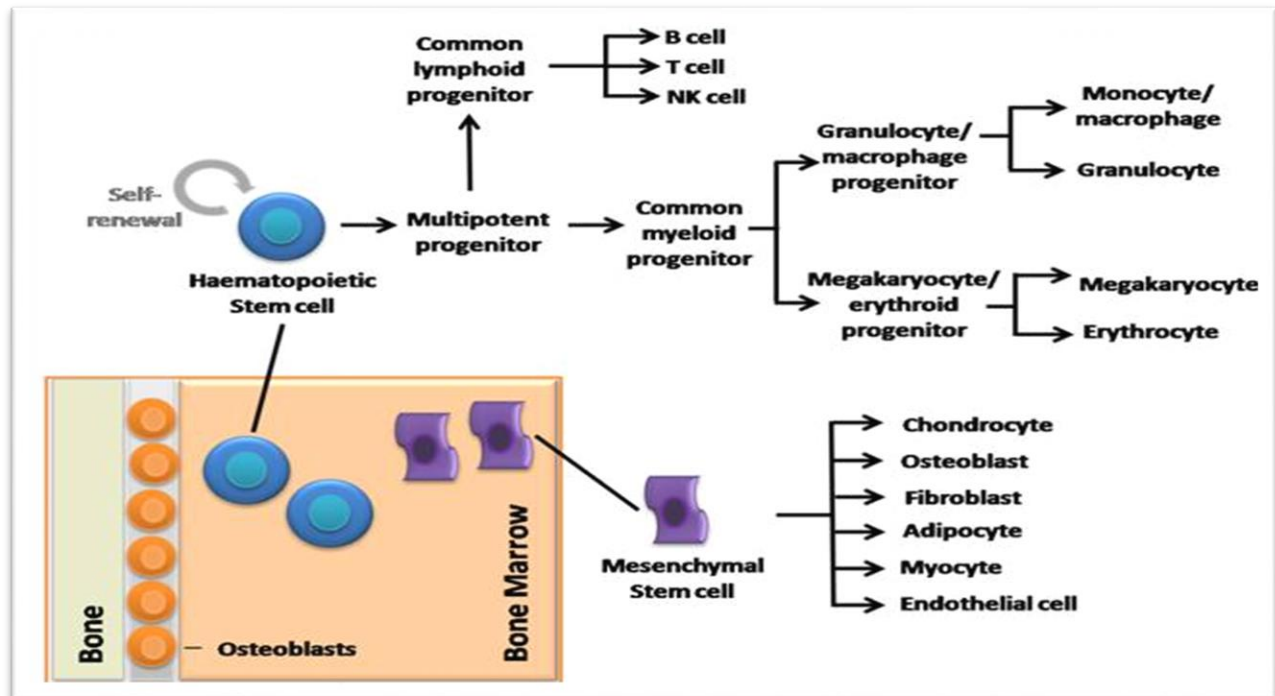


Figure 21: Morphologie de la moelle osseuse. (Takashi nagasawa.,2006).

1.4. Le sperme

Est la cellule reproductrice mâle ou gamète. Le terme «gamète» implique que la cellule est la moitié d'un tout. Lorsqu'un spermatozoïde se combine avec un gamète femelle ou un ovule, il en résulte un embryon humain.

Lors de l'étude d'un spermatozoïde au microscope, les scientifiques peuvent généralement identifier les trois parties suivantes :

- **La tête:** La tête du spermatozoïde contient de la chromatine, qui est le matériel ADN qui compose les chromosomes. En règle générale, le spermatozoïde humain et l'ovule humain

contiennent chacun 23 chromosomes. Lorsque le sperme et l'ovule se combinent, cela donne un embryon avec 46 chromosomes. La tête du spermatozoïde est recouverte d'un capuchon que les médecins appellent un acrosome. L'acrosome contient des protéines qui aident les spermatozoïdes à pénétrer la coquille externe d'un ovule.

- **La section médiane:** La section médiane du sperme contient des mitochondries productrices d'énergie. Ces structures spécialisées fournissent l'énergie nécessaire au mouvement du spermatozoïde.
- **La queue:** Le but de la queue du spermatozoïde, ou flagelle, est de permettre le mouvement. La queue propulse le sperme vers l'avant, vers un ovule pour la fécondation.

Les testicules sont les organes reproducteurs masculins responsables de la fabrication des spermatozoïdes. Ils produisent également de la testostérone, qui est une hormone sexuelle responsable de nombreuses caractéristiques masculines.

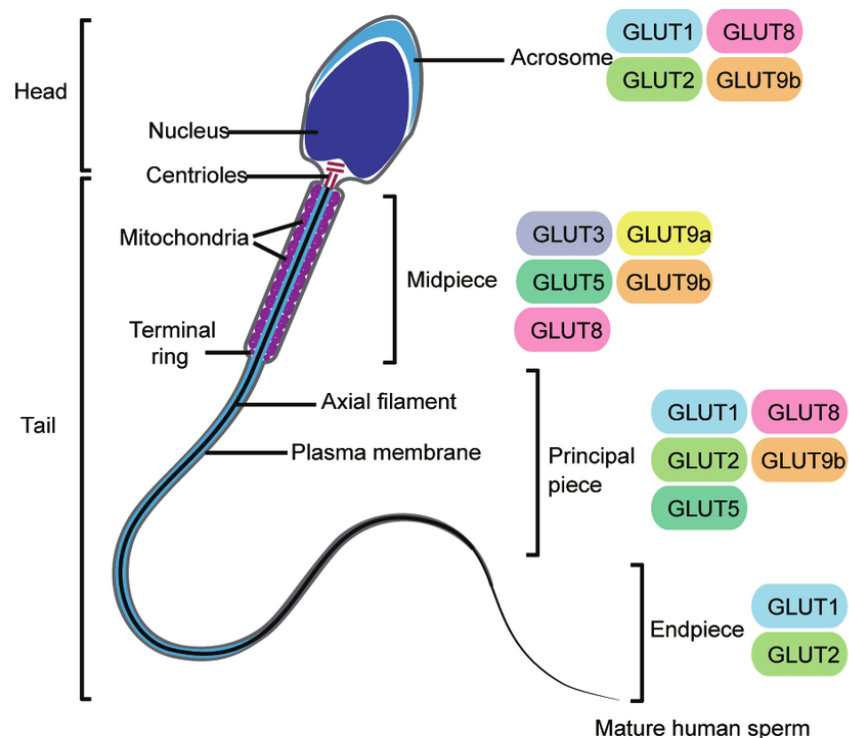


Figure 22: structure du sperme (Ding guo-lian et al.,2015).

1.5. L'acide désoxyribonucléique (ADN).

Le matériel héréditaire chez l'homme et presque tous les autres organismes. Presque toutes les cellules du corps d'une personne ont le même ADN. La plupart de l'ADN se trouve dans le noyau cellulaire (où il est appelé ADN nucléaire), mais une petite quantité d'ADN peut également être trouvée dans les mitochondries (où il est appelé ADN mitochondrial ou ADNmt) **Francis Crick et James Watson.,1953).**

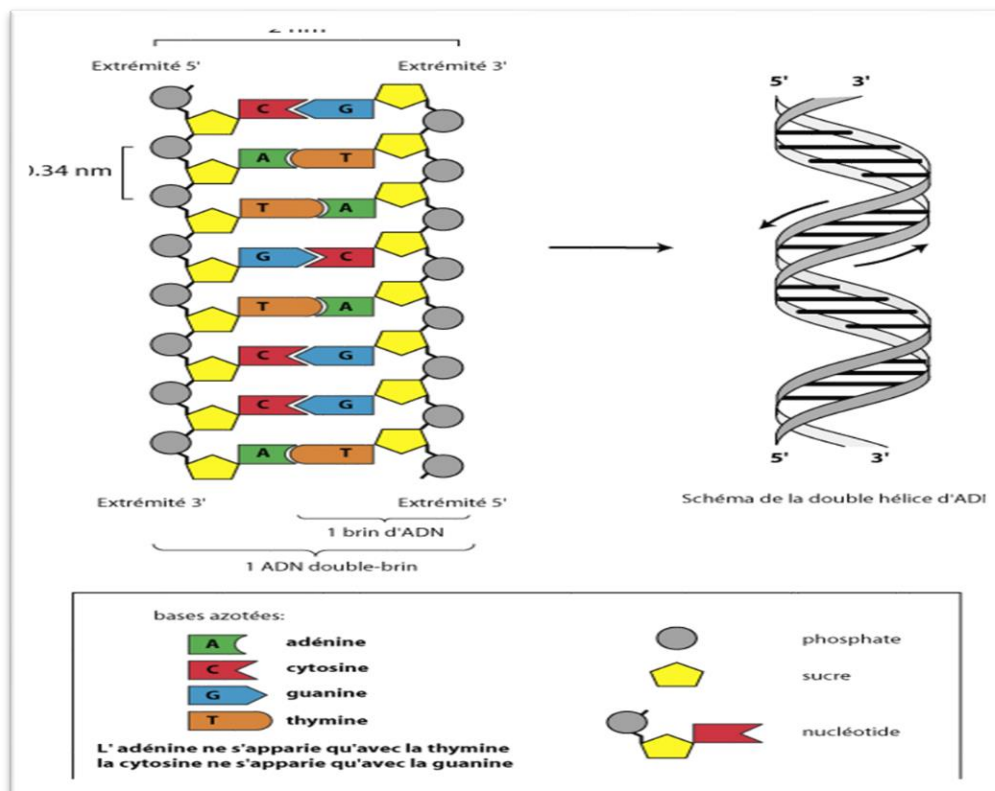


Figure 23: structure d'ADN La structure de la double hélice fut découverte par **(Francis Crick et James Watson., 1953).**

1.6. L'ADN mitochondrial

Est une molécule circulaire fermée qui code pour 13 enzymes impliquées dans la voie de phosphorylation oxydative, deux ARNr et 22 ARN de transfert (ARNt) utilisés dans la traduction de l'ARNm mitochondrial.

Les mitochondries possèdent un système complet pour la synthèse des protéines, y compris la synthèse de leurs propres ribosomes. Le reste des protéines mitochondriales est codé par l'ADN nucléaire ; de nouveaux polypeptides sont synthétisés par des ribosomes libres dans le cytoplasme puis importés dans les mitochondries à l'aide de deux complexes protéiques. Ceux-ci comprennent la translocase de la membrane mitochondriale externe (complexes TOM) et la translocase de la membrane mitochondriale interne (complexes TIM). La translocation des protéines à travers les membranes mitochondriales nécessite de l'énergie et l'assistance de plusieurs protéines chaperonnes spécialisées..

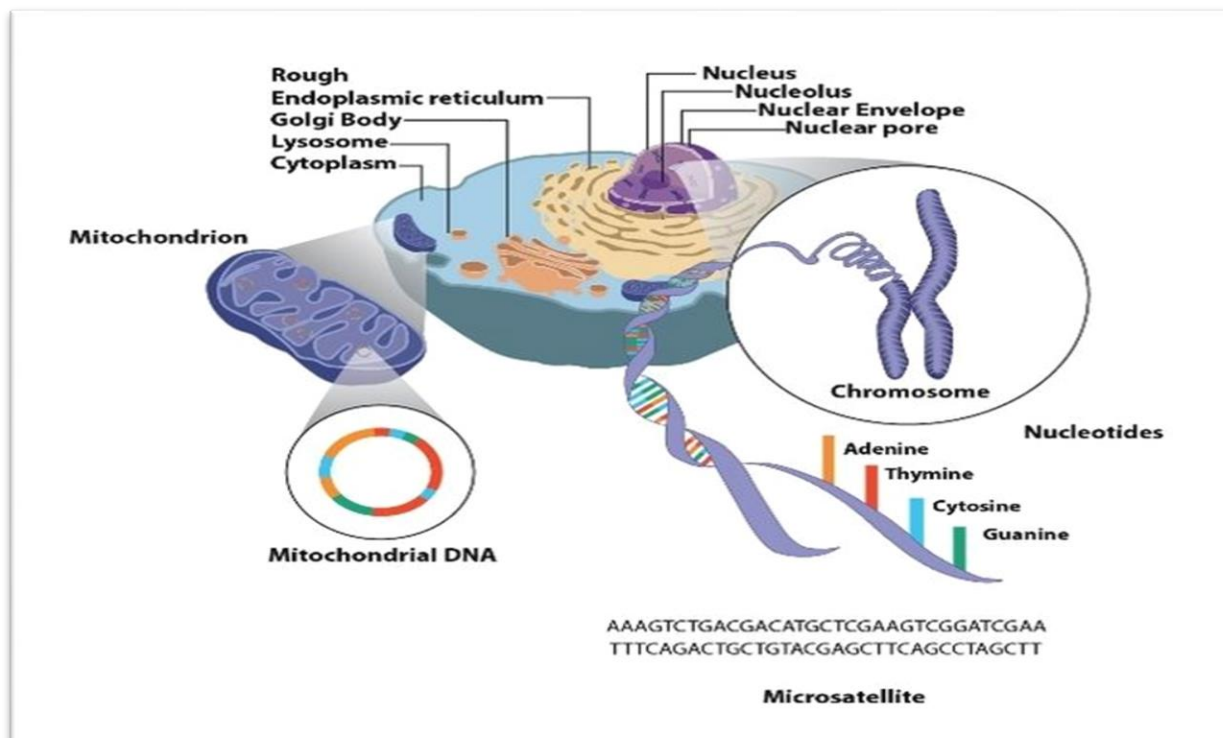


Figure24: l'ADN mitochondrial (Böttger EC, Schacht J.,2013)

1.7. Les gènes

Un gène est une unité d'information génétique, constituée de plusieurs nucléotides (un nucléotide est constitué d'un groupement phosphate, d'un sucre et d'une base azotée). Les gènes codent et leur information génétique est utilisée :

- pour la biosynthèse des protéines
- lors de la formation d'un embryon,

soit il s'agit d'ADN non codant et dont l'information génétique ne sera pas traduite directement en protéine mais assurera toute une série d'autres fonctions, comme l'activation et la désactivation de l'expression de certains gènes.

