

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de L'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة محمد الصديق بن يحيى - جيجل

Université Mohammed-Seddik Benyahia-Jijel

Faculté des Sciences de la  
Nature et de la Vie

Département de Biologie  
Moléculaire et Cellulaire



كلية علوم الطبيعة و الحياة

قسم: البيولوجيا الجزيئية و الخلوية

## Mémoire de fin d'étude

En vue de l'obtention du diplôme : Master Académique en Biologie

Option: Biochimie

### Thème

**Enquête bibliographique sur la toxicité  
thyroïdienne des pyréthrinoïdes, exemple de la  
deltaméthrine et la bifenthrine**

**Membre de jury :**

**Présidente : Dr. Boulassale**

**Examinatrice : Dr. Kribeche**

**Encadrant : Dr. Beghoul Afafe**

**Présenté par :**

**Bouabdellah Safia**

**Sahraoui Nada**

Année universitaire 2021-2022

N°d'ordre :.....

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

## *Remerciement*

*Avant tout on remercie dieu tout puissant de nous avoir donné le privilège, la chance d'étudier et de nous avoir donné force, courage, et patience pour accomplir ce travail.*

*Nous remercions naturellement notre encadreur,  
Dr. Beghoul Afafe pour leur orientation éclairée, et leur aide dans l'élaboration de notre mémoire*

*Nous remercions les membres du jury  
Dr. Boulassale, Dr. Kribeche  
Pour avoir examiné notre travail et de l'enrichir par leurs propositions.*

*Nous remercions vont également à tous nos enseignants  
Qui ont contribué à ma formation.*

# Dédicaces

Je m'incline devant **ALLAH** tout puissant qui m'a ouverte la porte du savoir et m'a aidé à la franchir.

J'aimerais que ce modeste travail soit le reflet et l'aboutissement de tous ces années d'études, à l'image de mon dévouement à mes études et à ma soif de connaissance qui reste toujours aussi inassouvie qu'au début. Je dédie ce travail à :

**A mes chers parents** « Abd-El Rahman et Fatiha », qui se sont sacrifiés sans compter pour leurs enfants puissent réussir dans leur vie, ne négligeant ni les conseils ni les encouragements...

Et qui peuvent trouver ici le fruit de leurs sacrifices et de privation pour m'aider à avancer dans la vie.

Pour votre amour sans limites et votre soutien inconditionnels pendant toutes ces années, et pour m'avoir toujours encouragée...que dieu vous procure la santé, le bonheur et la longue vie. ♥ **Je vous aime très fort**♥.

A l'âme de **mes grands-parents** « Rachid MOHAMMED », « Khadija et Tawas » en espèrent qu'ils auront très fiers de moi, que dieu vous accueille dans son vaste paradis.

**A mes chers frères et sœurs : Haroun, Chouaib, Nadjiba, Samira, Mohammed et Rania.**

Vous êtes ma force et motivation, Je vous remercie pour le soutien moral et l'encouragement que vous m'avez accordé, Je vous souhaite tout le bonheur que vous méritez.

A mes meilleurs **amis** qui j'ai partagé des moments de joie et de peine, je vous aime.

A tous les enseignants qui ont contribué à ma formation. Tous ce que porte dans mon cœur.

♥ **Safia** ♥

# Dédicaces

*En tout premier lieu, je remercie **Allah**, le tout puissant pour toute la force, 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 mes cher parents **Nassira** et **Ammar** pour leurs amours, leurs affections et pour le soutien dont ils ont toujours fait preuve tout au long de mes études.*

**♥ Merci Mama ; Merci Papa ♥**

*Aux meilleurs sœurs du monde **Asma, Maïssa, Amaniet Rania** qui m'ont tout donnée sans rien en retour, Elles m'ont encouragées, conseillées et soutenu dans mes moments les plus difficiles durant tout mon cycle universitaire.*

*Aux mes meilleurs amis **Fatima, Amal, et Ahlam**. A tous les moments qu'on a passés ensemble, à tous nos souvenirs. Merci pour les moments formidables qu'on a partagé.*

*Sans oublier mes meilleurstantes **Nadia, Hadjira et Nawal** et **ma cousine Hayat merci** énormément pour tout vous conseils, vous encouragements et vôtres Amour qui m'a entourées toujours.*

**♥ Nada ♥**

## Sommaire

Introduction générale.....	1
----------------------------	---

### ***Chapitre I: Les pyréthriinoïde***

I.1. Généralité :.....	4
I.2. Classification et caractéristiques chimiques : .....	5
I.3. Les pyréthriinoïdes étudiés : la deltaméthrine et la bifenthrine .....	5
I.3.1. Généralité : .....	5
I.3.1. Propriétés générales de la deltaméthrine et la bifenthrine :.....	6
I.3.3. Toxicocinétique de la deltaméthrine et de la bifenthrine : .....	7
I.3.3.1. Absorption.....	7
I.3.3.2. Distribution.....	7
I.3.3.3. Métabolisme .....	7
I.3.3.4. Elimination .....	9
I.3.4. Mode d'action .....	9
I.3.5. Toxicité de la deltaméthrine et de la bifenthrine.....	10

### ***Chapitre II: Thyroïde et perturbateurs endocriniens***

II.1. Rappel sur le system endocrinien .....	13
II.1.1. Généralité.....	13
II.1.2. Histologie de la thyroïde .....	14
II.2. Les hormones thyroïdiennes .....	15
II.2.1. Généralité.....	15
II.2.2. Biosynthèse des hormones thyroïdiennes : .....	16
II.2.3. Le mode d'action des hormones thyroïdiennes : .....	17
II.2.4. Régulation de la fonction thyroïdienne :.....	19
II.2.5. Les rôles des hormones thyroïdiennes : .....	19
II.3. Les désordres thyroïdiens : .....	20
II.3.1. L'hypothyroïdie : .....	21
II.3.2. L'hyperthyroïdie : .....	21
II.4. Les perturbateurs endocriniens : .....	21
II.4.1. Généralité.....	21
II.4.2. La nature des perturbateurs endocriniens : .....	22

---

II.4.3. Mécanisme d'action des perturbateurs endocriniens :.....	23
II.5 Effet de perturbateurs endocriniens sur la fonction thyroïdienne :.....	23

### ***Chapitre III: Effets toxiques de la DLM et la BF sur la Fonction thyroïdienne***

III.1. Généralité :.....	26
III.2. Effets de la DLM sur la glande thyroïdienne :.....	26
III.2.1. Effets sur le poids de la thyroïde :.....	26
III.2.2. Effet sur les tissus thyroïdiens :.....	26
III.2.3. Effets sur les hormones l'axe hypophyso-thyroïdien :.....	28
III.2.4. Effet sur le matériel génétique :.....	32
III.3. Effets de la BF sur la glande thyroïdienne :.....	34
III.3.1. Effets de BF sur le poid et les tissu thyroïdiennes :.....	34
III.3.2. Effets sur les hormones thyroïdiennes :.....	35
III.3.3. Effets sur les récepteurs des hormones thyroïdiennes :.....	37
III.3.4. Effets sur le matériel génétique de la thyroïde :.....	38
Conclusion générale .....	43
Référence bibliographie .....	46

## Liste des figures

Figure 1: Fleurs de pyrèthre.....	4
Figure 2: structure chimique des 6 composants des pyrèthres.....	4
Figure 3: types des pyrèthrinoïdes selon leur structure générale.....	5
Figure 4: Effet de la DLM sur son métabolisme, ses métabolites, ses enzymes métabolisantes et toxicité.....	8
Figure 5: Mécanisme médié par le stress oxydatif proposé pour la DLM.....	10
Figure 6: Mesures de la thyroxine sérique (T3).....	11
Figure 7: Mesures de la thyroxine sérique (T4).....	12
Figure 8 : Illustration de l'anxiété induit par la bifenthrine et médié par le stress oxydatif ..	13
Figure 9 :Schéma des glandes endocrines du corps humain.....	13
Figure 10 : Follicules thyroïdiens et cellules parafolliculaire.....	14
Figure 11 : Follicules thyroïdiens évidents chez l'adulte.....	14
Figure12 : Représentation schématique de la biosynthèse et de la libération d'HT.....	17
Figure 13 : Effets non génomiques de T3 et T4.....	18
Figure 14 : Axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien.....	19
Figure 15 : Mécanisme d'action des perturbateurs endocriniens.....	23
Figure 16 : Images représentatives de la glande thyroïde colorées avec l'hématoxyline.....	27
Figure 17 : Photomicrographie des sections de la glande thyroïde des rat témoins et traités avec la DLM et DLM+lycopène.....	30
Figure 18 : Effet de l'administration orale de la DLM (25,6 mg/kg) sur la TSH sérique, la T4 et la T3 sérique des rats albinos mâles adultes.....	30
Figure 19 : photographies montrant l'effet du traitement au lycopène contre les dommages à l'ADN induits par la DLM dans la thyroïde du rat.....	33
Figure 20. Photomicrographie de la glande thyroïde du groupe témoin : avec la coloration normale des cellules épithéliales folliculaires (x400).....	35
Figure 21 : Photomicrographie de la glande thyroïde des cellules épithéliales folliculaires..	35
Figure 22 : Lesiveaux de la T3 et la T4 chez les têtards <i>X. laevis</i> .....	36
Figure 23 : Mode de liaison de la BF à TR $\alpha$ , et de la $\lambda$ -CH à TR $\alpha$ .....	37
Figure 24 : Expression génique d'ARNm de Pax8.....	39
Figure 25 : Diagramme de chargement de l'analyse en composantes principales de l'expression des gènes impliqués dans l'axe HPT dans les larves de poisson zèbre après avoir été exposées au BF et au $\lambda$ -CH.....	39
Figure 26 : Niveaux de T4 (A) et T3 (B) et rapport T3/T4 (C) chez les larves de poisson zèbre après avoir été exposées à différentes concentrations de BF et $\lambda$ -CH jusqu'à 72 h après la fécondation.....	40
Figure 27 : Schéma récapitulatif des principales perturbations thyroïdiennes induits par la DLM et la BF.....	41

---

**Liste des tableaux**

Tableau 1: les principales caractéristiques physico-chimiques et toxicologiques de la DLM et de la BF.....	6
Tableau 2: Dose cumulative en pourcentage de dérivés des PYRs radioactive dans l'urine et les matières fécales après application cutanée de PYRs aux rats pendant 5 jours.....	9
Tableau 3 : Hormones essentielles sécrétés par la glande thyroïdienne .....	15
Tableau 4 : Différentes classes de perturbateurs endocriniens et leurs principales sources ...	22
Tableau 5 : les effets antithyroïdiens .....	24
Tableau 6 : Poids absolu et relatif de la thyroïde des groupes des rats témoins et expérimentaux après 28 jours de traitement.....	26
Tableau 7 : Valeurs des hormones thyroïdiennes dans le sérum des rats Wister femelles témoins et traités avec l'OEO (Olea europaea L. (olive) oil), la DLM pendant 28 jours. ....	30
Tableau 8 : Dosage de comètes de la glande thyroïde pour le groupe témoin, groupe DLM, DLM + lycopène. ....	34

## Liste des abréviations

- °C : degré Celsius.
- µg : microgramme.
- ADN : acide désoxyribonucléique.
- ARN : L'acide ribonucléique.
- BF : Bifenthrine.
- CaEs: cold-active enzymes.
- CYP450: cytochrome P450s.
- DIT : diiodotyrosines.
- DLT : Deltaméthrine.
- DT50 : temps de dégradation pour 50 % de la substance.
- EE: ethinyl estradiol.
- Flu: flutamide.
- G6PD : glucose-6-phosphate dehydrogenase.
- GST : la glutathion-S-transférase.
- H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> : le peroxyde d'hydrogène.
- HPT : l'axe hypothalamo-hypophysio-thyroïdien.
- HT : les hormones thyroïdiennes.
- Kow : logarithme du coefficient de partage octanol-eau.
- MIT : iodotyrosines.
- Mr : masse moléculaire relative.
- MTOR: Mammalian target of rapamycin.
- NIS : le symporteur sodium/iodure.
- NO: l'oxydenitrique.
- Nrf2: nuclear related factor2.
- OMS : organisation mondiale de la santé.
- Pax 8 : Paired-box gene 8.
- PE : perturbateurs endocriniens.
- PH : potentiel hydrogène.
- POP : polluants organiques persistants.
- PYRs : Les pyréthriinoïdes.
- RIPK3 : the receptor interacting protein kinases-3.
- RNS : espèces réactives de l'azote (reactive nitrogen species).

**RNS** : espèces réactives de l'oxygène et espèces réactives de l'azote.

**ROS**: reactive oxygen species.

**rT3**: triiodothyronine reverse.

**T3** : la triiodothyronine.

**T4** : thyroxine.

**TBG** : globuline liant la thyroxine.

**TG** : la thyroglobuline.

**TPO** : la thyroperoxydase.

**TRH** : L'hormone thyroïdienne.

**TSH** : thyroïdostimuline.

**λ-CH** : lambda cyhalothrine .

---

---

# *Introduction générale*

---

---

## Introduction générale

Le monde moderne assiste à l'augmentation de la population mondiale qui exerce une pression exigeante sur la diminution des terres cultivables, cela a conduit à l'utilisation de divers produits chimiques, y compris les pesticides, pour augmenter la quantité et la qualité de la production végétale afin de répondre au besoin croissant de matière alimentaire, pour prévenir les pertes aux plantes cultivées, aux aliments et aux magasins d'alimentation (Dar et *al.*,2019 ; Jouan et *al.*,2022)

Malheureusement, ces substances chimiques sont dangereuses et constituent une source permanente de toxicité pour la santé. En effet, ces polluants sont responsables de graves dommages environnementaux en raison de leur persistance et de leur bioaccumulation dans la chaîne alimentaire. L'exposition aux pesticides peut se produire directement pendant le processus de production ou l'utilisation professionnelle. Plusieurs études ont montré une forte implication de ces xénobiotiques dans l'apparition de multiples maladies mais n'ont pas fourni une compréhension plus claire de la relation entre ces polluants et l'étiologie de certaines pathologies telles que les maladies métaboliques et neurodégénératives, dysfonctionnement endocrinien et de la reproduction, les troubles du développement neurologique et le cancer (Beghoul et *al.*,2017).

Les pyréthrinoides tels que la deltaméthrine et la bifenthrine sont des insecticides organiques synthétiques largement utilisés dans les zones rurales et urbaines depuis les années 1980 ; en raison de leur efficacité élevée et de leur faible toxicité par rapport aux autres pesticides pour la lutte antiparasitaire agricole et non agricole. Les pyréthrinoides jouent également un rôle vital dans les produits de soins personnels tels que les shampooings et les parfums anti-moustiques. En raison de leur nature lipophile, les pyréthrinoides sont difficiles à éliminer une fois qu'ils pénètrent dans l'organisme. Une exposition à long terme et à faible dose aux pyréthrinoides peut provoquer des maladies chroniques et avoir des effets toxiques sur le système nerveux, le système immunitaire, le système cardiovasculaire et le système génétique de l'organisme, provoquant la tératogénèse, la cancérogénèse et la mutagénèse. Compte tenu de la ressemblance structurelle du pyréthrinoides avec la triiodothyronine et la thyroxine, ils sont suspectés d'agir comme des perturbateurs des hormones thyroïdiennes (Tang et *al.*, 2018 ; Giroux et *al.*, 2019 ; Jouan et *al.*, 2022).

Dans ce mémoire, dans le but de bien cerner les aspects mécanistiques des effets cytotoxiques thyroïdiennes de ces pesticides, nous allons étudier les altérations biochimiques et

oxydatifs induites par ces deux pyréthriinoïde, et ce à travers l'analyse des données bibliographiques récentes publiées dans ce contexte : documents, travaux et articles de recherche scientifique effectuées par de nombreux chercheurs à travers le monde. Pour cela, nous avons structuré ce mémoire en trois chapitres :

- Dans le premier chapitre nous avons abordé des généralités sur les pyréthriinoïdes en particulier la deltaméthrine et la bifenthrine : propriétés générale, toxicocinétique, mode d'action et toxicité.
- Le deuxième chapitre présente une description de la thyroïde et ces hormones comme partie de système endocrinien, d'autre part nous avons élucidés les perturbateurs endocriniens, ses mécanismes d'actions et ces différents effets.
- Au cours du dernier chapitre, nous avons évoqué une synthèse critique des données concernant le potentiel cytotoxique de la deltaméthrine et la bifenthrine et ces effets sur la glande thyroïdienne. Nous achevons ce manuscrit, par une conclusion générale et des perspectives.

---

*Chapitre I :*

*Les pyréthriinoïdes*

---

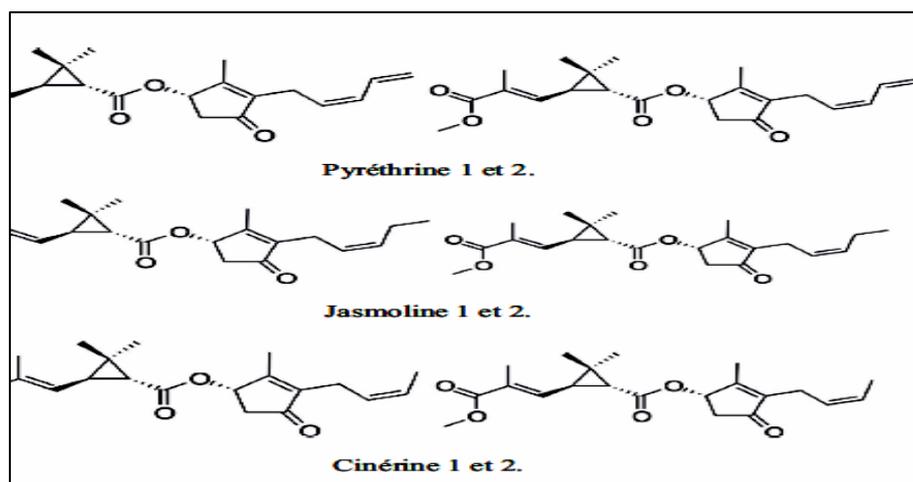
## I.1. Généralité :

Les pyréthrinoïdes (PYRs) sont une classe de pesticides organiques synthétiques dérivés des pyréthrines, isolés des fleurs de la plante *Tanacetum cinerariaefolium* (figure 01) (Matsuo, 2019).



**Figure 1 :** Fleurs de pyrèthre (*Chrysanthemum cinerariaefolium*) (Matsuo, 2019).

Les pyréthrines naturelles sont un groupe de six produits chimiques similaires qui sont très efficaces pour immobiliser et tuer les insectes volants. Ces composés sont divisés en deux groupes : le premier groupe est appelé pyréthrine de type I qui comprend « la jasmoline I, la pyréthrine I et la cinérine I » ; le second groupe est appelé pyréthrine de type II qui comprend la jasmoline II, la pyréthrine II et la cinérine II (figure 2) (Li et al., 2019).



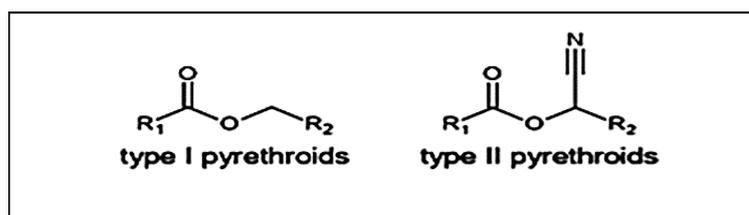
**Figure2 :** structure chimique des 6 composants des pyrèthres (Tremblin & Marouf, 2021).

Ces composés sont instables à la lumière c'est pourquoi les chimistes ont modifié leurs structures pour produire des insecticides plus puissants et plus stables : les pyréthrinoïdes (Chrustek et al., 2021). Les PYRs synthétiques sont apparus pour la première fois en 1949 (Hénault-Ethier, 2016), et sont très utilisés dans le monde entier depuis les années 1980 pour leur

faible toxicité pour les mammifères, leur renversement rapide et leur efficacité à tuer une variété de parasites, en particulier les moustiques (Tang et al., 2018 ; Matsuo, 2019).

## I.2. Classification et caractéristiques chimiques :

Les PYRs sont classés selon les groupes ajoutés lors de la synthèse organique en deux types (Chrustek et al., 2021) : Les composés du type I ne possèdent pas de groupement cyano en position alpha (Kumar et al., 2014 ; Pitzer et al., 2021) et Les composés du type II contiennent un groupe alpha cyano (Kumar et al., 2015 ; Pitzer et al., 2021) (figure 03).



**Figure 3:** types des pyréthrinoïdes selon leur structure générale (Chrustek et al., 2021).

Les PYRs présentent des propriétés physico-chimiques similaires entre eux. Leur masse moléculaire relative est nettement supérieure à 300 g.mol<sup>-1</sup>. Ils sont très hydrophobes, avec un logarithme du coefficient de partage octanol-eau (Kow) compris entre 4 et 7, et présentent une très faible solubilité dans l'eau de quelques µg. L<sup>-1</sup>. Les PYRs sont photosensibles et s'hydrolysent facilement. Leur temps de dégradation pour 50 % de la substance (DT50) est très faible, inférieur à 60 jours. Certains d'entre eux ont été considérés comme des polluants organiques persistants (POP) (Pitzer et al., 2021).

## I.3. Les pyréthrinoïdes étudiés : la deltaméthrine et la bifenthrine

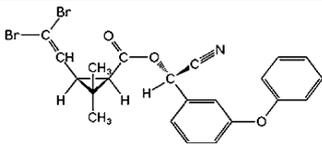
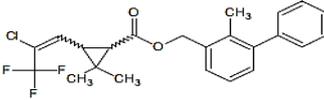
### I.3.1. Généralité :

La deltaméthrine (DLM) et la bifenthrine (BF) sont des PYRs synthétiques de groupe I et II successivement, classés par l'organisation mondiale de santé (OMS) comme modérément toxique (classe II) (Abd Al-Zahra, 2017 ; Yang et al., 2018). Ils ciblent le système nerveux des insectes, principalement agissant sur les canaux sodiques des membranes des cellules nerveuses (Xu et al., 2021). Ces PYRs sont largement utilisés dans le monde entier pour les applications agricoles, culturelles et de santé publique pour le contrôle des ravageurs résidentiels tels que les termites dans les zones urbaines en raison de son hydrostabilité et photostabilité améliorées et une plus grande activité insecticide par rapport aux PYRs précédemment utilisés (Syed et al., 2018 ; Yang et al., 2018 ; Pitzer et al., 2021 ; Xu et al., 2021).

**I.3.1. Propriétés générales de la deltaméthrine et la bifenthrine :**

Les principales propriétés physico-chimiques et toxicologiques de la DLM et de la BF sont résumées dans le tableau 1 :

**Tableau 1:** les principales caractéristiques physico-chimiques et toxicologiques de la DLM et de la BF. (Kaneko, 2010 ; Mokhtari & Mouhouche, 2016 ; Yang et al., 2018 ; Meena, 2022).

Propriétés	Deltaméthrine	Bifenthrine
<b>Nomenclature</b>	R-3-(2,2-dibromovinyl)-2,2-diméthyl-cyclopropane carboxylate de (S)- $\alpha$ -cyano-3-phénoxybenzyle	2-Methylbiphenyl-3-ylmethyl (Z)-(1RS)-cis-3-(2-chloro-3,3,3-trifluoroprop-1-enyl)-2,2-diméthylcyclopropanecarboxylate
<b>Structure chimique</b>		
<b>Formule chimique</b>	C <sub>22</sub> H <sub>19</sub> Br <sub>2</sub> NO <sub>3</sub>	C <sub>23</sub> H <sub>22</sub> O <sub>2</sub> ClF <sub>3</sub>
<b>Poids moléculaire</b>	505,2 (g/mol)	422,9 (g/mol)
<b>État physique</b>	Cristaux de couleur blancou beige	Liquide, visqueuxou un solide, cristallin où cireux
<b>Point de fusion</b>	101-102 °C	68-70 °C
<b>Point d'ébullition</b>	Se décompose à partir de 270 °C (avant le point d'ébullition)	Décomposition à 285 °C avant ébullition
<b>Solubilité dans l'eau</b>	Presque insoluble dans l'eau < 0,002 à 25 °C	< 1 µg·L <sup>-1</sup> (pH 4,05) < 1 µg·L <sup>-1</sup> (pH 7,04) 3,76 µg·L <sup>-1</sup> (pH 9,22)
<b>Solubilité dans les solvants organiques</b>	Soluble	La bifenthrine est soluble dans le chlorure de méthylène, l'acétone, le chloroforme, l'éther. Il est légèrement soluble dans l'heptane et le méthanol
<b>DL50</b>	186 mg/kg	186 mg/kg

### **I.3.3. Toxicocinétique de la deltaméthrine et de la bifenthrine :**

#### **I.13.3.1. Absorption**

L'absorption humaine et animale de la BF peut se produire par les voies pulmonaires et cutanées (Dar et al., 2016). La BF est de nature hydrophobe et le fait que sa préparation commerciale avec les solvants lipophiles peut assurer son passage de la peau facilement et développer une toxicité systémique (Michael et al., 2015). La DLM peut être absorbée par les voies respiratoires, orale et à travers la peau. La principale voie d'empoisonnement chez l'homme c'est la voie respiratoire et la peau. L'exposition transitoire de la peau du rat à des solutions de la DLM entraîne une pénétration tissulaire active. Contrairement chez l'homme, après une courte exposition unique, la DLM est détectable dans l'urine dans les 12 heures et ses métabolites sont toujours détectables dans les 48 heures (Hołyńska-Iwan et al., 2018).

#### **1.3.3.2. Distribution**

Généralement, la DLM est rapidement absorbée par les membranes lipidiques après administration orale, les taux métaboliques et les modèles de distribution sont plutôt différents dans les différents tissus. La DLM largement et rapidement réparti dans les graisses, le cerveau et les muscles squelettiques. Cela a été rapporté par le taux élevé de la DLM dans le système nerveux central que dans le plasma après administration orale (Pan et al., 2014).

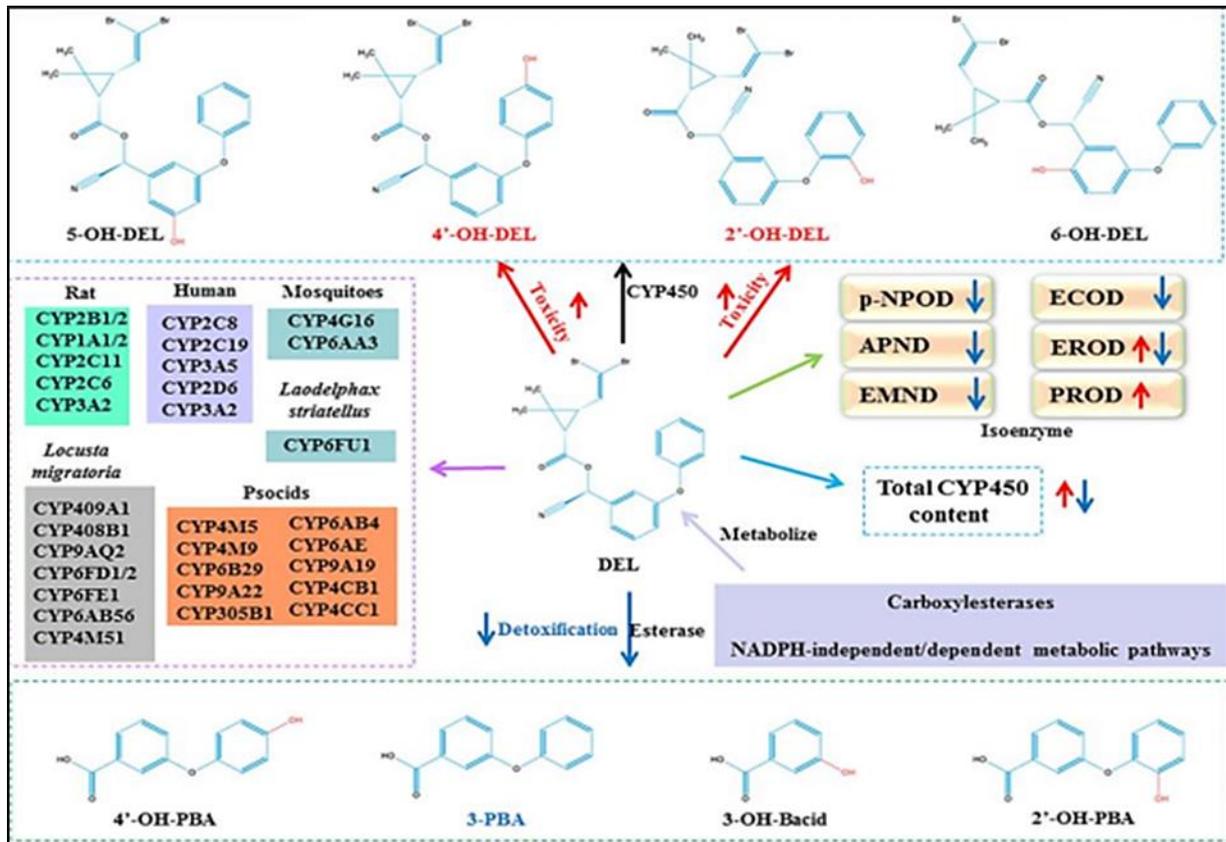
La BF absorbée par le rat après administration orale est détectée dans le sang, le foie, le cerveau et le tissu adipeux, et est éliminée rapidement du sang et du foie, elle a été persistée jusqu'à environ 14 jours dans le cerveau et a été retenue dans le tissu adipeux jusqu'à 21 jours. La biodisponibilité de la BF est de 25 à 38 % (Michael et al., 2015). La thyroïde présente des fibres nerveuses qui entourent les adipocytes remplis de tissu adipeux ce qui fait de la glande thyroïdienne un organe cible de la BF et DLM (Aubin, 2014 ; Madan, 2020).

#### **I.3.3.3. Métabolisme**

Le foie est l'organe métabolique majeur pour la détoxification des pesticides, ce qui peut expliquer l'élimination rapide de la DLM dans le foie chez les mammifères par hydrolyse, oxydation et conjugaison d'ester avec des résidus acides (glucuronide). La demi-vie plasmatique est 10 à 11,5 heures alors que 10 à 13,5 heures dans les urines (Pan et al., 2014 ; Chrustek et al., 2018).

Les rats métabolisent et éliminent la DLM plus rapidement que les humains. Les co-dépendantes enzymes (CaEs) et les cytochromes P450 (CYP450) et la glutathion-S-transférase (GST)

contribuent tous au métabolisme de la DLM. La principale voie du métabolisme de la DLM est le clivage de l'ester et l'oxydation en position 4. Les CaEs largement distribués, hydrolysent la DLM pour produire des métabolites alcooliques et acides. L'hydrolyse crée des groupes ester d'acide carboxylique, amide et thiol-ester qui sont conjugués et excrétés dans l'urine. Les CYP450 catalysent l'hydroxylation aromatique de la DLM qui est ensuite conjuguée pour l'excrétion. La capacité métabolique des CaEs pour la DLM est inférieure à celle des CYP450 dans le foie et le plasma (Figure 04) (Lu et al., 2019).



**Figure 4:** Effet de la DLM sur son métabolisme, ses métabolites, ses enzymes métabolisantes et toxicité (Lu et al., 2019).

La BF et autres PYRs peuvent être facilement dégradés par hydrolyse par estérase suivie d'une oxydation par le CYP450s, ils montrent une toxicité relativement faible chez les mammifères. Des résultats cohérents d'une étude *in vitro* montrent qu'une réaction oxydative est la principale voie métabolique de la BF dans les deux microsomes de foie de rat et d'homme (Yang et al., 2018). Les principaux métabolites de la BF dans le biote ont été identifiés comme étant la 4'-hydroxy bifenthrine via réaction d'hydrolyse et d'autres métabolites tels que le

biphényle acide, alcool biphényle et [3,2-(chloro-3,3,3-trifluoro- carboxylate de 1-propényl) - 2,2-diméthyl cyclopropane via photolyse et clivage des esters (Yang et al., 2018).

#### 1.3.3.4. Elimination

Le PYRs sont excrétés dans l'urine et les matières fécales (Michael et al., 2015). Après une application cutanée chez des rats, l'excrétion totale de la BF passe de 3 % à 24 heures à 10 % à 120 heures, elle est plus élevée dans les fèces que dans l'urine aux deux moments. Parmi les trois PYRs examinés, la DLM avait l'excrétion la plus faible. 0,5 % pendant 24 heures et 3 % pendant 120 heures (tableau 2). Le pourcentage d'excrétion dans l'urine et les matières fécales était similaire aux deux moments (Hughes et Edwards, 2016).

**Tableau 2:** Dose cumulative en pourcentage de dérivés des PYRs radioactive dans l'urine et les matières fécales après application cutanée de PYRs aux rats pendant 5 jours (Hughes & Edwards, 2016).

<b>Pyréthrinoïde</b>	<b>Temps (h)</b>	<b>Urine (%)</b>	<b>Fèces (%)</b>
<b>Bifenthrine</b>	24	0,6 ± 0,1	2,0 ± 0,7
	120	2,6 ± 2,1	7,5 ± 2,7
<b>Deltaméthrine</b>	24	0,2 ± 0,03	0,3 ± 0,2
	120	1,4 ± 0,3	1,8 ± 1,0
<b>Perméthrine</b>	24	3,5 ± 0,9	3,7 ± 1,6
	120	14,6 ± 2,8	11,3 ± 2,9

#### I.3.4. Mode d'action

Les PYRs sont considérés comme étant principalement médiés par leur interaction avec des canaux sodiques, entraînant une dépolarisation membranaire et hyperexcitabilité des cellules neuronales (Gargouri et al., 2018). En tant qu'agent neurotoxique, la BF induit une ouverture persistante du canal sodique voltage-dépendant via la liaison aux canaux sodiques en prolongeant la dépolarisation neuronale (Ji et al., 2021), elle provoque aussi le dysfonctionnement des neurones chez les termites, les mouches et les cafards (Yang et al., 2018).

Le mode d'action de la DLM est essentiellement central, ou du moins provient des centres nerveux supérieurs du cerveau (Rahman et al., 2014). L'activité neurotoxique de la DLM s'associe avec une ouverture prolongée des canaux sodiques voltage-dépendants, affectant la fonction des canaux chlorure et des canaux calcium. L'ouverture prolongée des canaux sodiques

entraîne une dépolarisation membranaire, des décharges répétitives et un dysfonctionnement synaptique, entraînant des symptômes d'empoisonnement qui se manifestent par un hyperveil (Hołyńska-Iwan et al., 2018).

### I.3.5. Toxicité de la deltaméthrine et de la bifenthrine

La DLM a été décrite comme une substance extrêmement toxique à très faible concentration, elle est capable de supprimer le développement et la multiplication des insectes (Pitzer et al., 2021), de provoquer une toxicité importante pour les vertébrés et les invertébrés, probablement en raison du stress oxydatif, de la production d'espèces réactives de l'oxygène et d'espèces réactives de l'azote (RNS). La production de ROS, RNS et NO, ainsi que les modifications du statut antioxydant, induisent des dommages oxydatifs des lipides, de l'ADN et des protéines et des dommages oxydatifs cellulaires ultérieurs, l'apoptose, l'autophagie et l'oxydation de l'ADN. La toxicité et l'apoptose peuvent se produire via les voies RIPK3, Caspase3, mTOR, p66shc, Nrf2, G6PD et le métabolisme des glucides (Figure 05) (Lu et al., 2019).

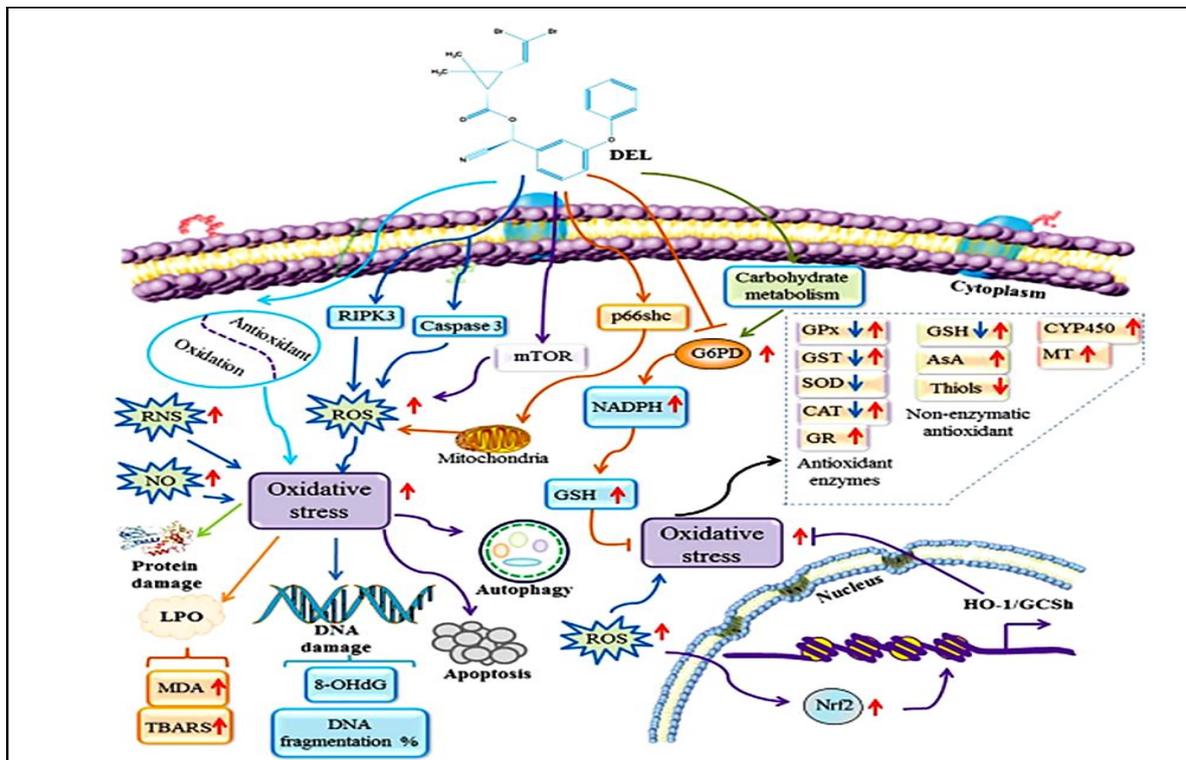
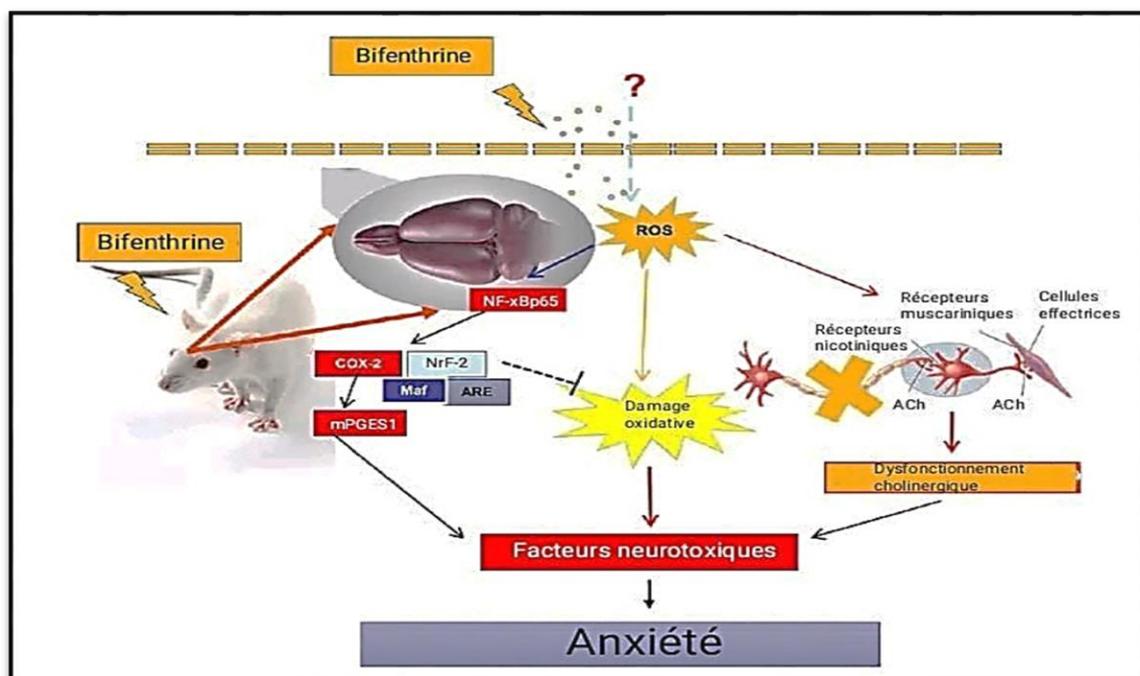


Figure 5: Mécanisme médéré par le stress oxydatif proposé pour la DLM (Lu et al., 2019).

Les effets toxiques de la BF sont élevés à cause de sa grande capacité d'accumulation dans les tissus de ces organes non cible (Ullah et al., 2022). Des études antérieures ont évalué les différents paramètres toxicologiques et bio marqueurs pour déterminer la toxicité induite par la

BF, y compris l'induction du stress oxydatif, les malformations du développement, la neurotoxicité, la toxicité neurocomportementale, l'immunotoxicité, chez les souris gestantes et les cellules mammaires humaines. Elle présente également des effets endocriniens perturbantes, selon Baldi et al.,2021 ; l'exposition des rats pendant 21 jours à une dose significative de la BF (0,5 mg/j) induit une diminution de T3, T4 et une augmentation de TSH (Gargouri et al.,2018).

Chez l'homme, les niveaux d'hormones liés à l'exposition aux PYRs n'ont pas été concluants à ce jour, partiellement à cause de faibles expositions, ou à des expositions mixtes aux pesticides. Dans l'étude de Gargouri et al.,2018, ils ont fourni des preuves que la BF induit des réponses inflammatoires médiées par le stress, qui favorisent les altérations de l'anxiété et le dysfonctionnement cholinergique (Figure 08).



**Figure 8:** Illustration de l'anxiété induit par la bifenthrine et médié par le stress oxydatif (Gargouri et al.,2018)

---

---

*Chapitre II :*

*Thyroïde et perturbateurs endocriniens*

---

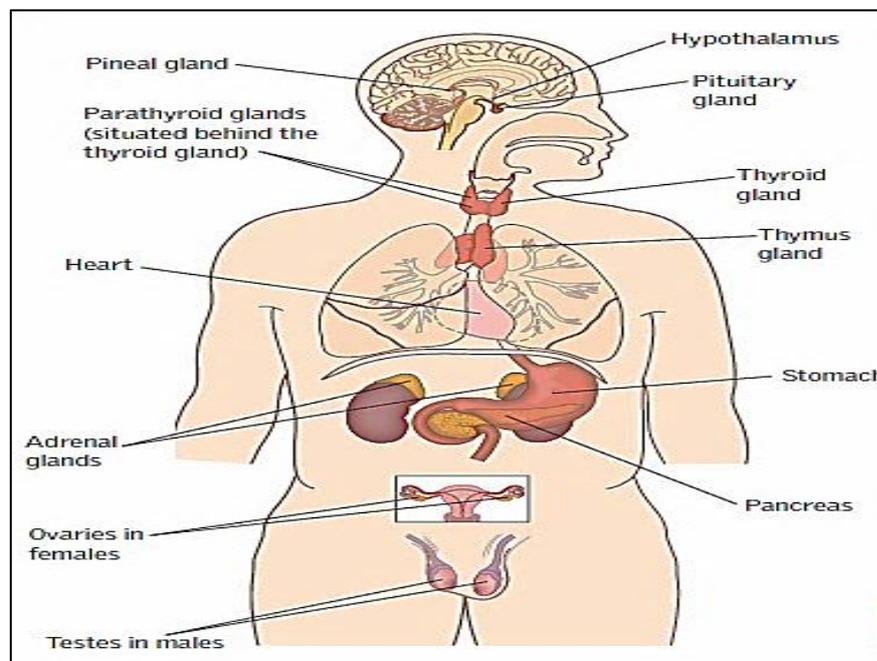
---

## II.1. Rappel sur le system endocrinien

### II.1.1. Généralité

Le système endocrinien est considéré avec le système nerveux comme l'un des deux principaux systèmes du corps humain (Gençoğlu & Akkuş, 2020). Il se compose d'organes endocriniens appelés les glandes endocrines et se situe dans de nombreuses parties du corps (figure 09). Ils libèrent des messagers chimiques appelés les hormones, qui sont sécrétés dans le liquide interstitiel, diffusés dans les capillaires et transportés à travers le système circulatoire jusqu'aux organes cibles. Le système endocrinien utilise les hormones pour contrôler une réponse qui ne nécessite pas une réponse immédiate mais de longue durée. Ces réponses comprennent la croissance, le taux métabolique, le développement sexuel et la reproduction (Johnstone et al., 2014 ; Lu et al., 2017).

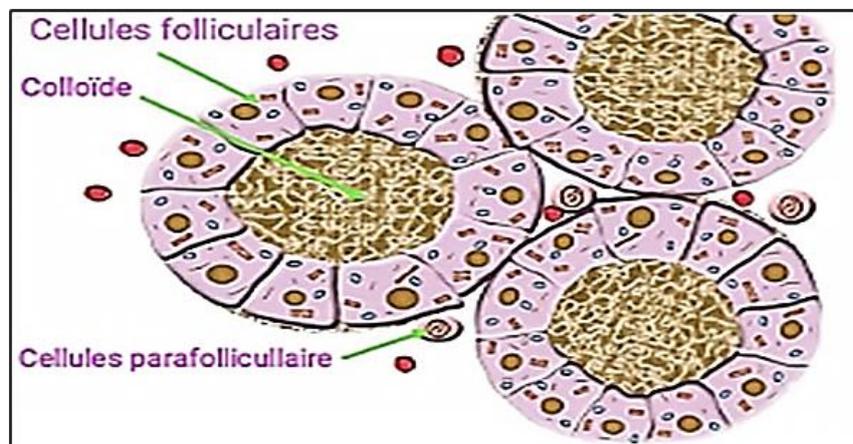
La composition et l'emplacement des systèmes endocriniens de différents vertébrés sont similaires. Ils comprennent l'hypothalamus, l'hypophyse et les glandes pinéales dans le cerveau, les glandes thyroïdes et parathyroïde sous la mâchoire, le thymus dans la poitrine et les glandes surrénales au-dessus des reins. Il existe d'autres organes endocriniens comme le pancréas, les ovaires chez la femme et les testicules chez l'homme (Lu et al.,2017).



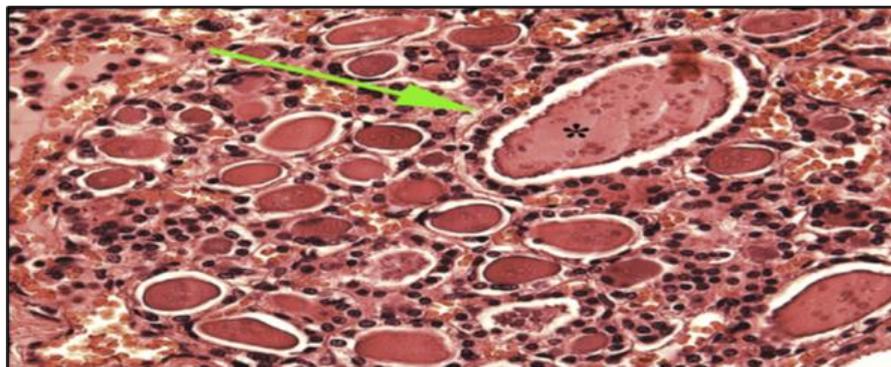
**Figure 9:** Schéma des glandes endocrines du corps humain (Johnstone et al.,2014).

### II.1.2. Histologie de la thyroïde

La thyroïde est divisée en lobules, chaque lobule est constitué de 20 à 40 follicules ronds de différentes tailles, allant de 45 à 250 µm de diamètre. Chaque follicule est tapissé de cellules épithéliales cuboïdes et contient une réserve centrale de colloïdes sécrétés par les cellules épithéliales sous l'influence de TSH (Benvenega et al., 2018). Les follicules thyroïdiens sont séparés par une fine matrice de tissu conjonctif contenant des lymphatiques, des vaisseaux sanguins et des nerfs. Les cellules folliculaires produisent de la triiodothyronine (T3) et de la thyroxine (T4) et les stockent dans des colloïdes, sécrétant des follicules actifs en forme d'éventail, des follicules inactifs densément éosinophiles et basophiles chez les personnes âgées (Arrangoiz et al., 2018). Il existe un autre type de cellule dans la thyroïde, les cellules parafolliculaires dites C. