



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche
Scientifique



Université de Larbi Tébessi –Tébessa

Faculté des Sciences Exactes et des Sciences de la Nature et de la Vie

Département: Biologie Appliquée

MEMOIRE

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master

Domaine: Sciences de la Nature et de la Vie

Filière: Sciences Biologiques

Option: Toxicologie

Aspects biochimiques et histologiques de la toxicité
des pyrétrinoïdes dans les milieux aquatiques

Présenté par:

BOUZNADA Iman

DJADAOUN Yousra

MERKHI Hassina

Devant le jury:

Dr. HANNACHI .M.S.

M.C.B. Université de Tébessa

Président

Dr. AMAMRA .R.

M.C.B. Université de Tébessa

Promotrice

Mme. SEGHIR.H.

M.A.A. Université de Tébessa

Examinatrice

Date de soutenance: 08/06/2022

Remerciement

Ce mémoire vient finaliser 5 ans de travail. Il marque un terme à cette expérience estudiantine 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'avoir oublié personne. Nous allons essayer de faire de notre 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.

Nous remercions Dr. Hannach Med Salah qui nous a fait l'honneur de présider ce jury.

Nos sincères remerciements vont particulièrement à : Dr. Amamra Rima pour les conseils judicieux et constants qu'elle nous a prodigués tout au long de ce travail, pour sa disponibilité et son indulgence qui nous ont permis de mener à bien cette étude.

Qu'elle trouve ici l'expression de notre profond respect et toute notre gratitude.

Nous exprimons également nos remerciements à Mme. SEGHIR.H. qui a accepté d'examiner ce travail et consacré de son temps pour son évaluation.

Nous remercions, tout particulièrement, nos collègues de TOXICOLOGIE.



Dédicace

**Je tiens à remercier en premier lieu ALLAH le tout
puissant pour toute la volonté et le courage qu'il m'a
donné pour l'achèvement de ce mémoire, il a été et
sera toujours à mes côtés pour accomplir ce qui est
juste et meilleur**

**Je dédie ce travail à mon cher papa, c'est pour toi, et
grâce à toi que j'ai pu faire ce parcours**

**A ma très chère mère, sans elle rien n'aurait pu être
fait : Elle m'a tout donné sans rien en retour, elle m'a
encouragé, conseillé et soutenu dans mes moments les
plus difficiles durant tout mon cycle universitaire.**

"Merci Mama".

**Je remercie toute ma famille sans exception, en particulier
mes frères Bilal et Hamza**

**A toutes mes chères meilleures amies en qui j'ai
toujours trouvé le soutien et le réconfort**

**Mes remerciements s'adressent également à toutes les
personnes que je n'ai pas cité...**



Yousra



Dédicace

**A L'aide de dieu tout puissant, qui m'a tracé le chemin de ma vie, j'ai pu
réaliser ce travail que je dédie :**

**A mon père BOUEZNADA AHMED qui fait tout son possible pour
que je puisse réussir.**

Je lui témoigne mon respect et ma profonde gratitude.

**Ma mère que j'aime très fort et qui
a toujours espéré ma réussite.**

A mes frères ainsi qu'à mon mari et mes chères amies.



Imene



Dédicace

A L'aide de dieu tout puissant, qui m'a tracé le chemin de ma vie, j'ai pu
réaliser ce travail que je dédie :

A mon père qui fait tout son possible pour que je puisse réussir.

Je lui témoigne mon respect et ma profonde gratitude.

Ma mère que j'aime très fort et qui
a toujours espéré ma réussite. Je prie le bon dieu de la protéger du mal.

Merci pour votre patience, votre aide et de m'avoir toujours
rassurée et soutenue dans mes choix.

Je remercie toutes mes amies sans exception

Je remercie également oncle Muhammad Al-Akhdar et M. Raouf



Hassina

ملخص

أدى الاستخدام المتزايد لمركبات البيروثرويد إلى زيادة انتشارها في الأقسام البيئية المختلفة ، ولا سيما الحيز المائي الذي يؤوي الأنواع غير المستهدفة. تهدف هذه الدراسة إلى التعرف على بعض الجوانب الكيميائية الحيوية والاستقلابية والنسجية لسمية البيروثرويدات في الكائنات المائية من خلال توليف بعض الأعمال. تؤكد الدراسات المختلفة التي تم الرجوع إليها أن الأنواع المائية حساسة للغاية لهذه الفئة من المبيدات. هذه الحساسية تختلف من نانوج / لتر إلى ميكروغرام / لتر. علاوة على ذلك ، فقد ثبت أن هذه المركبات تؤثر على الحياة المائية بعدة طرق: فقد ثبت أنها سامة للأعصاب ، و الكبد ، الدم ، الكلى ، و المناعة ، كما تسبب اضطرابات الغدد الصماء. في الواقع ، لوحظت العديد من التغيرات الكيميائية الحيوية والاستقلابية والنسجية ، مع ملاحظة تحريض و / أو تثبيط نظام مضادات الأكسدة والمكونات البيوكيميائية ، وتعديل الاستجابة المناعية ، وتنظيم النسخ والتعبير الجيني ، إضافة الى ذلك تغيير المظهر من الفجوات وتحلل الخلايا . يجب حظر الاستخدام المكثف للبيروثرويدات أو السماح به بموجب قوانين بيئية صارمة لتجنب الإضرار بالكائنات الحية غير المستهدفة وذات الحساسية العالية. التأكيد على أن وجود هذه الأنواع واستدامتها ضروريان لتحقيق التوازن بين النظم البيئية المختلفة نظرًا لترابطها.

الكلمات المفتاحية: البيروثرويد ، الكائنات المائية ، تسمم ، الاضطرابات الأيضية والنسجية

Abstract

The increased use of pyrethroid compounds has accentuated their dispersion in the various environmental compartments, in particular, the aquatic compartment which shelters non-target species. This study aims to identify certain biochemical, metabolic and histological aspects of the toxicity of pyrethroids in aquatic organisms through the synthesis of certain works. The various studies consulted confirm that aquatic species are very sensitive to this class of pesticides. This sensitivity varies from nanog/L to $\mu\text{g/L}$. Moreover, it has been established that these compounds affect aquatic life in several ways: they have been shown to be neurotoxic, hepatotoxic, hematotoxic, nephrotoxic, immunotoxic and endocrine disruptors. Indeed, various biochemical, metabolic and histological modifications are observed, to note, the induction and/or the inhibition of the antioxidant system and the biochemical components, the modulation of the immune response, the regulation of the transcription and the expression genetics, the appearance of vacuoles and cell lysis. Extensive use of pyrthrinoids should be prohibited or permitted under strict environmental laws to avoid harm to non-target and high-susceptibility species. Emphasizing that the presence and sustainability of these species are essential for the balance of the different ecosystems given their connectivity.

Keywords: Pyrethroids, aquatic species, toxicity, metabolic and histological disturbances.

Résumé

L'utilisation accrue des composés pyréthrinoides a accentué leur dispersion dans les différents compartiments environnementaux, notamment, le compartiment aquatique qui abrite des espèces non cible.

La présente étude vise à relever certains aspects biochimiques, métaboliques et histologiques de la toxicité des pyréthrinoides chez les organismes aquatiques à travers la synthèse de certains travaux.

Les différentes études consultées affirment que les espèces aquatiques sont très sensibles à cette classe de pesticides. Cette sensibilité varie du nanog/L au µg/L.

Par ailleurs, il a été établi que ces composés affectent la vie aquatique de plusieurs manières : ils se sont avérés neurotoxiques, hépatotoxiques, hémato toxiques, néphrotoxiques, immuno toxiques et perturbateurs endocriniens. En effet, diverses modifications biochimiques, métaboliques et histologiques sont observées, à noter, l'induction et/ou l'inhibition du système antioxydant et des composants biochimiques, la modulation de la réponse immunitaire, la régulation de la transcription et de l'expression génétique, l'apparition de vacuoles et la lyse cellulaires.

L'utilisation extensive des pyrthrinoïdes devrait être interdite ou autorisée en vertu de lois environnementales strictes pour éviter les dommages occasionnés aux espèces non cibles et présentant un degré de sensibilité élevé. Soulignant que la présence et la pérennité ces espèces sont primordiales pour l'équilibre des différents écosystèmes étant donné leur connectivité.

Mots clés : Pyréthrinoides, espèces aquatiques, toxicité, perturbations métaboliques et histologiques.

Table des matières

Remerciement	
Dédicace	
Résumé	
Liste des Abréviations	
Liste des Figures	
Introduction	01
Synthèse Bibliographies	
1. Ecosystèmes aquatiques	03
1.1. Ecosystèmes aquatiques: Rôles et fonctions	03
1.2. Perturbations des milieux aquatiques	04
2. Pyréthrinés et pyrétrinoides	
2.1. Pyréthrinés : Historique de leur utilisation	05
2.2. Pyrétrinoides	06
2.2.1. Classification et propriétés physico-chimiques	06
2.2.2. Mécanismes d'action	08
3. Intérêt des études toxicologiques dans l'évaluation de la qualité de l'environnement	10
Synthèse de certains articles relatifs à la toxicité des pyrétrinoides dans les milieux aquatiques	
Synthèse de certains articles relatifs à la toxicité des pyrétrinoides dans les milieux aquatiques	13
Conclusion et perspectives	20
Références bibliographiques	22

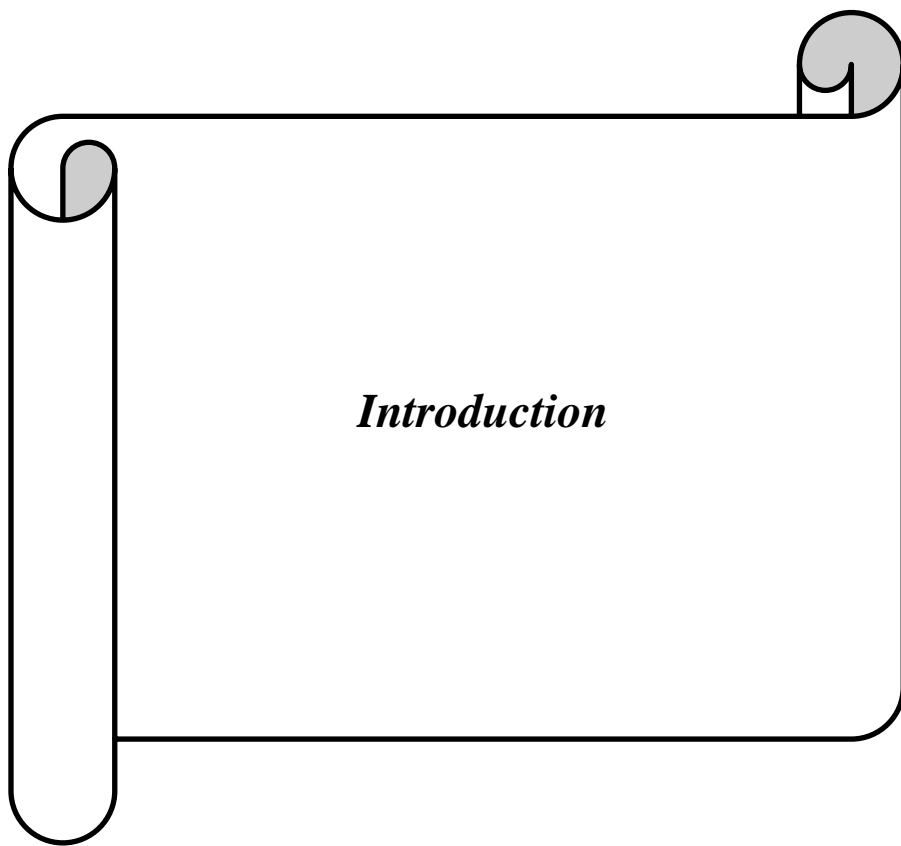
Liste Des abréviations

P53	Protéine suppresseur de tumeur
Bax/ Bcl-2	Régulateur d'apoptose
ATP	Adénosine triphosphate
RE	Réticulum endoplasmique
ROS	Reactive Oxygen Species
SOD	Super oxide –dismutase
CYP P450	Cytochromes P450
CAT	Catalase
GPx	Glutathion Peroxydase
GR	Glutathion Réductase
CL50	Concentration Létale 50
GSH	Glutathion
MDA	Acide Malon-dialdéhyde
IgM	Immunoglobuline M
TLR	Toll-like receptors
GST	Glutathion-S-Transférase
ALAT	Alanine transaminase
ASAT	Aspartate Transaminase
H₂O₂	Proxide Hydrogen
Ca⁺⁺	Calcium
NOEC	No effect concentration
CE50	Concentration efficace médiane
LOEC	Lowest effect concentration
AND	Acide Désoxyribonucléique
ARN	Acide ribonucléique
GABA	Acide gamma-aminobutyrique

Liste Des Figures

N°	Titre	Page
N°01	Dispersions des pesticides dans l'environnement	04
N°02	Conséquences de la perturbation des milieux aquatiques	05
N°03	<i>Chrysanthemum cinerariaefolium</i>	06
N°04	Structure chimique et exemples de pyrethrinoides de type I	08
N°05	Structure chimique et exemples de pyrethrinoides de type II	08
N°06	<i>Paramecium tetraurelia</i> exposée à des concentrations croissantes de cyperméthrine et de deltaméthrine (x40)	18
N°07	Rein de <i>Cyprinus carpio</i> exposé à la cyperméthrine (a: témoin; b,c,d: traité)	19
N°08	Foie de <i>Cyprinus carpio</i> exposé à la cyperméthrine (a: témoin; b: traité)	19





Introduction

Le développement exponentiel des activités humaines a été sans cesse accompagné par le déversement croissant de nombreuses substances dans l'environnement. Le compartiment aquatique est généralement le réceptacle final d'une grande variété de ces composés qui menacent sérieusement le fonctionnement et la pérennité de l'écosystème. Cette pollution diffuse, due à la présence de contaminants de nature variée a entraîné une détérioration progressive de la qualité des eaux menaçant ainsi la biodiversité et l'équilibre de l'écosystème aquatique (**Chevalier, 2014**).

En effet, la contamination de l'eau par des pesticides peut entraîner, directement ou indirectement, des perturbations moléculaires, physiologiques, métaboliques, biochimiques et comportementales chez les organismes aquatiques ce qui pourrait affecter, sans nul doute, leur survie. Ces perturbations pourraient, aussi, causer des fluctuations dans l'organisation de la chaîne trophique et une diminution des niveaux d'oxygène dissous conduisant à la détérioration des écosystèmes aquatiques. (**Willemin M.E. 2014**).

Les pyréthrinoïdes sont les analogues synthétiques des pyréthrines, qui sont des substances naturelles présentes dans les fleurs des plantes (**Grojean, 2002**).

Comme tous les pesticides, leur toxicité s'est avérée élevée à cause, notamment, de leur nature lipophile leur permettant de s'accumuler au niveau des tissus adipeux. Ils sont, aussi, capables de générer des espèces réactives de l'oxygène (ROS) pendant leur métabolisation, altérant, ainsi, l'intégrité fonctionnelle et structurelle de la cellule et de ses organelles suite au déséquilibre du statut redox produit : Les conséquences qui s'en suivent peuvent aller jusqu'à l'apoptose ou la nécrose (**Rodríguez et al., 2016 ; Hossin et al., 2014**).

Leur utilisation intensive et incontrôlée a largement contribué à leur dispersion dans l'environnement atteignant, ainsi, des espèces non cibles comme les espèces aquatiques qui présentent des degrés de sensibilité beaucoup plus élevés. (**Grojean, 2002**).

C'est dans ce contexte que se situe ce travail dont l'objectif est d'étudier certains aspects biochimiques, métaboliques et histologiques des pyréthrinoïdes largement utilisés en Algérie dans les milieux aquatiques à travers l'analyse de certains travaux. Pour ce faire, nous

avons tenter de répondre aux questions suivantes:

- Qu'est-ce que les pyréthrinoïdes et quel danger présentent-ils pour la vie aquatique?
- Que dit la littérature scientifique quant à la sensibilité de la flore et de la faune aquatique à ses composés?

1. Ecosystèmes aquatiques

1.1. Ecosystèmes aquatiques: Rôles et fonctions

Les écosystèmes aquatiques sont un sous-ensemble des écosystèmes dans lequel l'eau est un élément clé. Il existe une grande variété d'écosystèmes aquatiques et bien qu'ils représentent un faible pourcentage de la surface de la Terre, leurs rôles et leurs fonctions sont d'une importance cruciale.

On distingue trois types principaux:

- Les fleuves et les rivières, où l'eau s'écoule de leur source à leur embouchure ;
- Les lacs au sens large, allant des petits étangs aux grands lacs où l'eau est stockée en fonction du paysage et de la topographie qui sont spécifiques ;
- Les zones humides, qui dépendent directement des écosystèmes aquatiques.

Ces écosystèmes complexes abritent un grand nombre d'espèces vivantes très diverses, qui interagissent entre elles de façons variées en établissant des relations de cohabitation, de compétition, de prédation ou de parasitisme. Ces espèces ne peuvent se suffire à elles-mêmes. Pour croître, elles ont besoin de l'énergie et des aliments qui leur sont fournis par le milieu extérieur constitué par l'eau, les sols et l'atmosphère.

La composition de ces populations dépend donc étroitement des conditions de vie qui leur sont offertes, à savoir du courant et de la profondeur de l'eau, de la température, de l'oxygénation et de la composition chimique de l'eau, de la nature des fonds, du relief et de la végétation du bassin versant, des conditions atmosphériques... Inversement la composition chimique de l'eau est constamment modifiée par les espèces vivantes présentes dans le milieu, surtout en ce qui concerne les teneurs en matières minérales et en gaz dissous. Ainsi, les espèces biologiques vivent-elles en interdépendance étroite entre elles et avec le milieu physique environnant. Les échanges sont multiples, sous forme d'énergie ou de matière et l'équilibre délicat à maintenir. **(L'Office national de l'eau et des milieux aquatiques (Onema)).**

1.2. Perturbations des milieux aquatiques

La perturbation ou la pollution de l'eau est actuellement placée en tête des problèmes de l'environnement car l'eau est une interface entre l'air et le sol. Une eau est dite polluée lorsque son équilibre est modifié de façon durable par l'apport en quantités très importantes des substances plus ou moins toxiques, d'origines naturelles ou issues d'activités humaines (Djermakoye, 2005).

Par perturbation ou pollution de l'eau, on entend toute modification des caractéristiques de l'eau ayant un caractère gênant ou nuisible pour les usages humains, la faune ou la flore. Au cours de son utilisation, l'eau s'appauvrit ou s'enrichit de substances de toutes sortes, ou change de température. Les pollutions qui en résultent se retrouvent dans le milieu naturel (cours d'eau, mer). Une pollution peut affecter directement l'homme, dans sa santé ou son environnement proche. Elle peut aussi l'affecter indirectement à travers la chaîne alimentaire ou l'environnement plus lointain (Ben Ali, 2014).

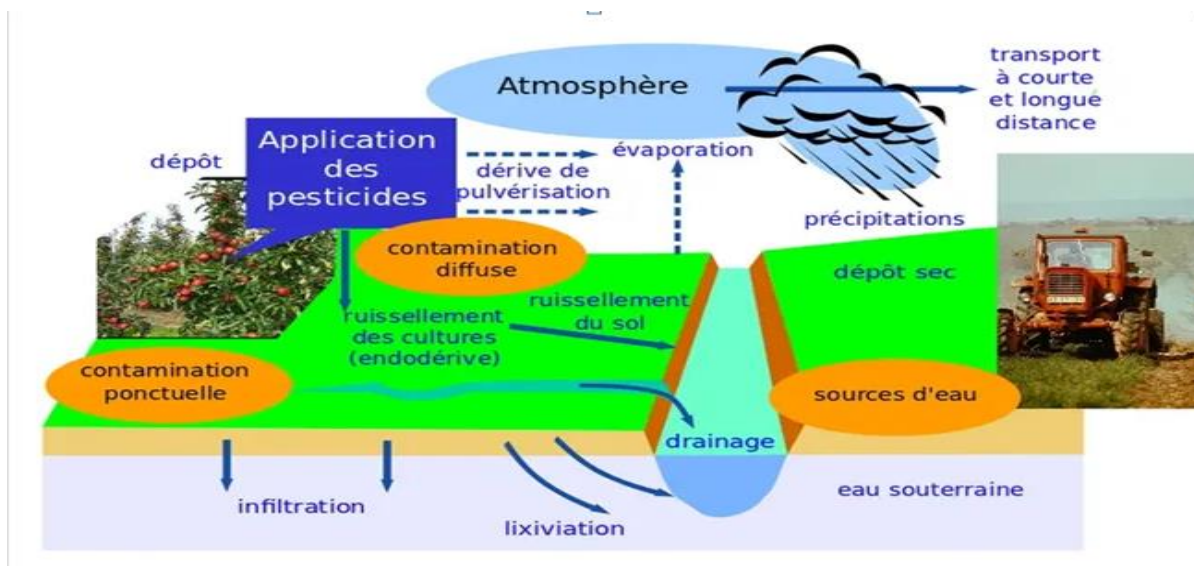


Figure 01 : Dispersions des pesticides dans l'environnement

« Introduction to Pesticide Drift » [archive], sur Reducing Pesticide Drift, Environmental Protection Agency (consulté le 15 mai 2015).

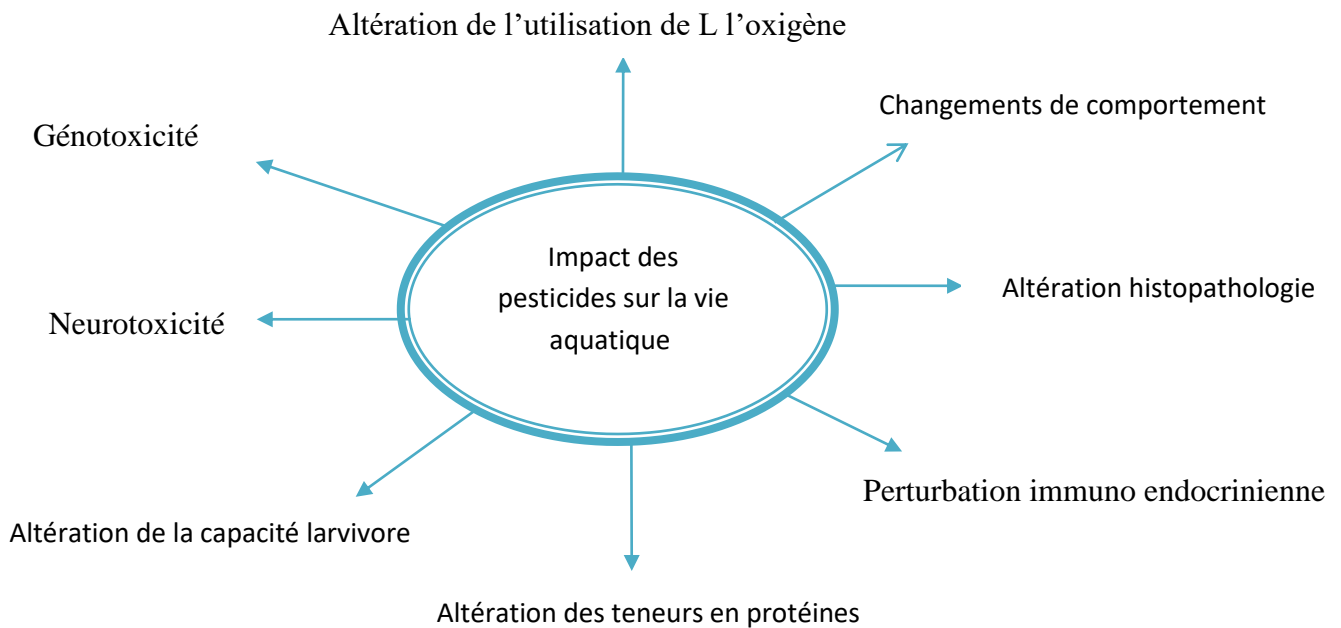


Figure 02 : Conséquences de la perturbation des milieux aquatiques

2. Pyréthrinés et pyréthrinoides

2.1. Pyréthrinés : Historique de leur utilisation

Les pyréthrinés sont des composés issus de fleurs de Chrysanthèmes. Ils furent utilisés dans l'antiquité comme pesticide puis redécouvertes au début du 20^e siècle. Le problème qui restreignait leur popularité reposait sur le fait qu'ils étaient dégradés rapidement suite à l'exposition solaire. Leur activité diminuait donc en conséquence. Durant la Deuxième Guerre mondiale, les recherches sur les structures de ces molécules ont permis de synthétiser des composés analogues. Les pyréthrinoides furent parmi les premières molécules synthétiques analogues aux pyréthrinés naturelles, mais dont la structure chimique a été modifiée afin d'augmenter leur activité. En 1972, trois composés furent produits, plus résistants à la dégradation solaire (avec une durée de vie sur le sol avant sa dégradation passant de quelques heures à quelques jours afin de prolonger son activité insecticide). Ces nouveaux produits prometteurs étaient la perméthrine, la cyperméthrine et la deltaméthrine. Elles révolutionnèrent le domaine des pesticides de par leur efficacité, leur faible toxicité chez l'humain comparativement aux insecticides

organophosphatés, ainsi que leur vitesse d'action insecticide de quelques. Dans les années 1990, le retrait des organophosphorés dû à leur toxicité a conduit à une augmentation de l'utilisation des pyréthrinoïdes. Aujourd'hui, ces derniers représentent près de 25% de tous les insecticides vendus (**Housset Dickmann, 2009**).



Figure 03 : *Chrysanthemum cinerariaefolium*.

(Mtthew.2018).

2.2. Pyréthrinoïdes

Les pyréthrinoïdes, sont des insecticides de synthèse ayant un noyau structural similaire à celui des pyréthrines mais qui, en général, se dégradent moins rapidement dans l'environnement. Le premier pyréthrinoïde à avoir été commercialisé à titre d'insecticide fut l'alléthrine (synthétisée en 1949). Au cours des années 1960-1970, d'autres pyréthrinoïdes ont été développés dont la perméthrine, la cyperméthrine, la dècaméthrine et le fenvalérate. Ces quatre pyréthrinoïdes étaient les premiers à pouvoir être utilisés en agriculture et en santé publique parce qu'ils étaient plus résistants à la photodégradation. Depuis, de nombreuses autres molécules ont été synthétisées et l'utilisation des pyréthrinoïdes n'a fait que s'accroître – ainsi que le potentiel d'exposition humaine (**Emilie, 2014**).

2.2.1. Classification et proprièts physico-chimiques

Les pyréthrinoïdes sont des composés synthétiques organiques ayant un degré élevé de solubilité dans les lipides (lipophile). Ces molécules sont classées comme étant de type I ou de type II, selon le substituant de la moitié alcool ou acide de la molécule similaire à la

pyréthrine. Cette substitution va également influencer l'effet toxique. Le groupe I est défini de manière assez large et comprend l'alléthrine, la perméthrine et la resméthrine (**Matsuo et Mori, 2012; Soderlund et al., 2002**), contenant un groupement qui peut être soit un phénoxybenzyl, soit un alcool halogéné. Les pyréthrinoïdes de type II sont plus étroitement définis en fonction de leur structure chimique et contiennent en particulier un groupement alcool α -cyano 3- phénoxybenzyl. Aussi, certains pyréthrinoïdes de type II possèdent une modification de la portion acide de la molécule afin d'inclure un cycle phényle (**Bloomquist, 2013**).

La bifenthrine, la cyfluthrine, la cyhalothrine, la cyperméthrine, la fenpropathrine, le fenvalerate et la téfruthrine sont classés sous le groupe des pyréthroïdes de type II (**Matsuo et Mori, 2012**).

Les pyréthrinoïdes sont des molécules qui se retrouvent, à température ambiante et sous forme pure, souvent en substances cireuses, mais peuvent être aussi sous diverses formes allant du liquide au solide. Les valeurs de solubilité dans l'eau sont très faibles rendant plusieurs pyréthrinoïdes insolubles dans un milieu aqueux. Les pressions vapeurs, indicateur de leur volatilité, sont également très faibles. La solubilité dans un solvant organique est toutefois excellente.

Les composés commerciaux ne contiennent qu'un certain pourcentage d'ingrédient actif, se situant généralement entre 5 et 35%. Les applications se réalisent par aérosols; une diffusion dans l'air est possible mais restreinte due à leur faible volatilité après sédimentation. Ces substances sont peu mobiles et ont tendance à se lier au sol et aux sédiments organiques. Ils se retrouvent donc dans les milieux aquatiques sous forme complexée aux 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 (**Matsuo et Mori, 2012**).

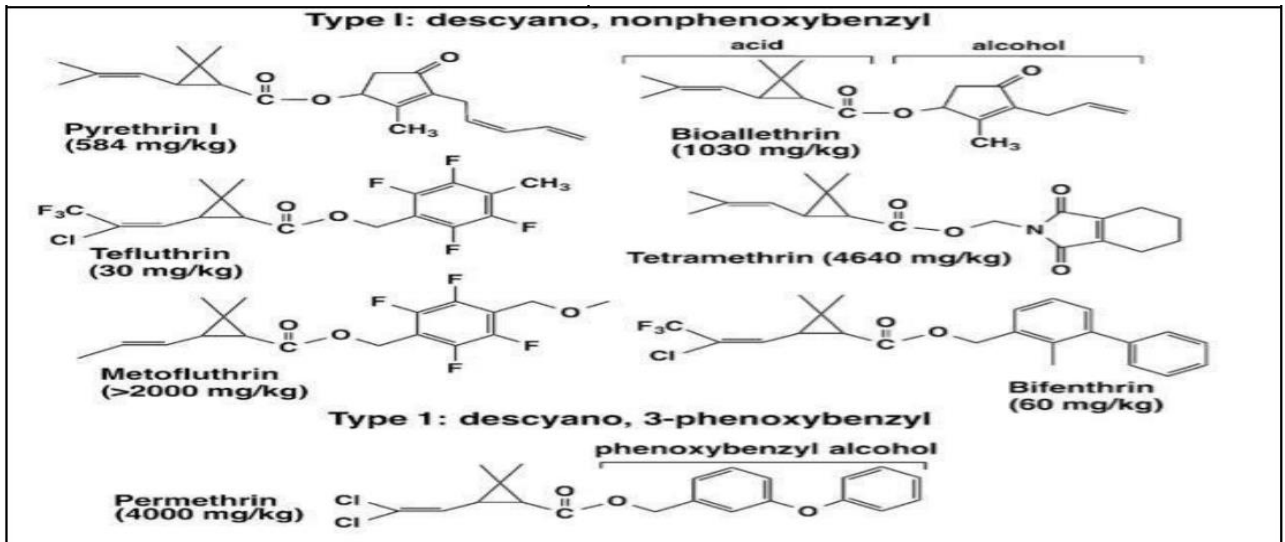


Figure 04 : Structure chimique et exemples de pyrethrinoides de type I
(Bloomquist, 2015)

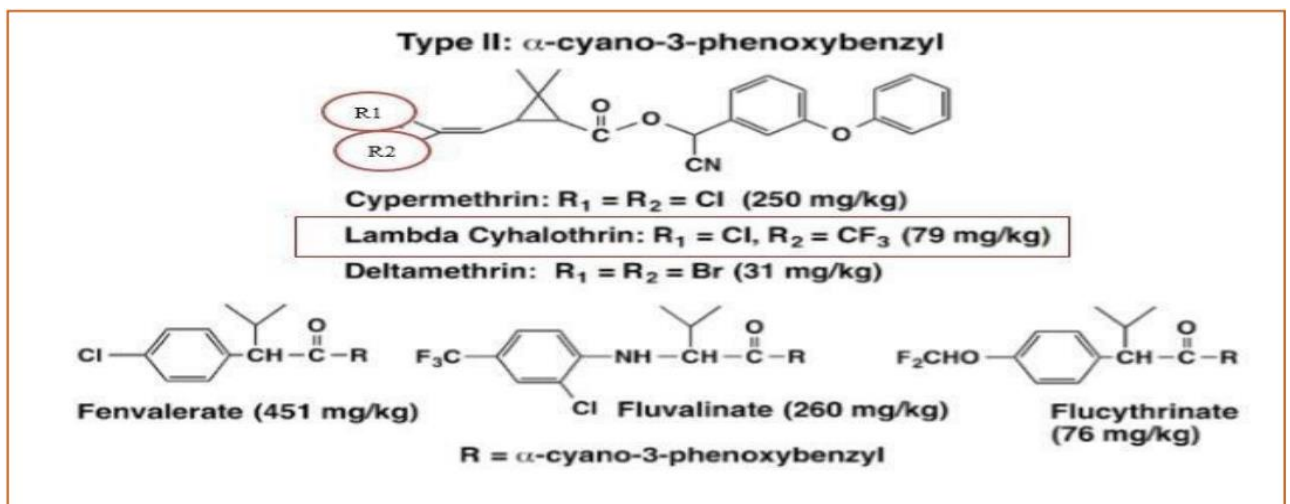


Figure 05: Structure chimique et exemples de pyrethrinoides de type II
(Bloomquist, 2015)

2.2.2. Mécanismes d'action

La plupart des insecticides couramment utilisés peuvent être classés comme des neurotoxines. Les signaux d'intoxications par les pyrethrinoides se développent rapidement et ils existent différents syndromes d'empoisonnements pour les 2 types. Ils affectent la fibre nerveuse en se liant à une protéine qui régule le voltage des canaux de sodium et les empêchent de se fermer normalement, produisant ainsi une stimulation continue du nerf et des tremblements chez les insectes empoisonnés (Aissaoui *et al.*, 2013). Outre les canaux sodiques, les pyrèthrinoides agissent directement ou indirectement sur d'autres cibles au

niveau des neurones: Les pyréthrinoïdes de type II sont capables d'inhiber la fixation du GABA sur ses récepteurs ionotropiques. En conséquence, le flux d'ions chlore est fortement diminué (**Kadala, 2011**). Les recherches scientifiques ont, également, démontré que les pyréthrinoïdes de type II bloquent d'autres canaux ioniques comme ceux à chlore ou à calcium et affectent, donc, plus gravement le système nerveux (**Palmquist et al., 2012**). En effet, il a été démontré que la deltaméthrine, par exemple, induit des changements de conformation dans la structure alpha et bêta des sous-unités des canaux sodiques et retarde la fermeture de ces canaux, ce qui se traduit par un afflux de sodium et une dépolarisation lente et prolongée (**Shivanoor et al. 2016**). Elle est susceptible d'affecter, aussi, les récepteurs GABA, les canaux chlorure et les canaux calciques (**Ren et al., 2016**).

Par ailleurs, il a été prouvé que ces insecticides et/ ou leurs métabolites interagissent avec le système immunitaire, hormonal et reproducteur (**Fortin, 2009**). De même, ces composés, agissent au niveau des synapses cholinergiques en augmentant le fonctionnement de l'acétylcholine estérase, l'enzyme de dégradation de l'acétylcholine. Ce dernier diminue dans l'espace inter-synaptique ce qui entraîne des troubles de la mémoire (**Batsch, 2011**).

De même, des études ont montré que les pyréthrinoïdes sont susceptibles d'induire l'apoptose par l'augmentation de l'expression du p53 et du Bax (proapoptotique), et la réduction de l'expression du Bcl-2 (anti apoptotique) (**Kumar, 2015 ; Wu et al., 2015**). Par ailleurs, cet insecticide est susceptible d'induire un effet apoptotique via l'altération de l'expression du cytochrome-c mitochondriale (**Khalatbary et al., 2015**). Cette enzyme est une petite protéine héminique, impliquée dans l'initiation de l'apoptose. Lorsque le cytochrome-C se lie avec la protéine Apaf-1 en présence d'ATP, la caspase-9 est activée, conduisant à une cascade de maturation des caspases. Une fois la caspase-3 est maturée elle provoque la mort cellulaire (**Yang et al., 2017**).

La voie de stress du réticulum endoplasmique peut, également, être activée par des composés comme la deltaméthrine conduisant à l'initiation de l'apoptose. En effet, le RE joue un rôle dans l'augmentation de la libération du calcium susceptible d'activer la caspase-12, qui elle-même active la caspase 9 et 3, conduisant à l'apoptose (**Hossain et al. 2014**).

En outre, l'induction du stress oxydatif est l'un des principaux mécanismes d'action de nombreux pesticides y compris les pyréthrinoïdes : des espèces réactives de l'oxygène (ROS) sont générées et entraînent une oxydation des macromolécules cellulaires (dénaturation des protéines et des acides nucléiques, peroxydation lipidiques) et une diminution des

activités des enzymes antioxydantes, notamment, la SOD, la CYP P450, la CAT, la GPx et la GR (Shivanoor *et al.*, 2016 ; Mani et Sadiq, 2014).

3. Intérêt des études toxicologiques dans l'évaluation de la qualité de l'environnement

La contamination générale de l'environnement par les produits chimiques générés par les activités humaines est devenue une évidence au cours de ces vingt dernières années. Tous ces polluants sont considérés comme dangereux ; le rôle de l'écotoxicologie est de localiser les milieux et les zones pollués (air, sol, eau, plantes), d'identifier les polluants présents et d'évaluer le risque qu'ils font courir à la santé de l'homme et des autres organismes vivants. Les méthodes de plus en plus raffinées de la chimie analytique permettent de mesurer de très nombreux xénobiotiques et leurs métabolites dans les milieux les plus divers, mais cette mesure ne donne aucune information sur le risque toxique. Pour cela, on utilise les résultats des tests toxicologiques conduits au laboratoire sur un petit nombre d'espèces animales qui établissent la nature des effets toxiques et les relations dose-effet. Le risque est, ensuite, calculé en fonction du degré d'exposition des animaux ou de l'homme. On conçoit que cette évaluation n'est qu'une approximation qui ne tient pas compte des multitudes de variables qui se rencontrent dans les conditions naturelles : espèces animales différentes, populations hétérogènes, présence d'animaux jeunes et âgés, interactions avec d'autres polluants. (Rivière, 1993).

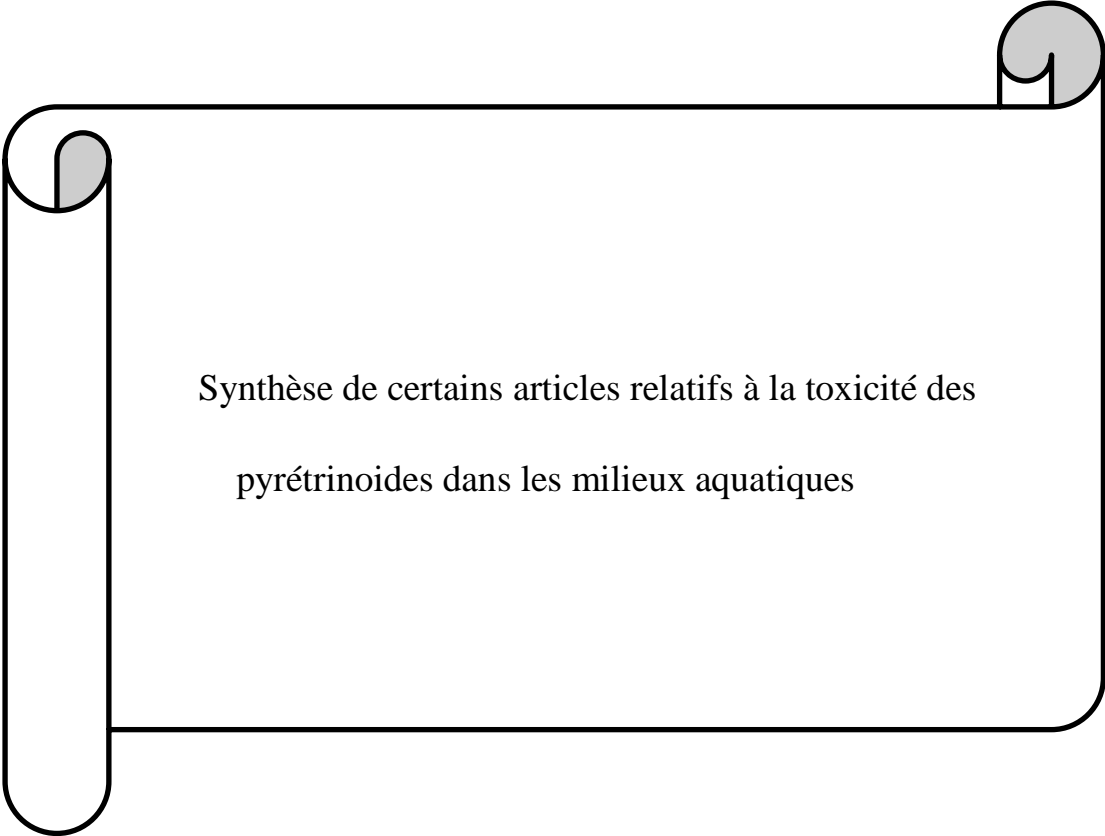
La toxicologie informatique combine des données provenant de méthodes d'essai à haut débit, d'analyses de la structure chimique et d'autres domaines biologiques (par exemple, gènes, protéines, cellules, tissus) dans le but de prédire et de comprendre les causes mécanistes sous-jacentes de la toxicité chimique et de prédire la toxicité de nouveaux produits chimiques. Une caractéristique clé de ces approches est qu'elles reposent sur des connaissances extraites de vastes collections de données et d'ensembles de données dans des formats calculables. (Djermakoye, 2005).

A l'heure actuelle, l'évaluation de la qualité biologique des milieux aquatiques reposent principalement sur l'utilisation de diverses métriques biologiques basées sur les populations et les communautés biologiques notamment les invertébrés et les poissons. Ces mesures ont prouvé leur utilité pour décrire l'état des écosystèmes et mettre en évidence les éventuelles fluctuations, mais se confrontent à plusieurs limites dans l'étude de l'impact des contaminants.

Les bioessais écotoxicologiques constituent un outil de choix dans le domaine de l'évaluation des effets des polluants sur la composante biologique des écosystèmes. Ils traduisent les teneurs analysées par des outils de la chimie conventionnelle en effets mesurables sur des variables biologiques chez les populations des organismes tests. Plusieurs espèces, représentatives des écosystèmes aquatiques ou terrestres, ont fait l'objet de normalisation pour l'évaluation de la toxicité aiguë et/ou chronique.

Les organismes test occupent une place de choix pour l'évaluation de la qualité des écosystèmes, notamment, aquatiques. Généralement, ils sont choisis en raison de leurs rôles clé dans la chaîne trophique, leurs sensibilités, leur facilité d'élevage et leurs cycles de vie qui sont mis à profit pour le test de reproduction de 21 jours. Outre la détermination des CE50 dans les essais de toxicité aiguë (24 ou 48 h), l'étude de la toxicité chronique permet la détermination de la LOEC (Lowest effect concentration) et de la NOEC (No effect concentration) qui sont des valeurs clés dans les études d'évaluation du risque des nouvelles molécules par les instances de réglementation internationales. **(Bessi, et El Alami, 2009).**

Synthèse de certains articles relatifs à la toxicité des pyrétrinoïdes dans les milieux aquatiques



Synthèse de certains articles relatifs à la toxicité des
pyrétrinoïdes dans les milieux aquatiques

Synthèse de certains articles relatifs à la toxicité des pyrétrinoïdes dans les milieux aquatiques

En raison de l'utilisation fréquente et intensive des pyrétrinoïdes, leurs résidus sont, souvent, détectés dans l'écosystème aquatique (Ye Yang, 2014; Xing, 2012). Leur importante toxicité pour les organismes aquatiques et leurs effets écologiques délétères sont devenus un enjeu important (Toumi, 2014). En fait, l'exposition de ces organismes à des niveaux très faible ou à des concentrations sublétales de pesticides présents dans leur environnement peut entraîner divers changements métaboliques au niveau cellulaire. En outre, l'impact des composés organiques sur les organismes, seuls ou en association avec d'autres facteurs, est considéré comme un facteur important de la diminution des espèces et des populations au cours des dernières décennies (Muniswamy, 2012).

C'est dans cet axe que se situe notre investigation dont **l'intérêt est l'étude de certains aspects biochimiques, métaboliques et histologiques de la toxicité des pyrétrinoïdes largement utilisés en Algérie dans les milieux aquatiques.**

Dans un premier temps, **nous nous sommes intéressés à la sensibilité des organismes aquatiques aux composés pyrétrinoïde.** La biodisponibilité de la cyperméthrine dans le milieu aquatique varie de 0,0046 à 2,8 mg /L (Laabs 2002). Ces valeurs sont dans un ordre similaire (ug/L) que celles rapportées pour *C. dubia* exposée à α -Cyperméthrine (environ 0.23 μ g /L) et à la Deltaméthrine (environ 0.06 μ g/L) (Mei-Fang Shen, 2011). En outre, (Muniswamy 2012) a observé que la CL₅₀ pour 24h, 48h, 72h et 96h était respectivement de 5.15, 4.55, 3.95 et 3.34 μ g/L pour les têtards *D. melanostictus*. En somme, Les pyrétrinoïdes sont très toxiques pour les organismes aquatiques : La concentration entraînant la mort de 50% des sujets exposés en laboratoire (CL50) est en général inférieure à 1 μ g/L pour les poissons et à 0,1 μ g/L pour les invertébrés (sauf pour les mollusques qui sont assez peu sensibles). Les crustacés et les insectes sont les plus sensibles, les gammarès l'étant tout particulièrement - leur CL50 en exposition aiguë est de quelques nano grammes par litre pour la plupart des pyrétrinoïdes.

Dans un second temps, **nous nous sommes intéressés aux aspects biochimiques et métaboliques de la toxicité des pyrétrinoïdes chez les organismes aquatiques.** En effet, la mesure des paramètres biochimiques est un outil de diagnostic couramment utilisé dans les études de biosurveillance et en toxicologie aquatique. Des travaux portant sur les pyrétrinoïdes, signalent leur potentiel à causer des dommages aux composants cellulaires : l'exposition à des substances toxiques est impliquée dans une cascade d'événements

Synthèse de certains articles relatifs à la toxicité des pyrétrinoïdes dans les milieux aquatiques

conduisant à une toxicité cellulaire découlant de la production excessive de ROS. Ces ROS ont pour cibles les molécules biologiques (**Abdel -Daim, 2015**).

Dans son étude pourtant sur l'escargot d'eau douce *Chilina parchappii* exposé à des concentrations sub létales de cyperméthrine, (**Fernandez San Juan et al., 2020**) rapportent une augmentation significative des activités antioxydantes, à l'instar de la GST, la GPx et le GSH au niveau de la glande digestive. De même, (**Hongjing Zhao et al., 2020**) dans leur étude portant sur la rate de *Ctenopharyngodon idella* exposé à une concentration de 0,651 µg/L de cyperméthrine signalent la survenue d'un stress oxydatif et le déclenchement d'une apoptose soutenus par une inhibition des enzymes telles que la SOD et la CAT, une accumulation du MDA (indice de peroxydation lipidique) et une augmentation de l'index TUNEL, du Bax/bcl-2, du P53 et des caspases. Ils ont révélé, également, le déclenchement d'une immunotoxicité se traduisant par une inhibition de la réponse immunitaire innée et une réduction de la résistance aux attaques bactériennes, notamment, celle testée (*Aeromonas hydrophila*) : Les essais ont démontré une diminution significative du taux des IgM et de celui de la protéine C réactive (indice inflammatoire). Par ailleurs, la transcription de presque tous les gènes impliqués dans les voies de signalisation des récepteurs de type Toll (TLR) ont été régulé positivement. Toujours concernant la même espèce exposée à une autre molécule pyrétrinoïde : la bifenthrine, les travaux menés par (**Sana Ullah et al., 2022**) ont mis en évidence une augmentation significative de la production des ROS et du taux de MDA dans divers tissus, à savoir, le cerveau, le foie, les muscles et les branchies. Il en est de même pour les activités des enzymes antioxydantes comme les peroxydases, la CAT, la SOD, la GPx, la GST et la GR. L'activité acétylcholinestérase a été significativement inhibée. Les profils biochimique et hématologique ont été aussi perturbé, notamment, les taux de bilirubine, d'albumine, de cholestérol, d'urée, de protéines totales et de sodium. Ces perturbations biochimiques et hématologiques témoignent de dysfonctionnement physiologique dus au stress occasionné. A titre d'exemple, une diminution de la concentration du sodium indique son flux vers les nerfs où il conduit à l'inhibition de l'AchE tandis que l'augmentation du potassium et la diminution du chlorure pourraient être attribué à une instabilité de la perméabilité membranaire. Ces résultats peuvent être, également, expliqué par des lésions possibles au niveau des reins et des branchies étant donné leur implication dans la régulation des échanges d'ions entre le poisson et l'eau ambiante. De plus, les investigations menées sur les bivalves adultes *Corbicula fluminea* exposées à des concentrations croissantes de

Synthèse de certains articles relatifs à la toxicité des pyrétrinoïdes dans les milieux aquatiques

bifenthrine (0, 1, 5 et 25 µg/L pendant 15 jours) ont montré une augmentation significative du taux de ROS et de l'activité GST à la plus forte concentration du xénobiotique quant à l'activité CAT et le taux de MDA, l'augmentation était significative aux plus faibles concentrations. Cependant, l'activité acétylcholinestérase a été significativement inhibée. L'analyse du transcriptome a révélé une altération dans l'expression des gènes impliqués dans la détoxification, la réponse antioxydante et le métabolisme (**Huan Zhang et al., 2020**). Dans la même optique, les travaux menés par (**Kamal et Khalid, 2012**) sur *Clarias gariepinus* exposé à 0,75 µg/L de deltaméthrine ont démontré une intensification de la peroxydation lipidique dans le foie, le rein et les branchies parallèlement à une inhibition de l'activité catalase dans les mêmes tissus. Quant aux activités ALAT et ASAT, leur augmentation était significative. En outre, les mêmes travaux ont mis en évidence une augmentation du taux d'urée et de créatinine et une diminution significative du taux d'albumine et de protéines totales. Par ailleurs, les expériences de (**Alvim et Reis Martinez, (2019)**) menées sur *Prochilodus lineatus* exposé à une concentration de 0.15 µg/L de lambda-cyhalothrin pendant 48h, 96h, 144h et 196h ont mis en évidence la génotoxicité du composé au niveau du foie et du sang en se basant sur les tests du micronoyau et d'anomalies nucléaires. Le nombre de ces derniers a été significativement élevé. La même expérience a démontré la survenue d'un stress oxydatif corrélé par une augmentation significative de peroxydation lipidique du taux de protéines carbonylées.

Il convient de souligner que les pyrétrinoïdes sont des composés lipophiles capables de pénétrer dans le milieu interne de la cellule, de perturber l'orientation des phospholipides et de provoquer des changements dans la fluidité membranaire ce qui affecte son intégrité et peut causer la mort de la cellule. (**Cheriat (2015)**) explique l'inhibition de la croissance cellulaire par l'interférence des xénobiotiques avec les canaux calciques, responsables de la prolifération cellulaire. De plus, Il est établi que les structures et fonctions des composants cellulaires peuvent être altérées par les ROS produits soit via le métabolisme cellulaire soit par des xénobiotiques, il en résulte une désorganisation du métabolisme basal pouvant conduire en cas d'exposition importante et prolongée à une toxicité cellulaire et une désintégration membranaire. Pour pallier à ces dommages, la cellule met en place toute une série de mécanismes contribuant au maintien de son intégrité ou à son adaptation et acclimatation (**Amamra et al., 2015**). En effet, les systèmes de défense anti-oxydants sont présents dans toutes les cellules aérobies et neutralisent les réactions chimiques intermédiaires produites de

Synthèse de certains articles relatifs à la toxicité des pyrétrinoïdes dans les milieux aquatiques

façon endogène et / ou dues au métabolisme des xénobiotiques. L'activité du système antioxydant peut subir une induction et/ou une inhibition sous l'effet d'une contrainte chimique. C'est pourquoi les organismes sont munis d'arsenal antioxydant à la fois enzymatique et non enzymatique leur permettant de contrecarrer et lutter contre les dommages oxydatifs, qui peuvent être liés soit à une production accrue de radicaux libres, soit à une altération de la défense antioxydante ou bien les deux. Le rôle majeur, donc, du système antioxydant est la protection de la cellule et de son intégrité ainsi que le maintien de l'homéostasie (**Amin et al., 2012**).

La CAT constitue avec la SOD la première ligne chargée de la défense contre les attaques radicalaires. Elles catalysent la dismutation du peroxyde d'hydrogène en eau, elles peuvent, par conséquent, réduire l'effet toxique des ROS. Le GSH est quant à lui, est le thiol le plus abondant et principal piègeur non enzymatique de radicaux dans les organismes vivants et plus particulièrement chez les cellules animales. De même, les GPx servent d'appoint aux CAT pour l'élimination de l'H₂O₂. Elles interviennent aussi dans la neutralisation des hydroperoxydes issus de la peroxydation des acides gras polyinsaturés en couplant la réduction de l'hydroperoxyde avec l'oxydation d'un substrat réducteur comme le glutathion et le cytochrome c (cytochrome c peroxydases). Par ailleurs, la GST intervient au niveau de la phase II du processus de détoxification cellulaire en catalysant la conjugaison entre le glutathion réduit, et les composés électrophiles. Cette conjugaison du GSH avec certains substrats permet la formation de composés plus hydrosolubles, et donc, moins toxiques. En outre, les radicaux libres sont susceptibles d'interagir au niveau des doubles liaisons C=C avec les chaînes d'acides gras polyinsaturés qui constituent le double feuillet phospholipidiques des membranes. Ils entraînent alors la peroxydation des acides gras polyinsaturés provoquant une désorientation membranaire (perturbation des propriétés physicochimiques des membranes, des communications intercellulaires et du fonctionnement des enzymes membranaires) pouvant aboutir à la lyse cellulaire. Les hydroperoxydes lipidiques formés sont dégradés principalement en malondialdéhyde (MDA), un aldéhyde très réactif vis-à-vis des macromolécules telles que les protéines, l'ARN ou l'ADN. Il peut former des adduits à l'ADN pouvant induire un effet mutagène pour l'organisme, ou se complexer aux acides aminés ou encore au glutathion. Ces composés réagissent de manière covalente avec les protéines et les inactives. C'est pourquoi, ces atteintes membranaires altèrent les systèmes de transfert d'ions comme Ca⁺⁺ ainsi que le fonctionnement de nombreux transporteurs, récepteurs et affectent les voies de transduction des signaux (**Gismondi, 2012**).

Synthèse de certains articles relatifs à la toxicité des pyrétrinoides dans les milieux aquatiques

En raison des travaux suscités, **nous nous sommes intéressés en dernier lieu aux aspects histologiques de la toxicité des pyrétrinoides dans les milieux aquatiques.** Dans leur étude, (**San Juan et al., (2020)**) ont mis en évidence un effet dose réponse concernant les changements dans la structure des cellules de l'hépatopancréas traduits par la réduction de l'épaisseur de l'épithélium, l'augmentation du nombre des cellules excrétrices et de celui des vacuoles chez des escargots aquatiques suite à un traitement à la cyperméthrine. **Huan Zhang, (2020)** ont établi la présence de changements histopathologiques caractérisés par une dégénérescence des tubules digestifs et une augmentation du nombre de vacuoles dans ces derniers, également, une infiltration hémolytique du tissu conjonctif a été observée suite à un traitement par la biféthrine. De même, et concernant la même molécule, des chercheurs ont conclu que la biféthrine a engendré une embryotoxicité chez *Danio rerio* qui s'est traduite par une réponse inflammatoire et des dégradations physiologiques résultant en une perte de l'embryogenèse et en un développement vasculaire des embryons ce qui a accentué leur taux de mortalité (**Sunwoo et al., 2020**). En outre, Dans une étude qui a porté sur le cerveau d'*Oncorhynchus mykiss* exposé à 15 et 30 ng/L pendant deux semaines, les chercheurs ont confirmé que même à de très faibles concentrations, ces composés sont neurotoxiques. Leurs résultats ont mis en évidence une dérégulation de la fonction neuroendocrinienne, une altération de l'intégrité structurelle de la matrice extracellulaire dans le cerveau suite à une détérioration des voies de signalisation cellulaire et une induction de l'apoptose, notamment, chez les juvéniles (**Magnuson et al., 2021**). En somme, plusieurs investigations effectuées sur différentes espèces aquatiques (*L. rohita*, *Heteropneustes fossilis*, *C. carpio*, *Channa punctatus*, *O. mossambicus*, *Nile tilapia (O. niloticus)*, et *Cirrhinus mrigala*) exposées à des pyrétrinoides ont consolidé le fait que ces derniers sont susceptibles d'engendrer des atteintes histologiques aux organes vitaux des espèces aquatiques comme le rein, le foie, les branchies, les testicules et les ovaires. Ces fluctuations englobent une perte de la granularité et une vacuolisation du cytoplasme, une atrophie des cellules, une altération nucléaire, une dégénérescence glomérulaire, une rupture du revêtement épithélial et une dégénérescence des cellules folliculaires (**Farag et al., 2021 ; Khafaga et al., 2021 ; Deka et al., 2021 ; Mohamed et al., 2019 ; David et al., 2014**).

Il est à noter que les dommages structurels sont des outils écologiques pertinents qui peuvent évaluer et compléter les effets des pesticides sur les organismes aquatiques. En effet, ils constituent des signes apparents rendant compte de la sensibilité des espèces. Par ailleurs,

Synthèse de certains articles relatifs à la toxicité des pyrétrinoïdes dans les milieux aquatiques

les changements inhabituels dans la membrane cellulaire (bourgeonnement), et la modification de la morphologie et structure sont un système d'alerte précoce dans les études écotoxicologique (**Masood 2008**).

Le cytosquelette est adapté à la morphologie et au mode de vie de l'animal. Il assure une certaine rigidité à la cellule et sert à la fixation des organites. Les interactions cytosquelette-membrane contribuent à l'édification et à la stabilisation de la morphologie cellulaire. Néanmoins, ces interactions peuvent être altérées sous l'effet des agents physiques ou chimiques, générant des dommages structuraux au niveau de la membrane et du cytosquelette. En effet, le cytosquelette commande les déformations de la membrane cellulaire puisque son atteinte se traduit par la survenue de malformations et de trouble laissant apparaître des vésicules ou bourgeonnements au niveau membranaire aboutissant à la lyse cellulaire. Par ailleurs, lors de l'apoptose, la formation de vésicules et de bourgeonnements est un phénomène commun : leur apparition est liée à une rupture de la membrane plasmique au niveau du cytosquelette (**Venkateswara Rao et al., 2006**).

Les résultats obtenus dans les différentes études laissent supposer qu'en altérant les voies métaboliques et de signalisation, le stress généré, a perturbé les fonctions physiologiques ordinaires.

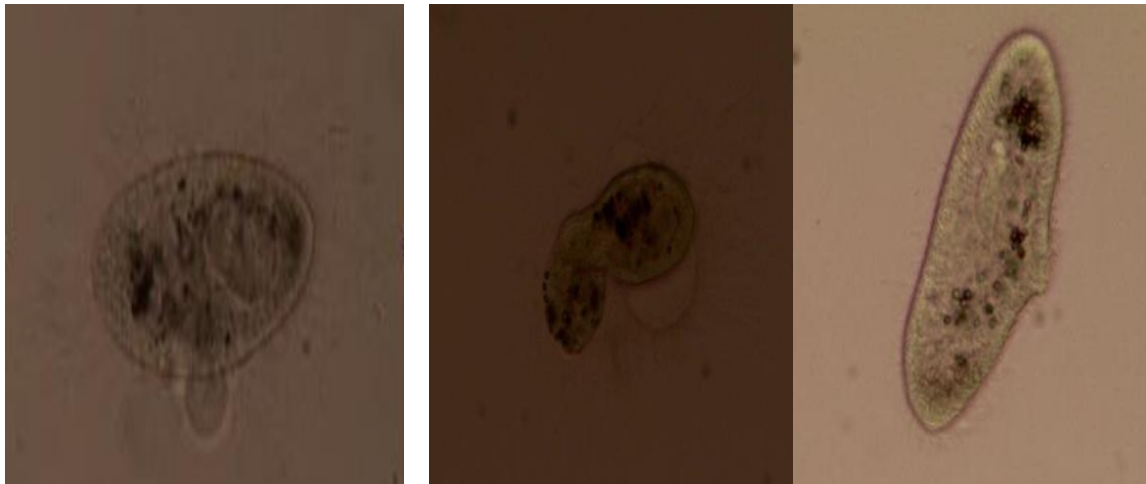


Figure 06: *Paramecium tetraurelia* exposée à des concentrations croissantes de cyperméthrine et de deltaméthrine (x40) (Amamra, 2015)

Synthèse de certains articles relatifs à la toxicité des pyréthrinoides dans les milieux aquatiques

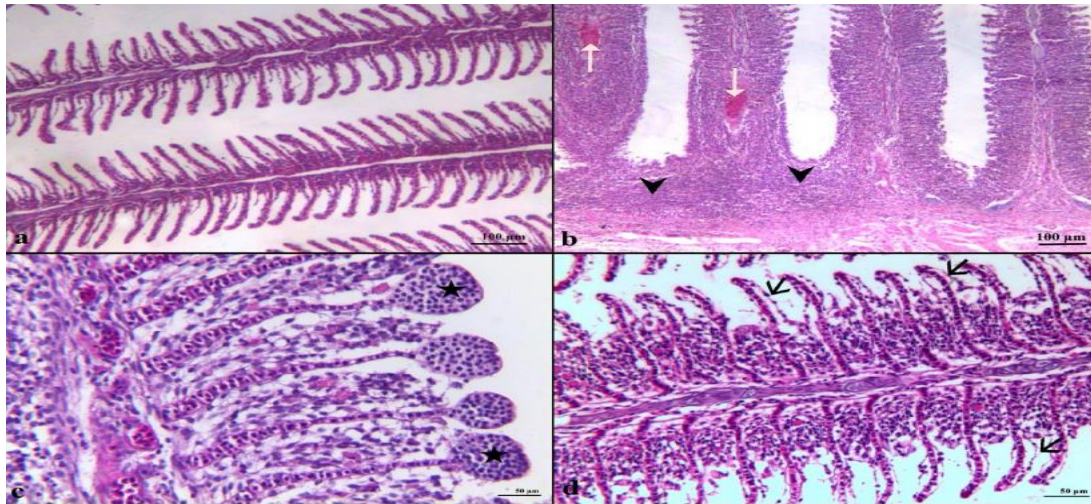


Figure 07: rein de *Cyprinus carpio* exposé à la cyperméthrine (a: témoin; b,c,d: traité)

(Yecel et Ozkul, 2016)

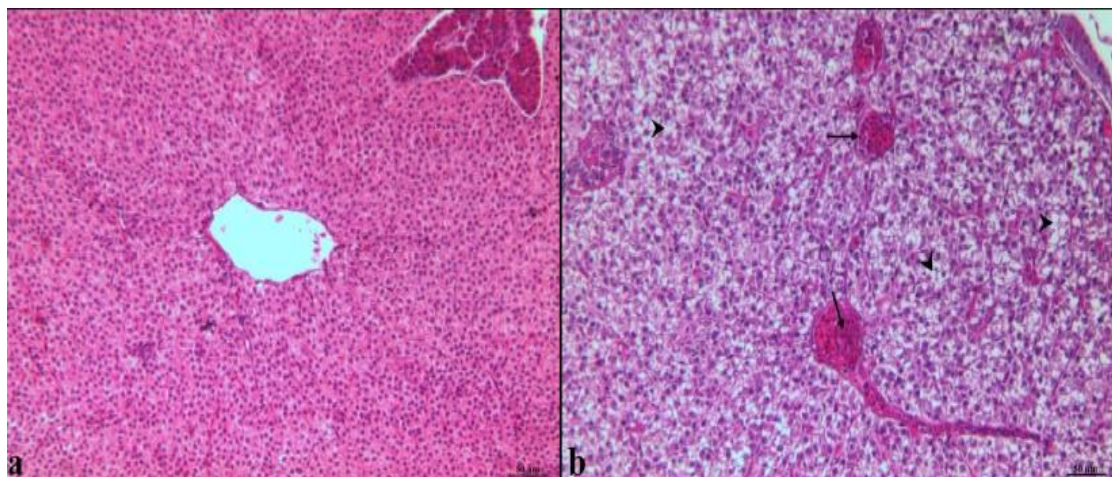
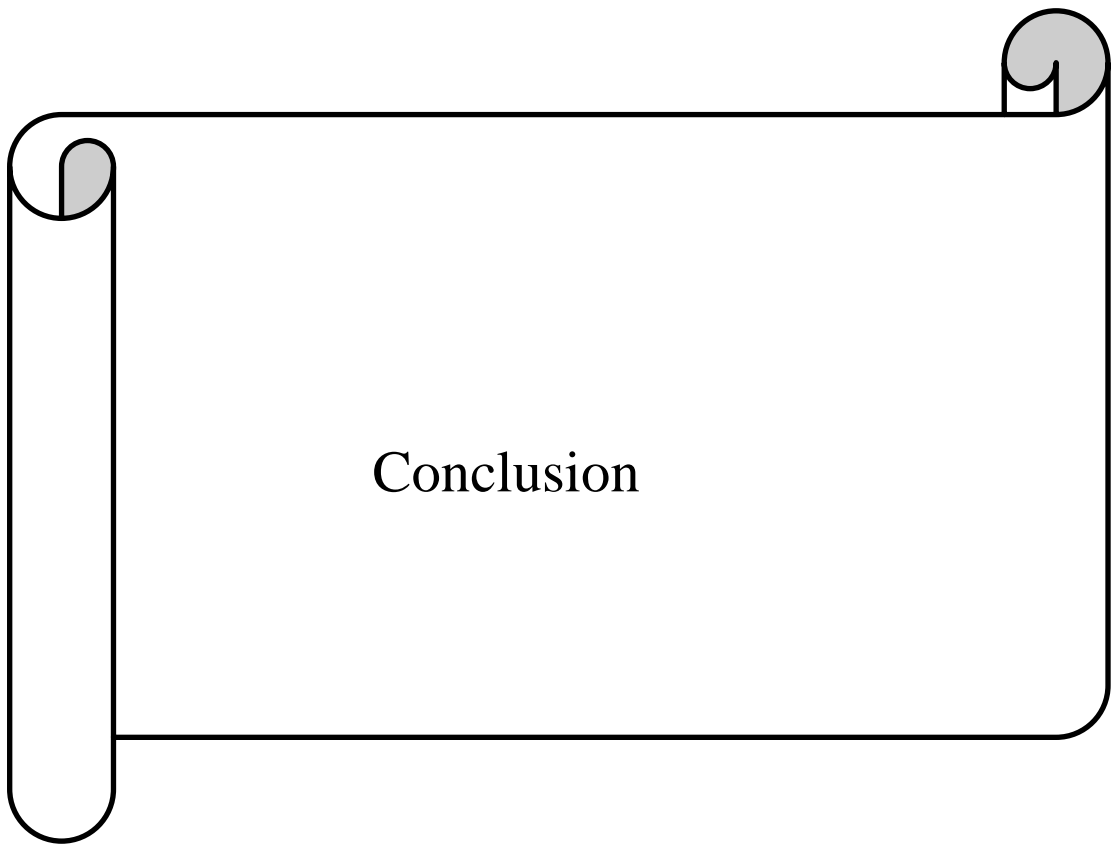


Figure 08: Foie de *Cyprinus carpio* exposé à la cyperméthrine (a: témoin; b: traité)

(Yecel et Ozkul, 2016)

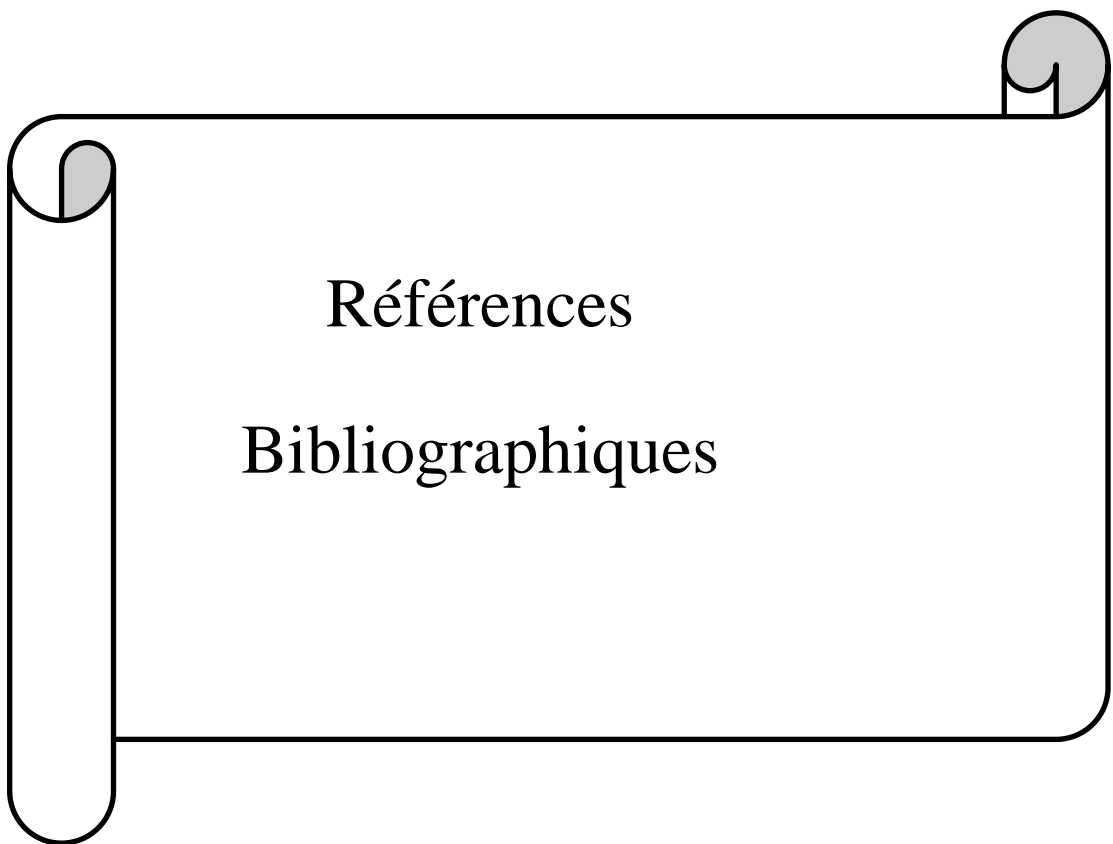


Conclusion

En conclusion, ce travail montre que les pyréthriinoïdes même à de très faibles concentrations et malgré un temps d'exposition court (comme démontré dans certaines études) sont toxiques pour les organismes aquatiques non cibles à travers la stimulation et/ou de l'inhibition de différents phénomènes cellulaires. Ainsi, cette toxicité se reflète par des modifications allant du métabolisme moléculaire et biochimique aux changements physiologique et histologique.

Nos travaux sont encore préliminaires et doivent être complétés par :

- Une étude bibliographique plus complète des expérimentations pour mieux comprendre le mécanisme d'action de ces substances.
- Conduire des expériences pour estimer les effets nocifs des pyréthriinoïdes sur d'autres organismes, en particulier les humains.



Références Bibliographiques

A

- ✓ **Abdel-Rahman Mohamed, A., Abdel Rahman, A. N., Salem, G. A., Deib, M. M. E., Nassan, M. A., Rhouma, N. R., & Khater, S. I. (2021).** The Antioxidant Role of a Taurine-Enriched Diet in Combating the Immunotoxic and Inflammatory Effects of Pyrethroids and/or Carbamates in *Oreochromis niloticus*. *Animals*, 11(5), 1318.
- ✓ **Alvim, T. T., & dos Reis Martinez, C. B. (2019).** Genotoxic and oxidative damage in the freshwater teleost *Prochilodus lineatus* exposed to the insecticides lambda-cyhalothrin and imidacloprid alone and in combination. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 842, 85-93.
- ✓ **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 rôle of alpha-tocopherol. *BMC veterinary research*, 8(1), 1-8.
- ✓ **Amamra R, (2015).** Etude de la toxicité de composés pyréthrinoides utilisés en Algérie sur un modèle alternatif : *Paramecium tetraurelia*. Thèse de doctorat, Université Badji Mokhtar, Annaba
- ✓ **Amamra Rima, Mohamed Réda Djebbar, Ouissem Moumeni, Zoubi Azzouz, Ibtissem Zeriri, Amira Atailia, Sana Benosmane, Houria Berrebbah. 2015.** Lipid peroxidation, oxidative stress and respiratory metabolism alteration in the freshwater ciliate *Paramecium tetraurelia* exposed to cypermethrin, a pyrethroid insecticide. *J. Bio. & Env. Sci.*. Vol. 6, No. 4, p. 115-123.
- ✓ **Amin, K.S. Hashem, 2012.** Deltamethrin-induced oxidative stress and biochemical changes in tissues and blood of catfish (*Clarias gariepinus*): antioxidant defense and role of alpha-tocopherol, *BMC Vet. Res.* 8. article 45

B

- ✓ **Bloomquist, J R., 2015.** *Insecticides: Chemistries and Characteristics* 2nd Edition. Department of Entomology and Nematology, University of Florida.
- ✓ **Bessi, H., & El Alami, M. (2009).** Les bio-essais dans l'évaluation d'impact des polluants sur les écosystèmes dulçaquicoles. *Les technologies de laboratoire*, 4(15).

C

- ✓ **Chevalier J. (2014).** Utilisation du comportement natatoire de *Daphnia magna* comme indicateur sensible et précoce de toxicité pour l'évaluation de la qualité de l'eau. Thèse de doctorat, Université de Bordeaux, France, 153 p
- ✓ **Cherait A, (2015).** Evaluation à l'échelle cellulaire et subcellulaire de la toxicité d'un composé de la famille des dihydropyridines sur un modèle expérimental bioindicateur de stress. Thèse de doctorat, Université Badji Mokhtar, Annaba, Algérie, 152 p.

E

- ✓ **Eni, G., Ibor, O. R., Andem, A. B., Oku, E. E., Chukwuka, A. V., Adeogun, A. O., & Arukwe, A. (2019).** Biochemical and endocrine-disrupting effects in *Clarias gariepinus* exposed to the synthetic pyrethroids, cypermethrin and deltamethrin. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology*, 225, 108584.
- ✓ **Eric Gismondi, 2012.** Étude des systèmes de défenses antitoxiques chez l'amphipode *Gammarus roeseli*: effets du parasitisme et d'une exposition au cadmium. Université de Lorraine. P310.

F

- ✓ **Forsgren, K. L., Riar, N., & Schlenk, D. (2013).** The effects of the pyrethroid insecticide, bifenthrin, on steroid hormone levels and gonadal development of steelhead (*Oncorhynchus mykiss*) under hypersaline conditions. *General and comparative endocrinology*, 186, 101-107.

H

- ✓ **Housset, P., & Dickmann, R. (2009).** A promise fulfilled—pyrethroid development and the benefits for agriculture and human health. In *Pyrethroid Scientific Forum 2009* (p. 135)
- ✓ **Hossain M. M., Suzuki T., Jason R., Richardson R. J. and Kobayashi H. 2014.** Acute Effects of Pyrethroids on Serotonin Release in the Striatum of Awake Rats: An In Vivo Microdialysis Study. *Biochem Mol Toxicol*, 27(2): 150–156

K

- ✓ **Kaviraj, A., & Gupta, A. (2014).** Biomarkers of type II synthetic pyrethroid pesticides in freshwater fish. *BioMed research international*, 2014.

L

- ✓ **Laabs, V., Amelung, W., Pinto, A. A., Wantzen, M., da Silva, C. J., & Zech, W. (2002).** Pesticides in surface water, sediment, and rainfall of the northeastern Pantanal basin, Brazil. *Journal of Environmental Quality*, 31(5), 1636-1648.

M

- ✓ **Magnuson, J. T., Huff Hartz, K. E., Fulton, C. A., Lydy, M. J., & Schlenk, D. (2021).** Transcriptomic and histopathological effects of Bifenthrin to the brain of juvenile rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Toxics*, 9(3), 48.
- ✓ **Mani, V. M., Asha, S., & Sadiq, A. M. M. (2014).** Pyrethroid deltamethrin-induced developmental neurodegenerative cerebral injury and ameliorating effect of dietary glycoside naringin in male wistar rats. *Biomedicine & Aging Pathology*, 4(1), 1-8.
- ✓ **Muniswamy D, Shambanagouda Marigooudar R.PatilVineetkumar, Ramzsh H. 2012.** Behavioral, morphological deformities and biomarkers of oxidative damage as indicators of sublethal cypermethrin intoxication on tadpoles of *D. melanostictus* Schneider.(1799).*Pesticide Biochemistry and Physiology*.(103)127-134.<http://dx.doi.org/10.1016/j.pestbp.2012.04.009>.
- ✓ **Mohamed M, Abdel-Daim, Nevien K H,Abdelkhalek ahmed M Hassan.2015.**Antagonistic activity of dietary allicin against deltamethrin-induced oxidative damage in freshwater Nile tilapia, *Oreochromis niloticus*. *Ecotoxicology and Environmental Safty* 111, 146-152. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ecoenv.2014.10.019>
- ✓ **Mohd. Masood Hussain. 2008,** Low cost microbioassay test for assessing cytopathological and physiological responses of ciliate model *Paramecium caudatum* to carbofuran pesticide, *esticide Biochemistry and Physiology* 90 (2008) 66–70. doi:10.1016/j.pestbp.2007.07.006

P

- ✓ **Park, S., Lee, J. Y., Park, H., Song, G., & Lim, W. (2020).** Bifenthrin induces developmental immunotoxicity and vascular malformation during zebrafish embryogenesis. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology*, 228, 108671.

R

- ✓ **Rivière, J. L. (1993).** Les animaux sentinelles. Le Courrier de l'environnement de l'INRA, 20(20), 59-68.
- ✓ **Ren, Q., Zhang, T., Li, S., Ren, Z., Yang, M., Pan, H., Chon, T.S. (2016).** Integrative Characterization of toxic Response of Zebra Fish (*Danio rerio*) to Deltamethrin Based on AChE activity and behavior strength. *Biology Medecinal research international*.
- ✓ **Richou-Bac, L., & Venant, A. (1985).** Une nouvelle famille d'insecticides: les pyréthrinoïdes de synthèse. *Bulletin de l'Académie Vétérinaire de France*, 138(2), 199-212.

S

- ✓ **San Juan, M. F., Cortelezzi, A., Albornoz, C. B., Landro, S. M., Arrighetti, F., Najle, R., & Lavarias, S. M. L. (2020).** Toxicity of pyrethroid cypermethrin on the freshwater snail *Chilina parhappii*: Lethal and sublethal effects. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 196, 110565.
- ✓ **Shivanoor, S.M., David, M. (2016).** Reversal of deltamethrin-induced oxidative damage in rat neural tissues by tumeric-diet: Fourier transform-infrared and biochemical investigation. *The journal of Basic and Zoology*, 77, 56-68.
- ✓ **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

T

- ✓ **Toumi, H., M. Boumaiza, F. Immel, B. Sohm, V. Felten and J. F. Féraud, 2014.** *Aquatic Toxicology*. 184, 40-47. <http://dx.doi.org/10.1016/j.aquatox.2013.12.022>.

U

- ✓ **Ullah, S., Li, Z., Arifeen, M. Z. U., Khan, S. U., & Fahad, S. (2019).** Multiple biomarkers based appraisal of deltamethrin induced toxicity in silver carp (*Hypophthalmichthys molitrix*). *Chemosphere*, 214, 519-533.
- ✓ **Ullah, S., Ahmad, S., Altaf, Y., Dawar, F. U., Anjum, S. I., Baig, M. M. F. A., ... & Wanghe, K. (2022).** Bifenthrin induced toxicity in *Ctenopharyngodon idella* at an

acute concentration: A multi-biomarkers based study. Journal of King Saud University-Science, 34(2), 101752.

V

- ✓ **Vieira, C. E. D., & dos Reis Martinez, C. B. (2018).** The pyrethroid λ -cyhalothrin induces biochemical, genotoxic, and physiological alterations in the teleost *Prochilodus lineatus*. Chemosphere, 210, 958-967.
- ✓ **Venkateswara J, Srikanth K, Arepalli S K, Gunda V G.** 2006. Toxic effects of acephate on *Paramecium caudatum* with special emphasis on morphology, behavior and generation time. Pesticide Biochemistry and physiology.(86): 131-137.doi:10.1016/j.pestbp.2006.02005.

W

- ✓ **Willemin M.E. (2014).** Modélisation de la toxicocinétique des isomères cis et trans de la perméthrine et de ses métabolites chez le rat et de leur métabolisme sur hépatocytes humains. Thèse de Doctorat, Université de technologie Compiègne, France, 240p.
- ✓ **Wang, Z., Zhao, S., Zhu, S., Sun, Y., & Fang, M. (2011).** Photocatalytic synthesis of M/Cu₂O (M= Ag, Au) heterogeneous nanocrystals and their photocatalytic properties. CrystEngComm, 13(7), 2262-2267.

X

- ✓ **Xing, Z, L. Choro, A. Cook, G. Benoy, H. Rees, B. Ernst, F. Meng, S. Li, T. Zha, C. Murphy, S. Batchelor and L.M. Hewitt,** 2012. Environ. Contam. Toxicol., 2012, 63, 471-483.

Y

- ✓ **Yang, C., Lim, W., & Song, G. (2020).** Mediation of oxidative stress toxicity induced by pyrethroid pesticides in fish. Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology, 234, 108758.
- ✓ **Yang Y, Ma H, Zhou J, Lin J, lui W.** 2014. Joint toxicity of permethrin and cypermethrin at sublethal concentrations of the embryo-larval Zebrafish. Chemosphere 96, 146-1

Z

- ✓ **Zhao, H., Wang, Y., Guo, M., Mu, M., Yu, H., & Xing, M. (2020).** Grass carps co-exposed to environmentally relevant concentrations of cypermethrin and sulfamethoxazole bear immunodeficiency and are vulnerable to subsequent *Aeromonas hydrophila* infection. *Environmental Pollution*, 266, 115156.
- ✓ **Zhang, H., Hong, X., Yan, S., Zha, J., & Qin, J. (2020).** Environmentally relevant concentrations of bifenthrin induce changes in behaviour, biomarkers, histological characteristics, and the transcriptome in *Corbicula fluminea*. *Science of the Total Environment*, 728, 138821.

Les sites web:

« **Introduction to Pesticide Drift** » [archive], sur Reducing Pesticide Drift, Environmental Protection Agency (consulté le 15 mai 2015).