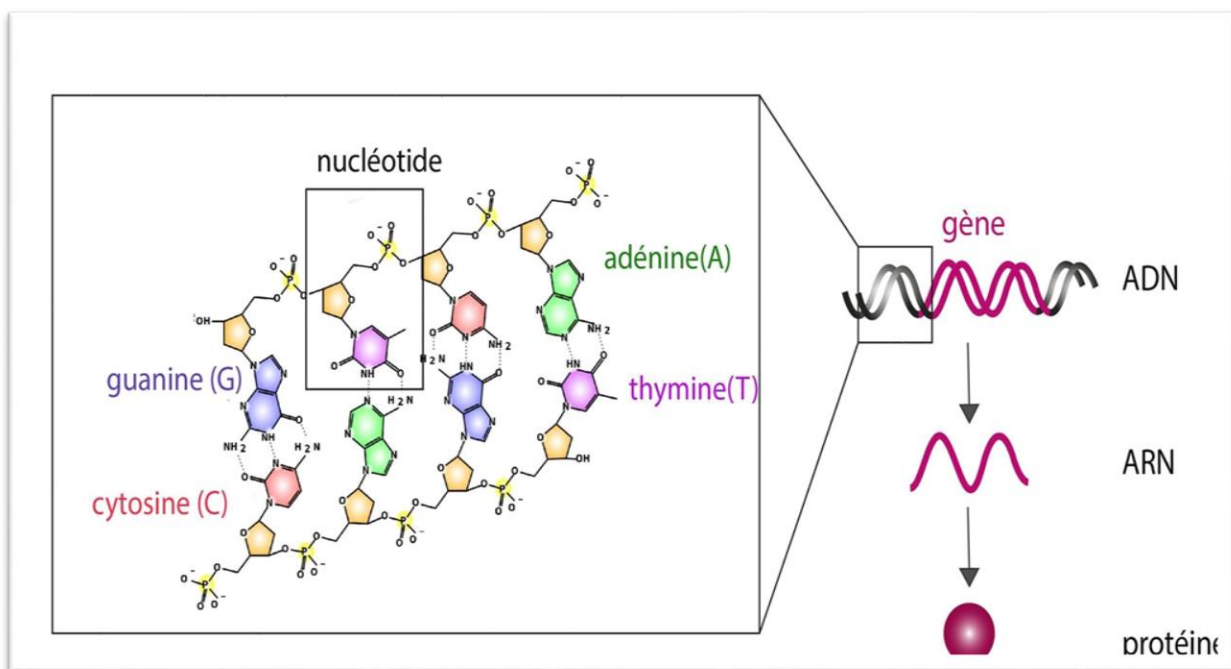


Figure 25 : structure de gène (Franziska Oeschger.,2013).

1.8. Les chromosomes

Est un élément microscopique composé d'une molécule d'ADN et de protéines, d'histones et de protéines non histones. Il porte les gènes, porteurs de l'information génétique, transmis des cellules mères aux cellules filles lors de la division cellulaire.

Dans les cellules eucaryotes, les chromosomes se trouvent dans le noyau. Dans les cellules procaryotes, qui ne contiennent qu'un seul chromosome circulaire, on le trouve dans une région du cytoplasme appelée le nucléoïde.

Entre deux divisions, les molécules d'ADN constituant les différents chromosomes d'une cellule ne sont pas visibles ; L'ADN, l'ARN et les protéines forment un ensemble non structuré appelé chromatine. L'ADN se condense progressivement au cours de la division cellulaire pour prendre un aspect caractéristique en forme de double bâtonnet en métaphase, lié au centromère en forme de X (**J. Rostand, d'après Le Petit Robert.,2013**).

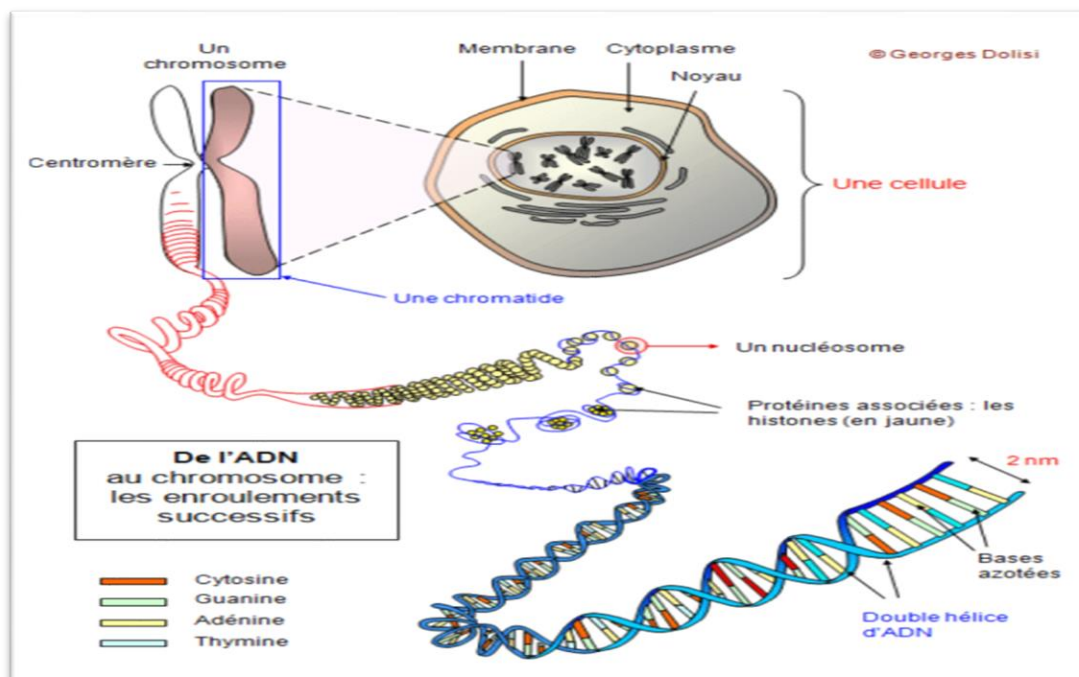


Figure26: structure de chromosome (**Mme.Elisabeth Planchet.,2014**).

2. L'effet génotoxique des pyréthrinoïdes.

- Se lier directement à l'ADN.
- Provoquer la méthylation de l'ADN et d'autres modifications épigénétiques.
- Modifier l'expression des gènes.
- Perturber les œstrogènes (ER) et récepteurs aux androgènes (AR), conduisant potentiellement à la production de quinones et de semiquinones qui pourraient affecter l'ADN topoisomérase II, provoquant dommages à l'ADN.

- Produire des ROS.
- Altérer la prolifération et la différenciation, éventuellement en perturbant l'AR et l'ER.
- Altérer l'adhésion cellulaire.
- Induire l'apoptose par l'augmentation des dommages à l'ADN.

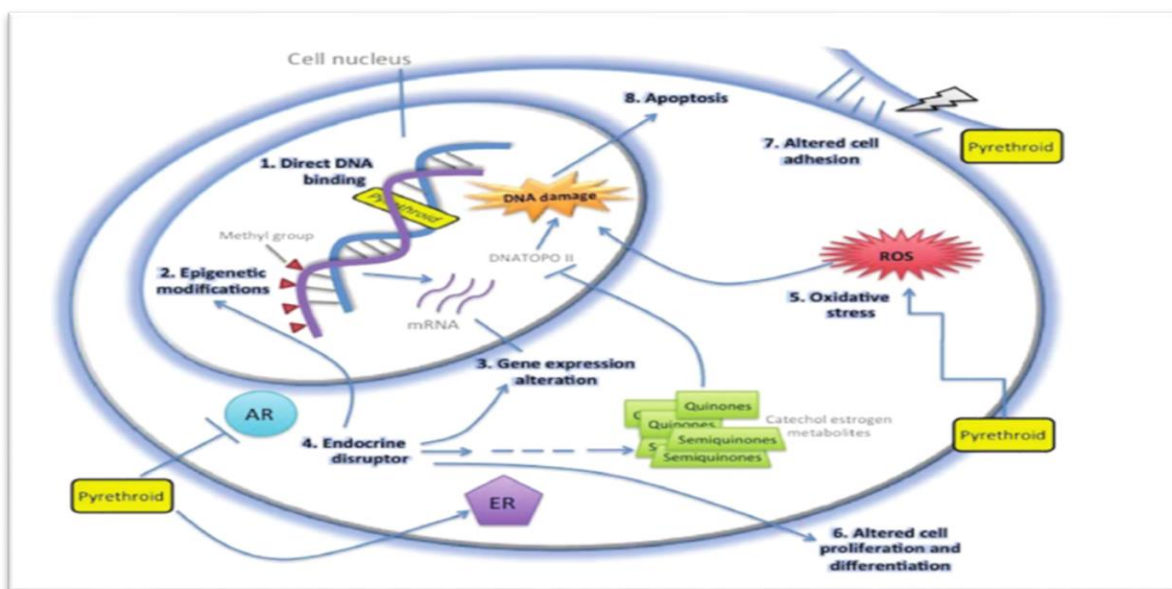


Figure 27 : Effets moléculaires exercés par les pyréthroïdes. (Mme.Elisabeth Planchet.,2014).

2.1. Sur la moelle osseuse et le sperme.

L'insecticide à base de cyperméthrine a montré qu'il induisait de manière significative des dommages primaires à l'ADN dans les cellules CHO en culture (Patel et al., 2007), et des dommages à l'ADN ont également été observés dans le cerveau, le foie, les poumons et la moelle osseuse des souris (Patel et al.,2006).

La cyperméthrine induit à la fois des aberrations chromatidiennes et chromosomiques. Les aberrations de type chromatidique comprenaient des lacunes et des délétions telles que des cassures, des fragments et des anneaux, tandis que les aberrations de type chromosomique comprenaient uniquement des délétions telles que des minutes et des échanges conduisant à des chromosomes métacentriques.

La Cyfluthrine induit des dommages à l'ADN dans les cellules muqueuses humaines (Tisch et al., 2005), produit des échanges de chromatides sœurs et des micronoyaux dans les cellules de la moelle osseuse de souris (Chauhan et al.,1997).

Les cellules de la moelle osseuse des souris ont présenté des réduplications endomitotique lors de traitements répétés avec la Deltaméthrine (Polakova et Vargova.,1983).

(Bhunya et Pati.,1990) ont rapporté que la Deltaméthrine technique (10-20 mg/kg de poids corporel) augmentait significativement les anomalies du sperme et induisait des aberrations chromosomiques et des micronoyaux dans les cellules de la moelle osseuse des souris.

2.2. Sur le Sperme

De nombreuses preuves suggèrent que les dommages à l'ADN des spermatozoïdes peuvent entraîner l'infertilité masculine, quels que soient le nombre, la motilité et la morphologie des spermatozoïdes (Agarwal et Said.,2003; Guzick et al.,2001). Les causes naturelles des dommages à l'ADN du sperme humain restent à déterminer, bien qu'un certain nombre d'études humaines et animales aient postulé l'effet néfaste des produits chimiques environnementaux sur les dommages à l'ADN [Ji et al. 1997]. Ces études et d'autres ont démontré le potentiel d'effets indésirables des pyréthroïde sur les paramètres du sperme, notamment la motilité, les paramètres de mouvement des spermatozoïdes et la concentration des spermatozoïdes (Ji et al. 2011 ; Lifeng et al.,2006 ; Meeker et al.,2008 ; Perry et al.,2007 ; Toshima et al.,2012 ; Xia et al.,2008).

2.3.sur les lymphocytes

Des études antérieures ont démontré des lésions chromosomiques dans les lymphocytes périphériques de travailleurs agricoles engagés dans la pulvérisation de pesticides (Paldy et al.,1987 ; Rita et al.,1987 ; Rupa et al.,1989)

Diverses études génétiques ont démontré que les composés parentaux α -Cyfluthrine et zêta-cyperméthrine sont génotoxique à la fois in vitro et in vivo (Çelik et al.,2003,2005). Par exemple, la cyperméthrine induit des anomalies morphologiques et des aberrations chromosomiques dans le sperme (Ahmad et al.,2012 ; Li et al.,2013 ; Jurewicz et al.,2015),

Forme des adduits à l'ADN (Cui et al.,2006), augmente l'échange de chromatides sœurs et les fréquences des micro nucléides dans les lymphocytes du sang périphérique humain (Amer et al., 1993 ; Surrallés et al.,1995 ; Puig et al., 1998 ; Suman et al.,2006), induit des aberrations chromosomiques et des micronoyaux chez la souris (1Amer et al.,1993 ; Surrallés et al.,1995 ; Puig et al.,1998 ; Suman et al.,2006 ; Giriet al.,2003).

L'isomère α -cyperméthrine est positif pour les ruptures de brins d'ADN, les échanges de chromatides sœurs et les micronoyaux dans les lymphocytes périphériques humains en culture (Kocaman et Topakas.,2009).

Il a été rapporté que la Deltaméthrine , un puissant insecticide pyréthrianoïde synthétique, comparable à de nombreux insecticides organochlorés, induisait des cassures chromosomiques dans les cellules du méristème racinaire d'*Allium cepa* (Chauhan et al.,1986) et les cellules de la moelle osseuse de souris (Agarwal et al.,1994; Gandhi et al.,1995), pour induire des micronoyaux dans les lymphocytes périphériques humains et les cellules de moelle osseuse de souris (Surrals et al.,1995), et pour induire des échanges de chromatides sœurs dans les chromosomes de souris (Chauhan et al.,1997).

2.4. Sur l'ADN mitochondrial

Il existe très peu d'études sur les dommages à l'ADN mitochondrial (ADNmt) induits par les pyréthroïde chez les vertébrés. Selon les résultats de l'étude de (Wang et Zhao), la fréquence des mutations somatiques de l'ADNmt a été augmentée dans le tissu pulmonaire des fruiticulteurs exposés aux pesticides (dont les pyréthrianoïdes). Ils ont conclu que la fréquence accrue des mutations de l'ADNmt peut résulter de la formation de ROS, et la fréquence ressemble quelque peu aux tissus des patients cancéreux. En raison de la contiguïté de l'ADNmt avec d'éventuels centres de formation de ROS dans les mitochondries, les mutations de l'ADNmt induites par les pyréthroïde pourraient être liées à leurs potentiels d'induction de ROS. Chez les larves de poisson zèbre exposées à la cyperméthrine, l'induction de ROS a été augmentée, tandis que les niveaux d'ARNm d'ogg1 (8-oxoguanine ADN glycosylase) ont diminué. Ce gène est responsable de l'excision des bases 8-oxoguanine via l'action des ROS sur l'ADN. Cette enzyme possède de nombreuses variantes d'épissage alternatives, qui ciblent toutes les mitochondries pour la localisation. Selon l'étude de (Sampath et al.) Les souris Ogg^{-/-} ont montré une préférence pour le métabolisme des glucides par rapport à l'oxydation des acides gras via les

ARNm des gènes clés d'oxydation des acides gras et des gènes TCA. Ensuite, ils sont sensibles à l'adiposité et à la stéatose hépatique. Par conséquent, les pyréthroïde pourraient altérer le métabolisme du substrat cellulaire et les mutations de l'ADNmt sont probablement impliquées dans ce processus.

Les pyréthroïde Bifenthrine, cyperméthrine et Deltaméthrine ont augmenté la fréquence de la mutation ρ dans la culture de *Saccharomyces cerevisiae* de manière dose-dépendante. Ce type de mutation se produit principalement sur l'ADNmt par de grandes délétions, et la synthèse des protéines mitochondriales et le transport des électrons sont bloqués. Fait intéressant, il existe des études liées à la liaison des pyréthroïde à la macromolécule d'ADN via différents mécanismes de liaison. Par exemple, la Permethrine peut s'insérer avec l'ADN et est susceptible de se lier aux paires de bases G-C. D'autre part, un mécanisme de complexation principalement par des liaisons hydrogène et des forces de van der Waals a été observé entre l'ADN et les molécules de tau-fluvalinate et de fluvalinate. Les séquences riches en AT sont des sites plus sensibles à cette complexation. Nous pensons que les pyréthroïdes pouvaient interagir avec l'ADNmt comme on le voit dans leur potentiel de liaison au complexe de transport d'électrons ; par conséquent, peut créer des mutations sur l'ADNmt. Cependant, des recherches mécanistes supplémentaires sont nécessaires.

3. ANALYSE DES ARTICLES

3.1. Tableau 12: Sur la moelle osseuse

Molécule	Dose	Durée	Les effets	Auteur
Deltaméthrine		24h	IM significativement inhibée (P < 0,001) induit une fréquence significative (P < 0,01) d'aberrations de type chromatidique à 24 h	(María Elena et al.,2017)
Deltaméthrine	10- 20 mg/kg		induisent des aberrations chromosomiques et des micronoyaux	(Bhunya and Pati .,1990)
Cyperméthrine	injecté avec 5, 10 et 20 mg/kg	1 jouer	fréquences d'échange de chromatides sœurs et de micronoyaux considérablement améliorées	(Chauhan et al., 1997; Giri et al., 2003).
Cyfluthrine	250, 500 and 1000 mg/kg	48h	augmentation des aberrations chromosomiques	(Omotuyi et al.,2006)
β-cyfluthrin	administration of 1/20 and 1/10 LD50	14 jours	augmentation des aberrations chromosomiques	(Verma et al.,2013.,2016)

3.2. Tableau 13: Sur le sperme

Molécule	Dose	Durée	Les effets	Auteur
DLM	100 mg /kg de poids corporel	84 heures pendant 9 semaines.	diminution significative dans la numération des spermatozoïdes et la motilité des spermatozoïdes de FSH, LH et de testostérone.	(Utip et al.,2013)
DLM	-Group A: témoin -Group B: 1/10 de DL50 6m/kg PC. -Groupe C : 1/20 de DL50, 3mg kg. PC. -Groupe D : 1/30 de DLM50 2mg/kg PC.	28=jour	la poids des testicules à montrer une diminution significative. la diminution de poids de l'épididyme. La numération des spermatozoïdes et la mortalité des spermatozoïdes sont diminué dans les trois groupes traités. l'anomalie des spermatozoïdes à montrer une augmentation. -Augmentation dans la concentration de SOD. -Diminution dans la concentration de GPX.	(Sharm a P, et al.,2014).
DLM	10- 20 mg/kg de poids corporel		augmenter considérablement les anomalies du sperme	(Bhunya and Pati.,1990)

Perméthrine	10/0.014 µg/ml		apoptose induite par les dommages à l'ADN	(KirchVol ders and Fenech., 2001,Dha wan et al.,2003)
-------------	----------------	--	---	--

3.3. Tableau 14: Sur les lymphocytes

Molécule	Dose	Durée	Les effets	Auteur
DEL	10 ulM	24h	<p>induit un effet statistiquement significatif</p> <p>(P < 0,01) fréquence de CA</p> <p>Cependant, avec des concentrations de 5 lm DEL ou plus, une fréquence significative (P < 0,01 ou 0,001) de MNBN</p> <p>Traitement combiné de DEL + ISO à 5 + 50 lm induit également une importante (P < 0,01) la fréquence des MN CBPI a diminué avec l'augmentation des concentrations.</p>	(K.S. Cha uhan.,200 7)
zêta-cyperméthrine	12, 18, 24, and 30 ug/mL	24h	<p>noyaux de lymphocytes humains variaient de 18,35 ± 0,80 à 32,21 ± 0,90 µm pour la longueur de queue</p>	(María Elena et al.,2017)

			(30 µg/mL de zéta-cyperméthrine) a causé de graves dommages à l'ADN correspondant à des TL, TM et TI plus élevés 45 ug/mL la viabilité cellulaire a été significativement réduite de 75 à 80 %	
Cyperméthrin + Deltaméthrine	Cyperméthrine : Légèrement positif. Deux volontaires, WB (480,4 µM Deltaméthrine : Légèrement positif. Un volontaire, WB (197,9 µM, 395,8 µM). Un volontaire, PBMC (197,9 µM)	48 h	Aberrations chromosomiques Micronoyau dans les PBMC et le sang total (WB)	(Surrallés et al., 1995)
α- Cyperméthrine	30-280 µM	4 - 24 h	Induit des changements morphologiques Induire un micronoyau (30, 65, 130, 260 µM) , Réduit significativement la viabilité cellulaire dans les deux lymphocytes (0,262 µM, 24 h) Augmente les dommages à l'ADN dans les cellules lymphocytaires (4 h, 0,262 µM)	(Želježić et al., 2016)

Perméthrine/ Alléthrine	28um-128um	48 h	Induit des échanges de chromatides soeurs (28 μ M, 256 μ M) .Induit des micronoyaux (26 μ M, 64 μ M, 128 μ M	(Herrera et al., 1992)
----------------------------	------------	------	--	-------------------------------

3.4. Tableau 15: Sur les mitochondries

Molécule	Dose	Durée	Les effets	Auteur
Deltaméthrine	50–250 μ mol/L	Ddt	\uparrow cytochrome c. \uparrow caspase-9. \uparrow Bax. \downarrow Bcl-2. \uparrow PINK1(dans les mitochondries) induire un dysfonctionnement mitochondrial apoptose	(Ko J, Park JH, Park YS, Koh HC.,2016)
cyperméthrine	50 -100uM	12-48 h	Les niveaux d'ARNm de mt-Co3 et Ppargc1a dans les cellules RAW 264.7 ont été augmentés Une diminution significative des niveaux d'ARNm des gènes susmentionnés a été observée à 12, 24 et points de temps d'exposition l'exposition des cellules RAW 264.7 au β -CYP à 50 et 100 μ M a réduit le nombre de copies d'ADNmt, qui était de 45 % et 67 % inférieur à 12 h, 24 % et 52 % inférieur à 24 h, et 27 % et 37 % inférieur à 48 h, respectivement -1,7 fois plus de le niveau d'ARNm de Lamp-1, et a conduit à des	(Bingnan He et al.,2019)

			<p>augmentations de 1,5 et 2,7 fois de LC3-II, de 1,4 et 2,3 fois de Beclin-1 et de 1,1 et 1,8 fois des niveaux de protéine Rab7</p> <p>-l'exposition à 100 μM pendant 48 h a eu l'effet inverse sur l'expression des 268 gènes et protéines susmentionnés</p> <p>l'exposition des MP au β-CYP pendant 12 h a entraîné une augmentation du niveau d'ARNm de Lamp-1 et une augmentation de la protéine</p> <p>niveaux de LC3B-II, Beclin-1 et Rab7 ; cependant, les MP exposés au β-CYP pendant 24 et 48 h ont montré des diminutions du niveau d'ARNm de Lamp1 et des niveaux de protéines de Beclin-1, Rab7 et LC3B-II</p>	
--	--	--	--	--

4. Discussion

Des études *in vitro* et *in vivo* ont suggéré que les pyréthrinoïdes ont divers effets génotoxiques à des degrés divers. Cependant, le nombre de ces études est limité et pas complètement concordant. Grâce à des tests de génotoxicité tels que le micronoyau, le test des comètes, l'échange de chromatides sœurs et les aberrations chromosomiques, il a été suggéré que ces agents induisent des dommages à l'ADN, des aberrations chromosomiques ainsi que l'aneuploïdie dans les lymphocytes du sang périphérique et dans d'autres systèmes. Les effets exercés par les pyréthrinoïdes peuvent être potentiellement associés à la carcinogenèse. Des effets tels qu'une prolifération élevée, une instabilité chromosomique, des modifications épigénétiques, entre autres, sont des caractéristiques du cancer. Il reste à élucider si certaines cellules, telles que les cellules souches et progénitrices hématopoïétiques, sont plus affectées par les pyréthrinoïdes par rapport à d'autres types de cellules, ou s'il existe certains sites du génome présentant une sensibilité accrue à ces produits chimiques.

Les efforts dans la découverte du mécanisme de la carcinogenèse potentielle exercée par les pyréthrinoïdes sont très importants, pour élucider la plausibilité biologique liant l'exposition aux pyréthrinoïdes et le cancer lymphohématopoïétique. À l'heure actuelle, les preuves disponibles sont encore considérées comme controversées et insuffisantes pour reconnaître avec précision les pyréthrinoïdes en tant que promoteurs du cancer hématologique. Davantage d'investigations aux niveaux épidémiologique et biologique sont nécessaires, afin d'exclure complètement leur éventuel potentiel cancérigène ou de les considérer comme cancérigènes.

La mitochondrie est un organite important, car elle régule les fonctions cellulaires telles que le métabolisme, le potentiel membranaire et l'apoptose. Les ROS et l'oxydation endommagent l'ADN mitochondrial, perturbent sa chaîne respiratoire et affectent la perméabilité membranaire. Plusieurs études ont montré que le dysfonctionnement mitochondrial est impliqué dans l'étiologie des troubles neurodégénératifs, notamment la maladie de Huntington, la maladie d'Alzheimer, la sclérose latérale amyotrophique et la maladie de Parkinson. Le dysfonctionnement mitochondrial est associé à l'agrégation de l' α -synucléine dans les neurones dérivés de PARK2 iPSC.

Les pyréthriinoïdes semblent affecter le potentiel de la membrane mitochondriale et l'action du complexe I, comme en témoignent la substance noire et le striatum des rats exposés à la cyperméthrine . Il a également été démontré que la cyperméthrine modifie le profil du protéome mitochondrial dans la substance noire et le striatum des rats. La même chose a été observée avec les protéines mitochondriales Cyt-c et Bax cytosoliques, dont les niveaux ont considérablement chuté chez les animaux traités à la cyperméthrine. Ces changements dans le schéma d'expression des protéines reflètent une fonction mitochondriale anormale conduisant à la neurodégénérescence dopaminergique nigrostriée.

IV. La perturbation endocrinienne

1. Définitions

1.2. Système endocrinien

Le système endocrinien constitue un réseau complexe de communication entre différents tissus. Il régule de nombreux processus biologiques : croissance, homéostasie, fonction de reproduction, disponibilité énergétique. Il est primordial et répond à des mécanismes très sensibles. Le système endocrinien (du grec : endon, « à l'intérieur de » et krinô, « je sécrète ») est un ensemble de glandes et de groupes de cellules (WWF.,2011). La **figure(1)** représente l'organisation du système endocrinien.

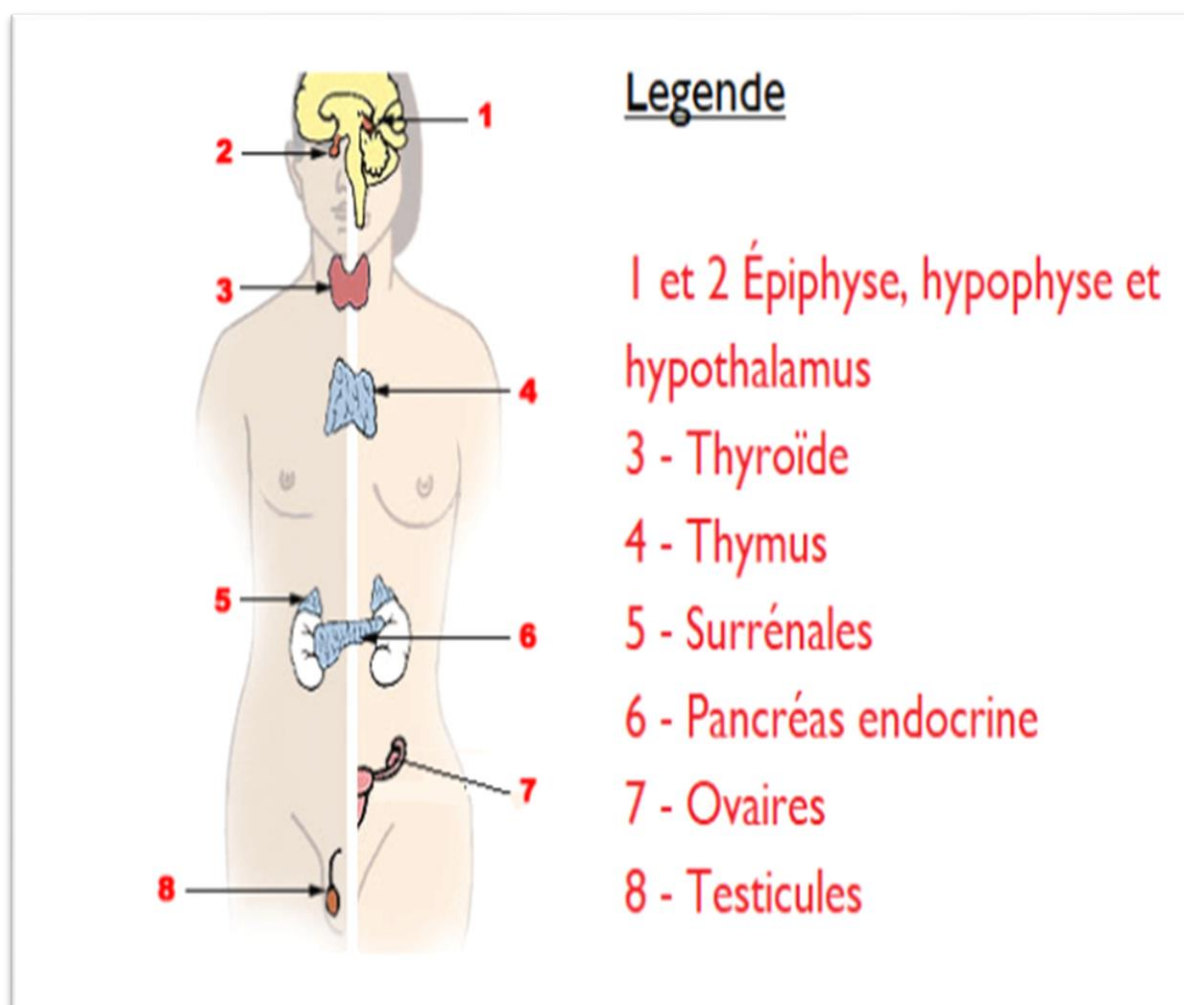


Fig. 28 : Principales glandes endocrines du corps humain (De Boeck université.,2007)

1.1. L'organisation du système endocrinien.

1.1.1. L'hypothalamus :

Une région du cerveau située sous le cortex et le cerveau qui régule de nombreuses fonctions importantes du corps et fabrique des hormones qui agissent sur la fonction hypophysaire (Schwab.,2009).

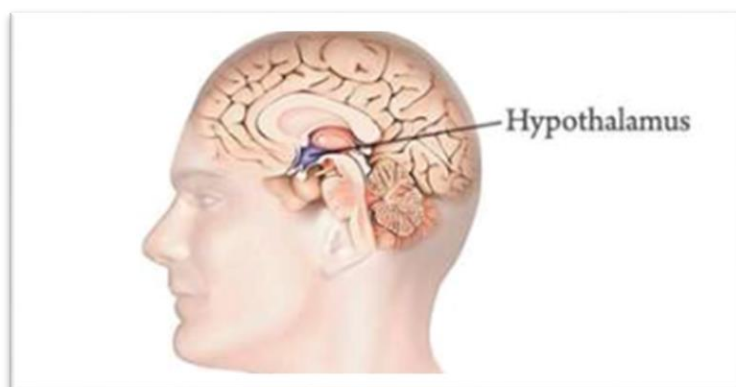


Figure 29 : Localisation de l'hypothalamus dans le cerveau humain (Coon et al.,2016).

1.1.2. L'hypophyse :

L'hypophyse est une petite glande de la taille d'un raisin, suspendu par une tige à la partie inférieure de l'hypothalamus, ou elle nichée dans la selle turcique de l'os sphénoïde, elle est constituée de deux lobes :

- un lobe antérieure formé de tissu glandulaire l'adénohypophyse où l'antéhypophyse
- un lobe postérieure formé de tissu nerveux la neurohypophyse où posthypophyse

(Marieb.,2008 ; Nguyen.,1999).

L'hypophyse sécrète au totale neuf hormones dont deux sont sécrété par la posthypophyse, les deux lobes hypophysaire n'ont pas la même origine embryologique et l'origine de leurs hormones respectives.

1.1.3. La glande thyroïde :

La thyroïde est une glande exclusivement endocrine qui sécrète principalement les hormones thyroïdiennes iodées mais également la calcitonine, hormone anti-hypercalcémies. d'un point de vue anatomique, la thyroïde est située dans la région cervicale crâniale. Elle est formée de deux lobes reliés entre eux par un isthme, ventralement aux premiers anneaux

cartilagineux de la trachée. La thyroïde possède une très riche vascularisation (**figure 3**) (**Gémeau.,2010**).

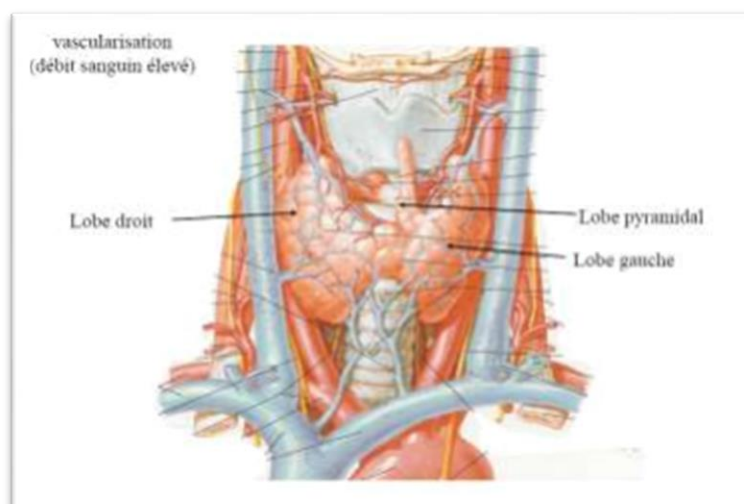


Figure 30 : La glande thyroïde (**Martinez.,2017**)

1.1.4. Les glandes surrénales :

Suprarénales chez les mammifères, ces glandes révèlent morphologiquement leur dualité chez les Vertébrés inférieurs où l'on distingue un organe interrénal pair (ou médian et impair), correspondant au cortex surrénal des Mammifères, et des corps suprarénaux, généralement échelonnés le long des chaînes ganglionnaires sympathiques et correspondant à la médullo-surrénale des mammi (**Simon et jean.,2008**).

1.1.5. Les testicules :

Sont deux organes glandulaires, ovoïdes qui se trouvent dans le scrotum enveloppé par une forte couverture des tissus conjonctifs, la tunique albuginée (**Agarwal.,2014**). Le scrotum est une poche cloisonnée située dans la région urogénitale du périnée mâle. Il abrite les testicules et les épидидymes droite et gauche, et avec le pénis constitue les organes génitaux externes chez le mâle (**Ellis et Mahadevan.,2014**). Le testicule est la glande masculine importante pour les fonctions reproductrices exocrine et endocrines (**Greene.,2016**).

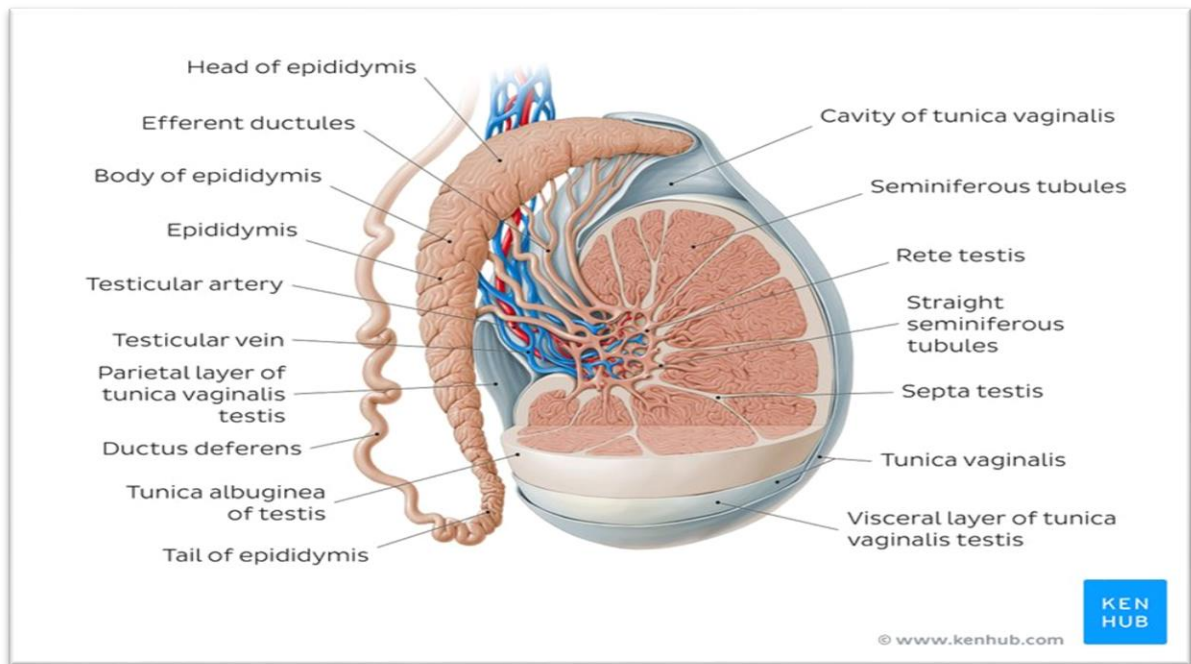


Figure 31:anatomie de testicule humain (Jana Vasković MD•Reviewer: Alexandra Osika.,2020).

1.1.6. Les ovaires

Deux ovaires droit et gauche situés dans la cavité pelvienne ont une forme ovoïde, 4 cm x 2 cm. Coiffé par le pavillon de la trompe. Entouré par un épithélium formé d'une seule couche de cellules cubiques. Directement en dessous : stroma conjonctif dense = albuginée. Puis stroma conjonctif contenant les follicules (ovocytes + cellules folliculaires) : corticale (Miranda et al. 2017).

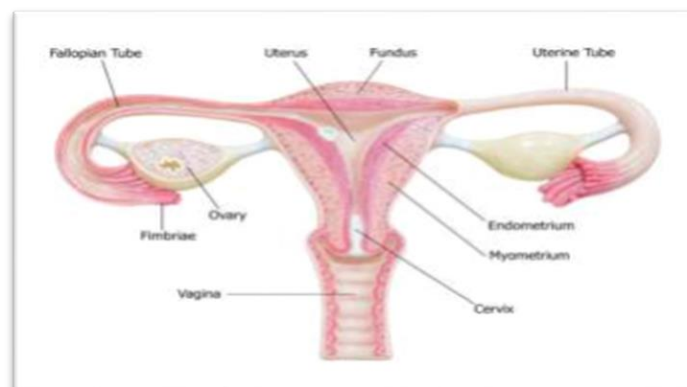


Figure 32:Le système reproducteur féminin (Bradford.,2017)

1.2. les fonctions nécessitant l'intervention d'hormone et leurs rôles.

Il fonctionne à partir de trois principaux éléments : les glandes endocrines, les hormones sécrétées par ces dernières et les récepteurs qui fixent les hormones pour en extraire un message (**Prescrire Rédaction.,2011**). Les hormones (du grec hormao, « je stimule ») peuvent aussi être produites par d'autres cellules de l'organisme comme le système nerveux central (adrénaline, dopamine....) ou par certains organes (pancréas synthétisant l'insuline).

Le tableau représente les différentes fonctions nécessitant des hormones pour développer les actions vitales pour l'organisme.

Tableau 16 : fonctions nécessitant (**Prescrire Rédaction.,2011**)

FONCTIONS	HORMONES	REponses
REPRODUCTION	Androgènes, œstrogènes, progestérone, hormones hypophysaires (LH, FSH, prolactine)	Production de gamètes, facteurs de croissance, lactation, gestation ; instauration des caractéristiques secondaires et du comportement sexuel
CROISSANCE ET DEVELOPPEMENT	Hormone de croissance, hormones thyroïdiennes, insuline, glucocorticoïdes, androgènes, œstrogènes, progestérone	Large action sur la croissance
MAINTIEN DE L'ENVIRONNEMENT INTERNE	Vasopressine, aldostérone, hormone parathyroïdienne et prostaglandine Vasopressine, aldostérone, hormone parathyroïdienne et prostaglandine	Contrôle du volume et de la pression artérielle. Contrôle de la balance des électrolytes. Contrôle des os, des muscles et de la graisse
DISPONIBILITE ENERGETIQUE	Insuline, glucagon, hormones thyroïdiennes	Régulation du métabolisme

2. Les effets des pyréthroïdes sur le système endocrinien

La fertilité humaine affectée par un dérèglement hormonal

De récentes recherches faisant appel à des expériences chez l'animal et à des études épidémiologiques chez l'humain révèlent l'existence d'effets potentiellement nuisibles pour la fertilité et la grossesse chez l'humain, comme des modifications du système reproducteur mâle, une baisse du nombre de spermatozoïdes et de leur mobilité de même que des dommages à leur ADN(**Koureas, M, et autres.Toxicology letters 2012, 210**).

Plusieurs études ont rapporté des effets endocriniens des pyréthriinoïdes (**Ahmed, 2000 ; Kim et Duan, 2005 ; Zhao et al., 2010**). Les effets immunitaires et endocriniens semblent être En relation: Les effets endocriniens affectent le système immunitaire par des altérations Synthèse de cytokines et médiateurs de l'apoptose (**Ahmed.,2000**). L'étude de (**Zhao Attendre.,2010**) ont également montré un potentiel œstrogénique (estimé par l'expression génique PS2 et Era) et l'immunité (estimée par l'expression du gène P53 et l'apoptose).

Les effets endocriniens couramment rapportés sont les interactions avec les récepteurs organes et structures sexuels. (**Kim et al.,2005**) ont mené une étude chez le rat Administrer un traitement sous-cutané aux pyréthriinoïdes. ils ont observé l'effet Oestrogènes chez les rats femelles et anti-androgènes chez les rats mâles Doses supérieures à 200 mg/kg. Chez les rats femelles, ils ont observé spécifiquement La perméthrine induit une réponse au niveau du récepteur utérin cABP-9k, agissant sur sur l'utérus. Chez les rats mâles, une diminution des tissus sexuels a été notée, des tissus a une croissance dépendante des androgènes. Cependant, les effets indésirables observés correspondent à Des doses élevées ne représentent pas une exposition environnementale.

En plus des effets sur les récepteurs hormonaux, les pyréthriinoïdes la tétraméthrine ont été identifiés comme responsable de la destruction des tubules séminifères et diminution de l'activité spermatogène (**sakr.,2001**). (**chen et al.,2002**) ont également montré que effets de plusieurs pyréthroïdes sur le récepteur mcf-7 au niveau structurel sexe. ce résultat conforte l'idée d'une réponse productrice de pyréthroïdes antagonistes des récepteurs aux œstrogènes. dans des études, la perméthrine s'est avérée avoir le potentiel oestrogénique était le plus élevé parmi les différents pyréthriinoïdes évalués. (**Isam et al.,2009**) ont également montré que l'injection sous-cutanée de faibles doses de diminution de la production d'hormones chez le rat avec de la deltaméthrine pendant 30 à 60 jours l'hormone folliculo-stimulante (fsh), l'hormone

lutéinisante (lh) et la testostérone ont été observées chez ce n'est pas seulement une réduction de la synthèse des spermatozoïdes.

(**Zhang et al.,2008**) ont également montré une diminution significative du nombre total de spermatozoïdes produits, de la motilité des spermatozoïdes formés et la formation de tubules séminifères anormaux dans les testicules chez des souris exposées par voie orale à 70 mg/kg/jour de cis-perméthrine durant 6 semaines par rapport aux souris contrôles (**Zhang et al.,2008**). Les niveaux de testostérone dans les testicules et le plasma étaient également diminués. Finalement, dans les études épidémiologiques de (**Meeker et al.,2008,2009**).

Les auteurs ont associé la présence de métabolites du 3-PBA et du DCCA avec une baisse de motilité des spermatozoïdes et une augmentation des dommages à l'acide désoxyribonucléique (ADN).

3. ANALYSE DES ARTICLES

3.1. Tableau 17: La Perturbation Endocrine par la cyperméthrine :

Le but de la présente étude est d'étudier les effets de la cyperméthrine 10 administrée dans l'eau potable sur la fertilité et la reproduction des rats mâles adulte.

3.1.1. Effet de l'ingestion à long terme de cyperméthrine sur le nombre de spermatozoïdes testiculaires et épидидymaires chez les rats mâles adultes (Elbetieha et al.,2001).

Dose	Nb D'animal	Sperme épидидymaire Numération/g Épididyme*N° 104	Sperme testiculaire Numération/g de testicules* N° 104	Production quotidienne de sperme/g Testicule* N° 104	Les effets
Eau du robinet	8	195.0 ± 62.6	59.0 ± 9.3	9.7 ± 1.5	Épididyme le nombre de spermatozoïdes a été réduit chez les mâles qui ont ingéré 39,66, 18,93, et 13,15 mg/animal/jour de cyperméthrine (p < 0,05). Testiculaire le nombre de spermatozoïdes et la production quotidienne de spermatozoïdes ont été réduits dans mâles exposés à 39,66 et 18,93 mg/animal/jour (p < 0,0001) et 13,15 mg/animal/jour (p < 0,005) de cyperméthrine.
CYP 34, 286 ppm	10	136.4 ± 11.1†	40.8 ± 6.9†††	6.7 ± 1.1†††	
CYP 34, 286 ppm	10	141.3 ± 23.1†	43.1 ± 4.6†††	7.1 ± 0.8†††	
CYP 8,571ppm	10	146.1 ± 28.5†	44.2 ± 5.6††	7.2 ± 0.9††	

3.1.1. Tableau 18: Effet de l'ingestion à long terme de cyperméthrine sur la fertilité des rats mâles adultes (Elbetieha et al.,2001).

Dose	Nb de animal	Nb de Enceinte Femme	Nb de Viable Fœtus	Nb total de Résorptions/Nb total des sites d'implantation	Nb (%) d'animaux avec résorptions	Les effets
Eau du robinet	8	15/16 (93.8)	9.07 ± 1.44	0/136	0/16 (00.0)	la fécondité était réduite chez les mâles ingérant 39,66 ou 18,93 mg/animal/jour. . Le nombre de femelles gravides fécondées par des mâles ingérant 39,66 mg/jour/animal (p<0,01) ou 18,93 mg/animal/jour (p< 0,05) a été diminué
CYP 34, 286 ppm	10	11/20** (55.0)	4.18 ± ±1.83+++	31/77***	9/11** * (81.8)	. Le nombre de sites d'implantation était réduit chez les femelles fécondées par des mâles ingérant 39,66 mg/animal/jour (p< 0,05) CYP.
CYP 17,143 ppm	10	12/20* (60.0)	6.25 ± ±1.66+++	21/96***	8/12** * (66.6)	. le nombre de fœtus viables a été réduite chez les femelles fécondées par des mâles qui a ingéré 39,66, 18,93 (p< 0,0001) et 13,15 mg/animal/jour (p 0,005) CYP.
CYP 8,571 ppm	10	14/20 (70.0)	6.29± ±2.87++	19/107***	8/12** * (66.6)	Le nombre total de résorptions par groupe et le nombre de femelles avec des résorptions étaient augmenté chez les femelles fécondées par des mâles qui ont ingéré 39,66, 18,93 et 13,15 mg/animal/jour (p <0,0001)

3.1.2. Tableau 19 : Effet de la cyperméthrine (39,66 mg/jour/rat) sur les concentrations sériques De testostérone, FSH et LH (Elbetiehaet al.,2001).

Dose	Nb D'animal	Testostérone (ng/ml)	FSH (mIU/ml)	LH (mIU/ml)	Les effets
Eau du robinet (contrôle)	8	5.45 ± 1.34	0.94 ± 0.12	1.69 ± 0.85	Niveaux sériques d'hormones de testostérone, stimulant les follicules L'hormone lutéinisante (FSH) et l'hormone lutéinisante (LH) ont été réduites dans rats mâles adultes ingérant de la cyperméthrine à une dose de 39,66 mg/animal/jour (p = 0,0001) Il est à noter que les taux d'hormones n'ont pas été mesurés chez les animaux exposés à cyperméthrine aux deux concentrations inférieures.
Cyperméthrine (39,66 mg/jour/animal)	10	3.15 ± 0.76*	0.46 ± 0.27*	0.16 ± 0.13*	

3.1.3. Effet de la cyperméthrine sur l'histologie des testicules et Quelques mesures morphométriques (Elbetieha.etal.2001).

Tout clivage observé à toutes les concentrations utilisant des vaisseaux sanguins trouvés congestionnés, des flots pancréatiques La présence de globules rouges dans le tissu interstitiel indique une hémorragie dans la zone autour des tubules séminifères ainsi qu'une quantité accrue de tissu conjonctif entre les tubules séminifères.

Un nombre considérable des spermatozoïdes immatures ont également été observés dans la lumière de certaines personnes tubules séminifères par rapport aux témoins.

.Réduction de la circonférence des tubes séminifères chez l'homme.

3.2.La Perturbation Endocrine par la deltaméthrine :

L'exposition aux pesticides peut affecter la qualité du sperme et la fertilité masculine chez l'homme. Le présent travail visait à élucider les effets indésirables de la deltaméthrine (Delta), un pyréthrianoïde de synthèse, sur les souris mâles exposées et leurs.

3.2.1. Tableau 20: Sur Caractéristiques du sperme électroléjaculé^a (Ben Slima et al.,2016).

Methodes	0	5 mg/kg pc/jour	Les effets
Indice d'accouplement (%)^b	22/24 (91.66)	10/24 (41.66) ^d	Analyse de sperme : .Le traitement avec Delta a diminué (p <0,001) volume d'éjaculat de sperme pH initial et libidopar rapport au contrôle . . Gestion de 5 mg/kg pc/jour de Delta chez les souris mâles a entraîné une diminution du nombre de spermatozoïdes éjaculés (p <0,05) et une réduction de la motilité des spermatozoïdes (p < 0,001),tandis que le nombre de spermatozoïdes morts de manière significative augmenté . . Delta a affiché des changements significatifs et variables lors de l'analyse du sperme. Aucune corrélation n'a été observé entre la fertilité et le fructose, le D-glucose,ou teneur en acide citrique dans ces deux groupes d'animaux.
Indice de fertilité (%)^c	20/24 (83.33)	6/18 (33.33) ^d	
Volume d'éjaculat (mL)	13.67 + 8.47	3.45 + 1.44 ^e	
PH	7	6.5	
Nombre de spermatozoïdes Moy ± SD× 10⁶/éjaculer	38.05 + 13.8	24.62 + 20.74 ^f	
Spermatozoïdes mobiles (%)	52.83 + 14.08	11.5 + 16.61 ^e	
Viabilité (%)	91 + 8.75	80.4 + 15.74 ^f	
Spermatozoïdes anormaux (%)	6.25 + 4.00	23.63 + 15.11 ^d	
D-Glucose (g/l)	0.28 + 0.19	0.19 + 0.27	
Acide citrique (g/l)	0.082 + 0.09	0.013 + 0.001	
Fructose (mM)	26.57 + 14.31	29.61 + 8.13	

3.2.2. Tableau 21: Résultats cliniques chez les souris gravides après cohabitation avec des souris mâles exposées à la deltaméthrine (Ben Slima et al.,2016).

Methode	0	5 mg/kg pc/jour	Les effets
	Nombre de femelles accouplées	48	
Nombre de femelles gestantes examinées	22	10*	Une réduction significative a été observée dans le nombre de femelles gestantes (p < 0,05), nombre de portées et nombre de fœtus vivants chez les femelles non traitées qui se sont accouplées avec des mâles exposés à 5 mg/kg pc/jour, par rapport aux témoins
Nombre de portées	22	10*	
Femelle enceinte morte	0	1	
Fœtus vivants/portée	7.44±3.05	7.2±2.16	
Poids corporel fœtal (PND3)(g)/portée	2.12±0.43	2.20±0.31	

3.2.3. Tableau 22: Sur hormones de reproduction testostérone LH et FSH

Dose	Durée	Les effets	Auteur
<p>Group A: témoin</p> <p>Groupe B: 1/10 de DL50 6m/kg PC.</p> <p>-Groupe C : 1/20 de DL50, 3mg kg. PC.</p> <p>-Groupe D : 1/30 de DLM50 2mg/kg PC.</p>	28 jours	<p>la poids des testicules à montrer une diminution significative.</p> <p>-la diminution de poids de l'épididyme.</p> <p>La numération des spermatozoïdes et la mortalité des spermatozoïdes sont diminués dans les trois groupes traités.</p> <p>-l'anomalie des spermatozoïdes à montrer une augmentation.</p> <p>-le taux des hormones de reproduction testostérone LH et FSH dans le sérum étaient significativement réduits.</p> <p>-une forte dégénérescence des tubules séminifères.</p> <p>-le tissu inter tubulaire était dégénéré et présentait de nombreuses vacuoles avec hémorragie sanguine.</p> <p>-les tubules séminifères étaient dépourvus de cellules germinales.</p> <p>-le niveau de peroxydation lipidique est augmenté.</p> <p>- le niveau de GSH diminue.</p> <p>-Augmentation dans la concentration de SOD.</p> <p>-Diminution dans la concentration de GPX.</p>	(Sharma P, et al., 2014)

3.2.4. L'histopathologie testiculaire à montré l'effet de Delta

Les souris s'exposent à 5 mg/kg pc/jour de Delta ont montré de graves altérations de les tubules séminifères. Les tubules étaient touchés tapissée de moins de cellules spermatogènes. En dehors, vacuolisation dans les cellules de Sertoli et perte de cellules germinales

Ont également été trouvés par rapport au groupe témoin. Dommages testiculaires chez le groupe de souris traitées de Delta a entraîné une atrophie des tubules séminifères et par la suite une augmentation de l'espace interstitiel entre ceux-ci (**Figure 6b**).

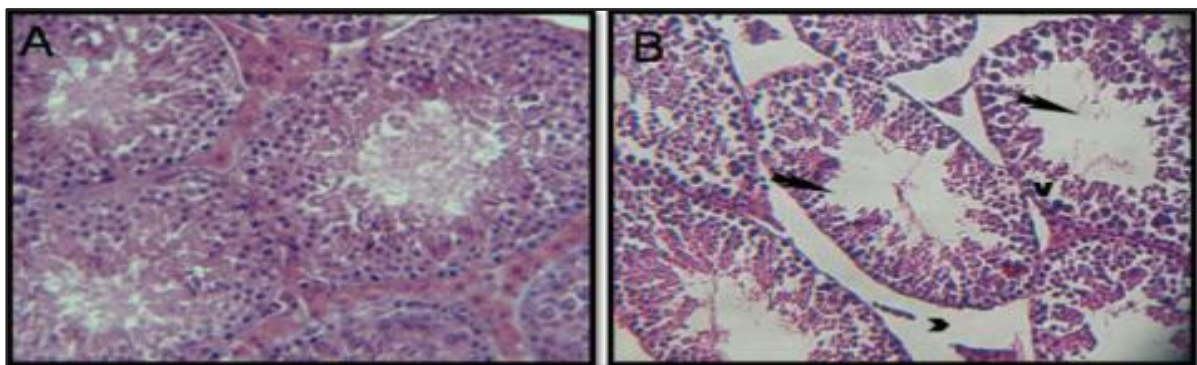


Figure 33 : Coupes testiculaires de souris témoins (partie A), Coupes testiculaires de souris traitées avec 5 mg/kg/jour de Delta (partie B) (**Ben Slima et al.,2016**)

3.3. la perturbation endocrinienne par la tétraméthrine :

L'effet de l'inhalation du pyréthroïde tétraméthrine sur le tissu testiculaire des rats albinos a été étudié. On suppose que la tétraméthrine peut être responsable de l'inhibition de la spermatogenèse chez les rats par suppression de l'activité androgène testiculaire

3.3.1. Tableau 23: Effets de la tétraméthrine sur le poids des testicules et le diamètre des tubules séminifères de rats (sake et al.,2001)

Dose p <0.05 /durée	poids des testicules moyenne ± S.D	diamètre du tubule séminifère en nm moyenne ± S.D	Les effets
contrôler	1.94±0.02	0.28±0.01	. montrent que le traitement des rats avec de la tétraméthrine a entraîné une diminution du poids des testicules et cette diminution est devenue significative (P < 0,05) après 6 semaines de traitements. . Il y avait également une diminution significative du diamètre des tubules séminifères chez les rats traités
2 semaines de traitement	1.83±0.03	0.26±0.1	
4 semaines	1.64±0.16	0.24±0.02	
6 semaines	1.20±0.14*	0.18±0.01*	

4. Discussion

Cette étude a été conçue pour étudier tout effet indésirable Effets du pesticide cyperméthrine sur la fertilité et la reproduction chez les rats mâles adultes. Sélectionnez le pesticide cyperméthrine Dans cette étude, comme il est largement utilisé par les agriculteurs de nombreux endroits en Jordanie, en particulier la vallée du Jourdain. cette Le modèle animal utilisé dans cette étude a été précédemment Plusieurs travailleurs évaluent les effets néfastes des pesticides Fertilité et reproduction chez les animaux de laboratoire (**Ema et al.,1997 ; Yuan Ye et al.,1996 ; Toth et al.,1989 ; lire et Kennedy.,1986**). La dose utilisée dans cette étude était Choisissez en fonction de la valeur LD50 de la cyperméthrine.

Les résultats présentés ici montrent clairement que 12 semaines de consommation de cyperméthrine Fertilité et reproduction masculine. Certains paramètres de reproduction sont affectés après ingestion de pesticides La cyperméthrine a été administrée à des rats mâles adultes. Le taux de grossesse, le nombre de sites d'implantation et le nombre de fœtus survivants ont été Significativement moins de femelles se sont accouplées avec des mâles exposés à la cyperméthrine. De plus, les taux sériques de testostérone, Les hommes qui ont ingéré 39,66 avaient une FSH et une LH plus faibles mg/animal/jour de cyperméthrine. diminutions observées chez les hommes Les effets des pesticides peuvent expliquer la fertilité Agit directement sur les testicules et affecte la biosynthèse des androgènes petite route. Une substance qui agit directement sur le cerveau, l'hypothalamus.

Production le fructose et le glucose sont essentiels Production et mouvement d'ATP sperme. Dans cette étude, il n'y avait pas de corrélation Trouvé entre la fertilité et le fructose et l'acide citrique niveaux d'acide, respectivement. Cependant, l'évaluation D-glucose, fructose (produit de sécrétion du sperme vésicules), l'acide citrique peut Évaluez divers traitements de fertilité parce que Les vésicules séminales et la prostate sont des exigences absolues pour la fertilité et la fécondité de la souris. Rechercher suggère que la fertilité masculine peut être affectée par Expositions professionnelles et environnementales Pesticides déterminés par le statut neuroendocrinien, Fonction testiculaire et pesticides détectés dans le sperme Plasma (**Mattison et al.,1990**),(**Whorton et al.,1977**).

Discuter Les résultats obtenus dans cette étude ont montré que les pyréthrine la tétraméthrine provoquaient diverses modifications histologiques des testicules, en plus d'une réduction significative du poids des testicules et d'une réduction du diamètre des tubules séminifères. (Sake et al.,2001)

V. Des Autres effets des pyréthriinoïdes

1 . Tableau 24: Les effets des pyréthriinoïdes sur le développement neurologique (sur la femme grossesse).

Sujets et période d'étude	Échantillonnage	Évaluation de l'exposition	les effets	Auteur, lieu
970 enfants diagnostiqués avec un syndrome complet de retard de développement et de troubles du spectre autistique 1997–2008	Au cours des 1er, 2e et 3e de grossesse et de l'année de naissance.	Cartographie des applications de pesticides (pyréthroïdes) autour de la résidence maternelle.	Les enfants de mères résidant à proximité d'applications de pyréthroïdes jusqu'à la conception ou au cours du troisième trimestre étaient plus à risque de retard de développement et de troubles du spectre autistique.	(Shelton et al., 2014), États-Unis
497 paires mère-enfant (1 an) 2010	Un échantillon d'urine unique des femmes enceintes	Cis-DCCA, trans-DCCA, 3-PBA dans l'urine maternelle	Le niveau d'exposition aux pyréthriinoïdes est négativement lié au développement neural et mental des nourrissons (mouvement, adaptation sociale et intelligence évaluées à l'aide du test de dépistage du développement).	(Xue et al., 2013), Chine

741 Couples mère-enfant Période non rapportée	Sang et cheveux maternels à mi-gestation et à l'accouchement Sang de cordon, méconium et cheveux du nourrisson à la naissance	Pesticides multiples dont pyréthroïdes groupés (bioalléthrine, cyperméthrine, cyfluthrine, transfluthrine) dans les échantillons biologiques.	Aucune différence dans la durée de la gestation, le poids à la naissance et le périmètre crânien entre les nourrissons exposés avant la naissance et ceux qui n'ont pas été exposés à ces pesticides Pyréthrinoïdes uniquement détectés dans le méconium (18/217 échantillons) et les cheveux maternels Aucune association entre les niveaux de pyréthrinoïdes dans le méconium et le développement neurocomportemental à 24 mois de l'âge (équilibre et coordination des mouvements, développement social et sous-échelles de langage et de performance évaluées à l'aide du test de	(Ostrea et al., 2009, 2012), Philippines

			développement mental de Griffith).	
342 Mères et leurs enfants 1998–2006	Échantillons personnels d'air maternel pendant une période de 48 heures consécutives au cours du troisième trimestre de grossesse, plasma de cordon ombilical et	Perméthrine cis et/ou trans et butoxyde de pipéronyle (synergiste des insecticides pyréthrinoïdes) dans l'air et les échantillons biologiques	Aucune association entre les taux de perméthrine cis ou trans dans l'air et/ou le plasma personnels et le développement cognitif ou psychomoteur à l'âge de 36 mois (évalué à l'aide de l'indice de développement mental de Bayley ou de l'indice de développement psychomoteur) Aucune interaction significative	(Horton et al., 2011), États-Unis

	plasma maternel à l'accouchement		avec les effets indésirables du butoxyde de pipéronyle sur le neurodéveloppement	
--	----------------------------------	--	--	--

1.1. Tableau 25: Résultats généraux de la grossesse.

231 Mères enceintes 147 Couples mère-nouveau-né 2009–2011	Échantillons uniques de sang et d'urine prélevés le même jour pendant la 10e à la 12e semaine de gestation	3-PBA dans l'urine maternelle	Aucune association des taux de 3-PBA avec la T4 libre et la FSH dans le sérum néonatal, la T4 libre, la FSH et la TBG dans le sérum maternel et l'iode dans l'urine maternelle Association positive pour le poids à la naissance et le périmètre crânien, suggérant un effet favorisant la croissance intra-utérine	(Zhang et al.,2013, 2014), Japon
---	--	-------------------------------	--	---

196 Femmes enceintes 1993–2006	-	Traitement (typiquement une application) avec de la perméthrine (4%) pour la gale, principalement au cours du 2ème et 3ème trimestre	Aucune augmentation significative du risque d'avortement, de mortinaissance, d'anomalie congénitale, de décès néonatal, de réduction du poids à la naissance ou de l'âge gestationnel, ou de la proportion de prématurés, par rapport à 784 témoins appariés (mères non traitées)	(Myton et al. 2007), Thaïlande
113 Femmes enceintes Période non rapportée	-	Traitement à la perméthrine (1%) des poux de tête, principalement une fois au cours du 1er, 2ème ou 3ème trimestre	Aucune différence significative n'a été trouvée par rapport à 113 témoins appariés (mères non traitées) dans l'un des résultats de grossesse évalués (avortement, naissances vivantes, malformations majeures, poids à la naissance et âge gestationnel)	(Kennedy et al.,2005), Canada
70 femmes ayant des emplois agricoles et 34 femmes ayant des emplois non agricoles 1994-2000	Premier et deuxième trimestres de grossesse	Évaluation rétrospective de l'historique des utilisations de pesticides à travers un questionnaire	43,3 % des femmes ayant un emploi agricole ont utilisé des pyréthrinoïdes au cours du premier ou du deuxième trimestre L'utilisation de pyréthrinoïdes au cours du premier ou du deuxième trimestre a été associée à une diminution légère mais significative du poids à la naissance (seul résultat analysé)	(Hanke et al.,2003) Pologne

2. Tableau 26: Sur les systèmes respiratoire et immunitaire

Sujets et période d'étude	Échantillonnage	Évaluation de l'exposition	les effets	Auteur, lieu
323–338 Mères et leurs enfants Période non rapportée	Air maternel personnel recueilli pendant deux jours consécutifs au cours du troisième trimestre de la grossesse Exposition durant l'enfance non évaluée	Chlorpyrifos, diazinon et perméthrine cis et/ou trans dans l'air	Des niveaux prénatals plus élevés de cis-perméthrine étaient associés à la toux à l'âge de 5 ans	(Reardon et al., 2009) États-Unis
224 Mères et leurs enfants 1998–2006	Air maternel personnel recueilli pendant deux jours consécutifs au cours du troisième trimestre de la grossesse. Air résidentiel intérieur recueilli dans les deux semaines et sang	Perméthrine cis et/ou trans et butoxyde de pipéronyle (synergiste des insecticides pyréthrinoïdes) dans l'air	Aucune association significative entre la toux, la respiration sifflante ou l'asthme évalué à l'âge de 5–6 ans, et la cis- et la trans-perméthrine mesurées avant la naissance ou à l'âge de 5–6 ans Association significative limite positive entre les taux de perméthrine à l'âge de 5–6 ans, mais pas avant la naissance, avec des taux d'IgE totaux dans le sérum d'enfants	(Liu et al., 2012), Colombie, États-Unis (étude de suivi de (Reardon et al., 2009)

	de l'enfant à l'âge de 5 ou 6 ans		de 5 à 6 ans	
297 nouveau-nés 2004–2005	Sang de cordon à la naissance	Perméthrine (analysée sur 185 échantillons) et chlordane dans le sang de cordon	Trans- et cis-perméthrine détectées dans 52 et 41 % des échantillons de sang, respectivement ; avec une moyenne géométrique (maximale) de 36,3 (276,6) et 33,6 (98,9) pg/ml, respectivement Aucune association entre les taux de perméthrine et l'âge gestationnel ou les indices de croissance fœtale (poids de naissance, taille, tour de tête) Association négative de l'interleukine anti-inflammatoire et immunorégulatrice IL-10, parmi 9 cytokines évaluées	(Neta et al., 2010,2011), États-Unis

3. Tableau 27: Sur le coeur

Dose	Durée	Les effets	Auteur
4mg/kg pc (1/10 DL50) Par voie orale	Une dose par 48 h administrées en 30 jours	-élévation des taux de LDH, d'ACT de CK de CK-MB et de cTn-1 dans le plasma. -le traitement au DLM a induit un stress oxydatif grave dans les tissus cardiaques indiqué par une augmentation des niveaux de MDA et PC. -augmentation d'activité CAT.SOD et GSH. -une perte importante de myofibrille. -une vacuolisation des cardiomyocytes et une infiltration de cellules inflammatoires.	(Feriani et al., 2019)
1,28 mg /kg, pc, dissoute dans 0,5 ml d'huile de mais. Par voie orale	Une dose par 48 h administrées en 30 jours	la fréquence cardiaque était significativement plus élevée. -augmentation des concentrations de MDA. -diminution d'activité CAT. -diminution des citernes sarcoplasmique réticulées et la désorganisation. -l'amincissement et la rupture dans certaines myofibrilles	(Yalin et al., 2012)

4. Tableau 28: Sur les reins

Molécule	Dose	Durée	Les effets	Auteur
DLM	-Groupe 1: témoin. - Groupe 2: 1/10 de DL50 6mg/kg. PC. - Groupe 3: 1/20 de DL50 3mg/kg. PC. - Groupe 4: 1/30 de DL50 2mg/kg. PC Par voie oral	28 jours	-le poids des reins augmenté de façon significative. -les tubules rénaux étaient dégénérés. Les cellules inflammatoires leucocytaires sont propagées dans les grandes zones des tissus inters tubulaires. -les reins ont également montré une congestion des vaisseaux sanguins. -les veines rénales	(Sharma et al., 2014).

			étaient hypertrophies et congestionnée. -le niveau de peroxydation lipidique est augmenté. - le niveau de GSH diminue de façon significative. -augmentation dans la concentration de SOD.	
--	--	--	---	--

5. Discussion

Les résultats de recherche recueillis montrent que l'utilisation à long terme Augmentation significative du dysfonctionnement cardiaque induit par la deltaméthrine LDH, ALT, CK, CK-MB et cTn-I. changements observés La plasmine cardiaque semble être en réponse à la mort cellulaire Altération de la perméabilité du myocarde et/ou de la membrane, causée par empoisonnement à la deltaméthrine, entraînant la libération du contenu cytoplasmique En circulation générale, (Peer et al., 2008).

Les données de ces études suggèrent que le traitement à la deltaméthrine augmente la dommages oxydatifs, par l'augmentation des produits de peroxydation lipidique tels que Malondialdéhyde. Des rapports antérieurs suggèrent que des niveaux élevés de MDA est un marqueur expérimental et clinique reconnu de lésion cardiaque (Ferani et al., 2017). Les enzymes antioxydantes endogènes du tissu myocardique SOD, CAT et GSH Px protègent les tissus des dommages oxydatifs (Manickam et al., 2017). cette Les résultats de ces études suggèrent que l'empoisonnement à la deltaméthrine provoque Des quantités réduites de ces enzymes pourraient partiellement clarifier les dommages Événements cardiaques observés (Ferani et al., 2019).

Les causes possibles de la baisse des activités de CAT et de SOD des tissus cardiaques pourraient être leur utilisation pour contester le stress oxydant sous l'influence de radicaux libres générés par la deltaméthrine et/ou inhibition de la synthèse enzymatique par la deltaméthrine.ces résultats sont conformes aux résultats obtenus par (Yousef et al., 2006).

La créatinine et l'urée sont des produits de dégradation du métabolisme des protéines. ils sont Il est excrété par les reins et est souvent utilisé comme indicateur de la fonction rénale normale. Niveaux sériques de ces paramètres au début de l'insuffisance rénale Augmentation (Boukerche et al., 2007; Almadal et Vilstrup., 1988) des résultats recueillis montrant que la deltaméthrine provoque des augmentations de l'urée et de la créatinine sériques. Cela indique une capacité réduite des reins à filtrer ces déchets du sang. De même, (Mongi et ses collaborateurs 2011) ont signalé une élévation de l'urée et de la créatinine sériques chez les rats, et cette toxicité pourrait être attribuée à leurs dommages oxydatifs induits par les radicaux libres. Il a été rapporté que les concentrations sériques de créatinine et d'urée dépendent largement de l'infiltration glomérulaire. La modification de ces deux paramètres ainsi que les résultats histologiques

indiquent une réduction de la vitesse de filtration glomérulaire en raison de intoxication à la deltaméthrine (**Saber et al., 2012**).

Conclusion

Conclusion

L'exposition aux pesticides et à d'autres polluants a soulevé des inquiétudes concernant les toxines environnementales avec les problèmes de santé associés aux pesticides et le potentiel de toxicité importante qui pourrait éventuellement conduire à un certain nombre de maladies.

L'objectif de cette étude était d'évaluer les effets cytotoxiques, génotoxique et perturbateurs endocriniens des pyréthriinoïdes, déjà étudiés dans des articles scientifiques. Nous avons trouvé qu'il y a une perturbation au niveau des variables pour évaluer la conclusion comme suit :

- Blocage des récepteurs du neurotransmetteur GABA
- Il provoque un défaut au niveau des mitochondries et également un défaut au niveau de la membrane
- changements significatifs dans les niveaux de MDA, GPx, GSH, GST
- Génotoxicité de la moelle osseuse et trouble du système immunitaire
- changements dans les micronoyaux
- perturbation de l'ADN
- Effets ostrogéniques et antiandrogènes
- Effet sur la FSH et la LH et la testostérone
- L'effet sur le tissu testiculaire L'effet sur la forme et la vitesse du sperme

Références Bibliographiques

Références

- A. Elbetieha, S. I. Da'as, W. Khamas, H. Darmani.
- A. Ben Slima¹, Y. Chtourou¹, M. Barkallah¹, H. Fetoui¹, T. Boudawara² and R. Gdoura¹, Human and Experimental Toxicology 1–9^a The Author(s) 2016 Reprints and permission: sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav
- Abalis, I.M., Eldefrawi, M.E. and Eldefrawi, A.T., 1986. Effects of insecticides on GABA-induced chloride influx into rat brain microsacs. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A Current Issues*, 18(1), pp.13-23.
- Abdel-Daim, M.M., Abuzead, S.M. and Halawa, S.M., 2013. Protective role of *Spirulina platensis* against acute deltamethrin-induced toxicity in rats. *Plos one*, 8(9), p.e72991.
- Abdel-Rahman, A., Abou-Donia, S.M., El-Masry, E.M., Shetty, A.K. and Abou-Donia, M.B., 2004. Stress and combined exposure to low doses of pyridostigmine bromide, DEET, and permethrin produce neurochemical and neuropathological alterations in cerebral cortex, hippocampus, and cerebellum. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, 67(2), pp.163-192.
- Abdel-Rahman, A., Shetty, A.K. and Abou-Donia, M.B., 2001. Subchronic dermal application of N, N-diethyl m-toluamide (DEET) and permethrin to adult rats, alone or in combination, causes diffuse neuronal cell death and cytoskeletal abnormalities in the cerebral cortex and the hippocampus, and Purkinje neuron loss in the cerebellum. *Experimental Neurology*, 172(1), pp.153-171.
- Agarwal, A. and Said, T.M., 2003. Role of sperm chromatin abnormalities and DNA damage in male infertility. *Human reproduction update*, 9(4), pp.331-345.
- Ahmadi F, Ghanbari K. Proposed model for binding of permethrin and deltamethrin insecticides with ct-DNA, a structural comparative study. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 2014;106:136-145
- Ahmadi F, Jamali N. Study of DNA-deltamethrin binding by voltammetry, competitive fluorescence, thermal denaturation, circular dichroism, and atomic force microscopy techniques. *DNA and Cell Biology*. May 2012;31(5):811-819
- Ahmed E, sahar D, wael KH, homa D, Article in *Archives of Environmental Contamination and Toxicology* · December 2001
- Aissaoui, Y., Kichna, H., Boughalem, M., Drissi, K.N. (2013). Une intoxication peut en cacher une autre plus grave. Exemple d'une intoxication fatale à l'éthylène glycol masquée par une intoxication à un insecticide pyréthrinoïde. *Pan African Medical Journal*; 14: 128.

- AlKahtane, A.A., Alarifi, S., Al-Qahtani, A.A., Ali, D., Alomar, S.Y., Aleissia, M.S. and Alkahtani, S., 2018. Cytotoxicity and genotoxicity of cypermethrin in hepatocarcinoma cells: a dose-and time-dependent study. *Dose-Response*, 16(2), p.1559325818760880.
- AlKahtane, A.A., Alarifi, S., Al-Qahtani, A.A., Ali, D., Alomar, S.Y., Aleissia, M.S. and Alkahtani, S., 2018. Cytotoxicity and genotoxicity of cypermethrin in hepatocarcinoma cells: a dose-and time-dependent study. *Dose-Response*, 16(2), p.1559325818760880.
- Almadal, T.P. and Vilstrup, H., 1988. Strict insulin treatment normalizes the organic nitrogen contents and the capacity of urea-nitrogen synthesis in experimental diabetes in rats. *Diabetologia*, 31, pp.114-118.
- Amin, K.A., Hashem, K.S. (2012). Deltamethrin-induced oxidative stress and biochemical changes in tissues and blood of catfish (*Clarias gariepinus*): antioxidant defense and role of alpha-tocopherol. *BMC Veterinary Research* 2012. 8:45.
- Anadon, A., Martinez-Larranaga, M.R., Diaz, M.J., Bringas, P. (1991). Toxicokinetics of permethrin in the rat. *Toxicology Applied Pharmacology*, 110(1): 1-8.
- André, J. M., Catala, M., Morère, J. J., Escudier, E., Katsanis, G., & Poirier, J. (2008). *Histologie: les tissus*. Faculté de Médecine, Université Pierre et Marie Curie, PAES) (2007 2008),119pp
- Angahar, L.T. (2017). Investigations of Acute Toxicity and Neurotoxin Effects of Aqueous Extracted Pyrethroid (Deltamethrin) from Insecticide Treated Mosquito Net on *Clarias Gariepinus* and *Heterobranchus Bidorsalis*. *MOJ Biology and Medecine*.1(4): 00020.
- Araragi, S., Kondoh, M., Kawase, M., Saito, S., Higashimoto, M. and Sato, M., 2003. Mercuric chloride induces apoptosis via a mitochondrial-dependent pathway in human leukemia cells. *Toxicology*, 184(1), pp.1-9.
- Baldi, I., Mohamed Brahim, B., Brochard, P., Dartigues, J. F. & Salamon, R. (1998). Effets retardés des pesticides sur la santé: état des connaissances épidémiologiques. Elsevier Masson, Issy les Moulineaux, France. Vol. 46, No 2, PP. 134-142
- Bendich AJ. Mitochondrial DNA, chloroplast DNA and the origins of development in eukaryotic organisms. *Biology Direct*. 2010;5:42
- Bergman, O. and Ben-Shachar, D., 2016. Mitochondrial oxidative phosphorylation system (OXPHOS) deficits in schizophrenia: possible interactions with cellular processes. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 61(8), pp.457-469.
- Bernardi G. The petite mutation in yeast. *Trends in Biochemical Sciences*. 1979;4:197-201
- Beugnet, F. (2004). Antiparasitaires externes chez les carnivores domestiques In:Encyclopédie Vétérinaire, pharmaco-toxicologie, Elsevier, Paris, 5 (0350), 1-12.

- Bhunya, S.P. and Pati, P.C., 1990. Effect of deltamethrin, a synthetic pyrethroid, on the induction of chromosome aberrations, micronuclei and sperm abnormalities in mice. *Mutagenesis*, 5(3), pp.229-232.
- Biologydictionary.net Editors. (2017, March 03). Mitochondria. Retrieved from <https://biologydictionary.net/mitochondria>
- Bloomquist JR (1996). Ion channels as Targets for insecticides. *Ann Rev Entomol* 41:163-190.
- Böttger, E.C. and Schacht, J., 2013. The mitochondrion: a perpetrator of acquired hearing loss. *Hearing research*, 303, pp.12-19.
- Bussy, C. (2005). Effets chimique et radiologique d'une ingestion chronique d'uranium sur le cerveau du rat: effets sur les neurotransmissions dopaminergique, sérotoninergique et cholinergique (Doctoral dissertation, Paris 7)., UNIVERSITE PARIS 7-DENIS DIDEROT., 212p.
- Chauhan, D., Pandey, P., Ogata, A., Teoh, G., Treon, S., Urashima, M., Kharbanda, S. and Anderson, K.C., 1997. Dexamethasone induces apoptosis of multiple myeloma cells in a JNK/SAP kinase independent mechanism. *Oncogene*, 15(7), pp.837-843.
- Chinn, K.E.V.I.N. and Narahashi, T.O.S.H.I.O., 1986. Stabilization of sodium channel states by deltamethrin in mouse neuroblastoma cells. *The Journal of Physiology*, 380(1), pp.191-207.
- Clark, J.M. and Matsumura, F., 1982. Two different types of inhibitory effects of pyrethroids on nerve Ca-and Ca+ Mg-ATPase activity in the squid, *Loligo pealei*. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 18(2), pp.180-190.
- Crow, J.A., Borazjani, A., Potter, P.M., Ross, M.K. (2007). Hydrolysis of pyrethroids by human and rat tissues: examination of intestinal, liver and serum carboxylesterases. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 221(1):1-12.
- Cui, L., Jeong, H., Borovecki, F., Parkhurst, C.N., Tanese, N. and Krainc, D., 2006. Transcriptional repression of PGC-1 α by mutant huntingtin leads to mitochondrial dysfunction and neurodegeneration. *Cell*, 127(1), pp.59-69.
- De Flora, S., D'Agostini, F., Izzotti, A., Zanasi, N., Croce, C.M. and Balansky, R., 2007. Molecular and cytogenetical alterations induced by environmental cigarette smoke in mice heterozygous for Fhit. *Cancer Research*, 67(3), pp.1001-1006.
- Department of Applied Biological Sciences, Faculty of Science, Jordan University of Science and Technology, PO Box 3030, Irbid, 22110, Jordan Received: 1 January 2001/Accepted: 28 May 2001
- Ding, G.L., Liu, Y., Liu, M.E., Pan, J.X., Guo, M.X., Sheng, J.Z. and Huang, H.F., 2015. The effects of diabetes on male fertility and epigenetic regulation during spermatogenesis. *Asian journal of andrology*, 17(6), p.948.

- Dr. Chantal KOHLER 2010-2011 UMVF - Université Médicale Virtuelle Francophone
- Elliott, M. (1989). The pyrethroids: early discovery, recent advances and the future. *Pesticides Science*, 27:337–351.
- El-Tawil, O.S. and Abdel-Rahman, M.S., 1997. Effect of cypermethrin on isolated male and female rat hepatocytes. *Journal of toxicology and environmental health*, 52(5), pp.461-474.
- Ema M, Miyawaki E, Harazono A, Ogawa Y (1997) Effects of triphenyltin chloride on implantation and pregnancy in rats. *Reprod Toxicol* 11:201–206b
- Feriani, A., Tir, M., Hachani, R., Allagui, M.S., Tlili, N., Nahdi, S., Alwasel, S. and Harrath, A.H., 2021. Permethrin induced arterial retention of native and oxidized LDL in rats by promoting inflammation, oxidative stress and affecting LDL receptors, and collagen genes. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 207, p.111269.
- Fields, R. Douglas; Araque, Alfonso; Johansen-Berg, Heidi; Lim, Soo-Siang; Lynch, Gary; Nave, Klaus-Armin; Nedergaard, Maiken; Perez, Ray; Sejnowski, Terrence; Wake, Hiroaki (October 2014). "Glial Biology in Learning and Cognition". *The Neuroscientist*. 20 (5): 426–431. doi:10.1177/1073858413504465. ISSN 1073-8584. PMC 4161624. PMID 24122821
- Fréry, N., Guldner, I., Saoudi, A., Garnier, R., Zeghnoun, A., Bidondo, M., (2013). Exposition de la population française aux substances chimiques de l'environnement. Tome 2 - Polychlorobiphényles (PCB-NDL) / Pesticides. Institut de veille sanitaire.
- Gabbianelli, R., Palan, M., Flis, D.J., Fedeli, D., Nasuti, C., Skarydova, L. and Ziolkowski, W., 2013. Imbalance in redox system of rat liver following permethrin treatment in adolescence and neonatal age. *Xenobiotica*, 43(12), pp.1103-1110.
- Gasmi Salim, Neurotoxicité de deux pesticides (Acetamipride et Deltaméthrine) et la prévention de cette toxicité par la quercétine chez le rat, 2018, Thèse Doctorat, Université de Tébessa. 217p.
- Gasmi, S., Rouabhi, R., Kebieche, M., Boussekine, S., Salmi, A., Toualbia, N., ... & Djabri, B. (2017). Effects of Deltaméthrin on striatum and hippocampus mitochondrial integrity and the protective role of Quercetin in rats. *Environmental Science and Pollution Research*, 24(19), 16440-16457.
- Gasmi, S., 2018. Neurotoxicité de deux pesticides (Acetamipride et Deltaméthrine) et la prévention de cette toxicité par la quercétine chez le rat, thèse Doctorat, Université de Tébessa, pp.217.
- Gassner, B., Wüthrich, A., Scholtysik, G. and Solioz, M., 1997. The pyrethroids permethrin and cyhalothrin are potent inhibitors of the mitochondrial complex I. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 281(2), pp.855-860.
- Ginsburg, K.S. and Narahashi, T., 1993. Differential sensitivity of tetrodotoxin-sensitive and tetrodotoxin-resistant sodium channels to the insecticide allethrin in rat dorsal root ganglion neurons. *Brain research*, 627(2), pp.239-248.

- Giri S, Giri A, Sharma GD, Prasad SB. 2003. Induction of sister chromatid exchanges by cypermethrin and carbosulfan in bone marrow cells of mice in vivo. *Mutagen* 18:53–58.
- Grimfeld, Bard, D., Bourrelier, P.H. (2002). Risques sanitaires liés à l'utilisation des produits phytosanitaires. Comité de la Prévention et de la Protection. 47p
- Hansen, S.R. (2006). Pyrethrins and pyrethroids. *Small Animal Toxicology*. Elsevier Saunders, 1002-1008.
- Harazono A, Ema M, Ogawa Y (1996) Pre-implantation embryonic loss induced by tributyltin chloride in rats. *Toxicol Lett* 89:185–1900
- Heder, A.F., Hirsch-Ernst, K.I., Bauer, D., Kahl, G.F. and Desel, H., 2001. Induction of cytochrome P450 2B1 by pyrethroids in primary rat hepatocyte cultures. *Biochemical pharmacology*, 62(1), pp.71-79.
- Hillegass, J.M., Shukla, A., Lathrop, S.A., MacPherson, M.B., Fukagawa, N.K. and Mossman, B.T., 2010. Assessing nanotoxicity in cells in vitro. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology*, 2(3), pp.219-231.
- Hoerder-Suabedissen, A., Oeschger, F.M., Krishnan, M.L., Belgard, T.G., Wang, W.Z., Lee, S., Webber, C., Petretto, E., Edwards, A.D. and Molnár, Z., 2013. Expression profiling of mouse subplate reveals a dynamic gene network and disease association with autism and schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 110(9), pp.3555-3560.
- Horton, J.J., Rand, D.G. and Zeckhauser, R.J., 2011. The online laboratory: Conducting experiments in a real labor market. *Experimental economics*, 14(3), pp.399-425.
- INRS (2010). Pyrethrinoïdes de synthèse halogénés. Consulté en ligne le 2011-02-22, au :
[http://www.inrs.fr/INRS-PUB/inrs01.nsf/IntranetObjectaccesParReference/BIO_SD_389/\\$File/Visu.html](http://www.inrs.fr/INRS-PUB/inrs01.nsf/IntranetObjectaccesParReference/BIO_SD_389/$File/Visu.html)
- Ji, L., Rao, M., Zheng, H., Zhang, L., Li, Y., Duan, W., Guo, J., Cairns, E.J. and Zhang, Y., 2011. Graphene oxide as a sulfur immobilizer in high performance lithium/sulfur cells. *Journal of the American Chemical Society*, 133(46), pp.18522-18525.
- Kalweit, S., Vasudey, V., Obe, G., 1988. Liquid-holding experiments with human lymphocytes; III experiments with G0 and G1 cells. *Mutat. Res.* 207, 41–44.
- Kanbur, M., Siliğ, Y., Eraslan, G., Karabacak, M., Soyer Sarıca, Z. and Şahin, S., 2016. The toxic effect of cypermethrin, amitraz and combinations of cypermethrin-amitraz in rats. *Environmental Science and Pollution Research*, 23(6), pp.5232-5242.
- Kim, K.B., Anand, S.S., Kim, H.J., White, C.A., Bruckner, J.W. (2008). Toxicokinetics and tissue distribution of deltamethrin in adult Sprague–Dawley rats. *Toxicological sciences*, 101(2): 197–205.

- Kocaman, A.Y. and Topaktaş, M., 2009. The in vitro genotoxic effects of a commercial formulation of α -cypermethrin in human peripheral blood lymphocytes. *Environmental and molecular mutagenesis*, 50(1), pp.27-36.
- Krzepińko A, Świeciło A. The influence of selected pyrethroid on the growth and number of ρ -mutants in *Saccharomyces cerevisiae* yeast. *Polish Journal of Environmental Studies*. 2007;16(3):403-406
- Kühn, K.-H., Wieseler, B., Leng, G., Idel, H. (1999). Toxicokinetics of pyrethroid in humans: consequences for biological monitoring. *Bulletin of Environmental Contamination Toxicology*, 62:101-108.
- Leng, G., Gries, W., Selim, S. (2006a). Biomarker of pyrethrum exposure. *Toxicology Letters*, 162(2-3 Special Issue SI):195-201.
- Li, S., Tan, H.Y., Wang, N., Zhang, Z.J., Lao, L., Wong, C.W. and Feng, Y., 2015. The role of oxidative stress and antioxidants in liver diseases. *International journal of molecular sciences*, 16(11), pp.26087-26124.
- Longo VD, Gralla EB, Valentine JS. Superoxide dismutase activity is essential for stationary phase survival in *Saccharomyces cerevisiae*. *Biochemistry*. 1996;271(21):12275-12280
- Malkiewicz, K., Koterak, M., Folkesson, R., Brzezinski, J., Winblad, B., Szutowski, M. and Benedikz, E., 2006. Cypermethrin alters glial fibrillary acidic protein levels in the rat brain. *Environmental toxicology and pharmacology*, 21(1), pp.51-55.
- Matsuo, N., Mori, T. (2012). Pyrethroids-from chrysanthemum to modern industrial insecticide, In: *Topics in current chemistry*, Springer. NY, USA, 224 p
- Mattison DR, Bogumil RJ, Chapin R, et al. Reproductive effects of pesticides. In: *The Effects of Pesticides on Human Health. Advances in Modern Environmental Toxicology 1990. Vol XVIII*, pp. 299, 313, 338.
- Maurya, S.K., Rai, A., Rai, N.K., Deshpande, S., Jain, R., Mudiam, M.K.R., Prabhakar, Y.S. and Bandyopadhyay, S., 2012. Cypermethrin induces astrocyte apoptosis by the disruption of the autocrine/paracrine mode of epidermal growth factor receptor signaling. *Toxicological Sciences*, 125(2), pp.473-487.
- Meeker, J.D., Barr, D.B. and Hauser, R., 2008. Human semen quality and sperm DNA damage in relation to urinary metabolites of pyrethroid insecticides. *Human Reproduction*, 23(8), pp.1932-1940.
- Meinking, T.L., Taplin, D. (1996). Safety of permethrin vs lindane for the treatment of scabies. *Archives of Dermatology*, 132:959-962.

- Michelangeli, F., Robson, M.J., East, J.M. and Lee, A.G., 1990. The conformation of pyrethroids bound to lipid bilayers. *Biochimica et biophysica acta (bba)-biomembranes*, 1028(1), pp.49-57.
- Mourtada, E., 2021. Les mutations du droit de la fonction publique: étude de droit comparé français-libanais (Doctoral dissertation, Université Grenoble Alpes [2020-....]; Université Libanaise. Faculté de Droit et des Sciences Politiques et Administratives (Beyrouth, Liban)).
- Muhammed, R.E., El-Desouky, M.A., Abo-Seda, S.B., Nahas, A.A., Elhakim, H.K. and Alkhalaf, M.I., 2020. The protecting role of *Moringa oleifera* in cypermethrin-induced mitochondrial dysfunction and apoptotic events in rats brain. *Journal of King Saud University-Science*, 32(6), pp.2717-2722.
- Nagasawa, T., 2006. Microenvironmental niches in the bone marrow required for B-cell development. *Nature Reviews Immunology*, 6(2), pp.107-116.
- Narahashi, T., Frey, J.M., Ginsburg, K.S. and Roy, M.L., 1992. Sodium and GABA-activated channels as the targets of pyrethroids and cyclodienes. *Toxicology letters*, 64, pp.429-436.
- Nilavan, E., Prasad, P. and Hancz, C., IOSR-JPBS (www.iosrjournals.org).
- OMS (1990) Environmental Health Criteria 97—Deltamethrin. International programme on chemical safety. World Health Organization, Geneva, Switzerland, pp 1–133.
- Oshoke, F.I., Fadina, O.O. and Fayinminnu, O.O., 2016. Sub-chronic toxicity study of synthetic Pyrethroids(λ -cyhalothrin) on reproductive organs of male wistar rats. *International Journal of Advance Agricultural Research*, 4, pp.38-45.
- Ostrea Jr, E.M., Reyes, A., Villanueva-Uy, E., Pacifico, R., Benitez, B., Ramos, E., Bernardo, R.C., Bielawski, D.M., Delaney-Black, V., Chiodo, L. and Janisse, J.J., 2012. Fetal exposure to propoxur and abnormal child neurodevelopment at 2 years of age. *Neurotoxicology*, 33(4), pp.669-675.
- Patel S, Pandey AK, Bajpayee M, Parmar D, Dhawan A. 2006. Cypermethrin-induced DNA damage in organs and tissues of the mouse: Evidence from the comet assay. *Mutat Res* 607:176–183
- Patel, M.S. and Korotchkina, L.G., 2006. Regulation of the pyruvate dehydrogenase complex. *Biochemical Society Transactions*, 34(2), pp.217-222.
- Pawlina, W. and Ross, M.H., 2018. *Histology: a text and atlas: with correlated cell and molecular biology*. Lippincott Williams & Wilkins.
- Poláková, H. and Vargová, M., 1983. Evaluation of the mutagenic effects of decamethrin: Cytogenetic analysis of bone marrow. *Mutation Research Letters*, 120(2-3), pp.167-171.
- Prescrire Rédaction. Les perturbateurs endocriniens. Deuxième partie : une hypothèse plausible pas encore vérifiée. 2011;31(331):37885

- Ramadan, A.A., Bakry, N.M., Marei, A.S.M., Eldefrawi, A.T. and Eldefrawi, M.E., 1988. Action of pyrethroids on GABAA receptor function. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 32(2), pp.97-105.
- Ravagnan, L., Roumier, T. and Kroemer, G., 2002. Mitochondria, the killer organelles and their weapons. *Journal of cellular physiology*, 192(2), pp.131-137.
- Raymond-Delpech V, Matsuda K, Sattelle BM, Rauh JJ, Sattelle DB. (2005). Ion channels: molecular targets of neuroactive insecticides. *Invert Neurosci* 5: 119-133.
- Reardon, T., Barrett, C.B., Berdegueé, J.A. and Swinnen, J.F., 2009. Agrifood industry transformation and small farmers in developing countries. *World development*, 37(11), pp.1717-1727.
- Rjeibi, I., Saad, A.B. and Hfaiedh, N., 2016. Oxidative damage and hepatotoxicity associated with deltamethrin in rats: The protective effects of *Amaranthus spinosus* seed extract. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 84, pp.853-860.
- Rousseau, A., Grenier, I., Quilbe, R., 2007. Classification des pesticides a l'aide de cartes auto-organisatrices de kohonen en vue du developpement de normes de performance agro-environnementale atteignables (npa) a l'echelle des bassins versants, rapport n° r-932, centre eau, terre et environnement, institut national de la recherche scientifique (inrs-ete), quebec, canada, pp4.
- Rupa, D.S., Reddy, P.P. and Reddi, O.S., 1989. Frequencies of chromosomal aberrations in smokers exposed to pesticides in cotton fields. *Mutation Research/Genetic Toxicology*, 222(1), pp.37-41.
- Saber, A.T., Jensen, K.A., Jacobsen, N.R., Birkedal, R., Mikkelsen, L., Møller, P., Loft, S., Wallin, H. and Vogel, U., 2012. Inflammatory and genotoxic effects of nanoparticles designed for inclusion in paints and lacquers. *Nanotoxicology*, 6(5), pp.453-471.
- Sakr, S.A et azab ,A.E. *pakistan journal et biologicalsciences* 4(4) :498-500,2001.
- Saladin, Kenneth S. (2011). *Human anatomy* (3rd ed.). New York: McGraw-Hill. pp. 72–73. ISBN 9780071222075
- Salim, G., Rachid, R., & Mohamed, K. (2016). Deltamethrin induced neurodegeneration and behavioral effect by dysfunction cytosolic antioxidant system in rat's brain.
- Salvioli, S., Ardizzoni, A., Franceschi, C. and Cossarizza, A., 1997. JC-1, but not DiOC6 (3) or rhodamine 123, is a reliable fluorescent probe to assess $\Delta\Psi$ changes in intact cells: implications for studies on mitochondrial functionality during apoptosis. *FEBS letters*, 411(1), pp.77-82.
- Sampath H, Vartanian V, Rollins MR, Sakumi K, Nakabeppu Y, Lloyd RS. 8-Oxoguanine DNA glycosylase (OGG1) deficiency increases susceptibility to obesity and metabolic dysfunction. *PLoS One*. 2012;7(12):e51697

- Savage, J.R., 1976. Classification and relationships of induced chromosomal structural changes. *Journal of medical genetics*, 13(2), pp.103-122.
- Saxena PN, Chauhan LKS, Gupta SK. 2005. Cytogenetic effects of commercial formulation of cypermethrin in root meristem cells of, *Allium sativum*: Spectroscopic basis of chromosome damage. *Toxicology* 216:244–252.
- Scollon, E.J., Starr, J.M., Godin, S.J., DeVito, M.J., Hughes, M.F. (2009). In vitro metabolism of pyrethroid pesticides by rat and human hepatic microsomes and cytochrome p450 isoforms. *Drug Metabolism and Disposition*, 37(1):221-228
- Sergent, O., Pereira, M., Belhomme, C., Chevanne, M., Huc, L. and Lagadic-Gossmann, D., 2005. Role for membrane fluidity in ethanol-induced oxidative stress of primary rat hepatocytes. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 313(1), pp.104-111.
- Sharma, P., Rambir, S., Mysra, J. (2014). Dose-Dependent Effect of Deltamethrin in Testis, Liver, and Kidney of Wistar Rats. *Toxicology International*.; 21(2): 131–139.
- Shelton, J.F., Geraghty, E.M., Tancredi, D.J., Delwiche, L.D., Schmidt, R.J., Ritz, B., Hansen, R.L. and Hertz-Picciotto, I., 2014. Neurodevelopmental disorders and prenatal residential proximity to agricultural pesticides: the CHARGE study. *Environmental health perspectives*, 122(10), pp.1103-1109.
- Shi X, Gu A, Ji G, Li Y, Di J, Jin J, et al. Developmental toxicity of cypermethrin in embryo-larval stages of zebrafish. *Chemosphere*. 2011;85(6):1010-1016
- Simon N et Jean V *Livre de Endocrinologie et communications cellulaires* page 221.222 Publié par EDP Sciences 2008
- Soderlund, D.M., Clark, J.M., Sheets, L.P., Mullin, L.S., Piccirillo, V.J., Sargent, D., et al. (2002). Mechanisms of pyrethroid neurotoxicity: implications for cumulative risk assessment. *Toxicology*, 171(1):3–59.
- Sule, R.O., Condon, L. and Gomes, A.V., 2022. A Common Feature of Pesticides: Oxidative Stress—The Role of Oxidative Stress in Pesticide-Induced Toxicity. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2022.
- Sule, R.O., Condon, L. and Gomes, A.V., 2022. A Common Feature of Pesticides: Oxidative Stress—The Role of Oxidative Stress in Pesticide-Induced Toxicity. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2022.
- Taju, G., Majeed, S.A., Nambi, K.S.N., Farook, M.A., Vimal, S. and Hameed, A.S., 2014. In vitro cytotoxic, genotoxic and oxidative stress of cypermethrin on five fish cell lines. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 113, pp.15-24.

- Tao M, Zhang G, Pan J, Xiong C. Deciphering the groove binding modes of tau-fluvalinate and flumethrin with calf thymus DNA. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. 2016;155:28-37
- Timothy, J., Shafer., Douglas, A.M., Kevin, M.C. (2005). Developmental Neurotoxicity of Pyrethroid Insecticides: Critical Review and Future Research Needs. *Environ Health Perspect* 113:123–136.
- Toshima, N. and Tanimura, T., 2012. Taste preference for amino acids is dependent on internal nutritional state in *Drosophila melanogaster*. *Journal of Experimental Biology*, 215(16), pp.2827-2832.
- Toumi, H., Boumaizaa, M., Franco, I., Bénédicte, S., Vincent, F., Jean-Franc, F. (2014). Effect of deltamethrin (pyrethroid insecticide) on two clones of *Daphnia magna* (Crustacea, Cladocera): A proteomic investigation. *Aquatic Toxicology*. Elsevier, 14; 40–47.
- Valentine, W.M. (2010) Pyrethrin and Pyrethroid Insecticides *Vet. Clinical North American. Small Animal. Practice*, 20, 375-385.
- Wang CY, Zhao ZB. Somatic mtDNA mutations in lung tissues of pesticide-exposed fruit growers. *Toxicology*. 2012;291(1-3):51-55
- Wang, S.; Shi, N.; Ji, Z.; Pinna, G., [Effects of pyrethroids on the concentrations of thyroid hormones in the rat serum and brain]. *Zhonghua lao dong wei sheng zhi ye bing za zhi = Chinese journal of industrial hygiene and occupational diseases* 2002, 20.
- Watson, J.D. and Crick, F.H., 1953, January. The structure of DNA. In *Cold Spring Harbor symposia on quantitative biology* (Vol. 18, pp. 123-131). Cold Spring Harbor Laboratory Press.
- Whorton MD, Krauss RM, Marshall S, et al. Infertility in male pesticide workers. *Lancet* 1977; 2: 1259–1261.
- Woollen, B.H., Marsh, J.R., Laird W.J.D., Lesser J.E. (1992). The metabolism of cypermethrin in man: differences in urinary metabolite profiles following oral and dermal administration. *Xenobiotica*, 22(8):983-991.
- WWF. *Perturbateurs endocriniens et biodiversité, la diversité biologique face au risque chimique : nécessité d'un changement de paradigme* [Internet]. WWF; 2011 [cité 22 mai 2014] p. 23. Disponible sur : http://awsassets.wwffr.panda.org/downloads/rpperturbateursbdversionfinale_110809051304_phpapp01_1.pdf
- Yalin, S., Sagir, O., Comelekoglu, U., Berköz, M. and Eroglu, P., 2012. Strontium ranelate treatment improves oxidative damage in osteoporotic rat model. *Pharmacological Reports*, 64(2), pp.396-402.

Zhang Y, Zhang G, Li Y, Hu Y. Probing the binding of insecticide permethrin to calf thymus DNA by spectroscopic techniques merging with chemometrics method. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2013;61(11):2638-2647

Zolkipli-Cunningham, Z. and Falk, M.J., 2017. Clinical effects of chemical exposures on mitochondrial function. *Toxicology*, 391, pp.90-99.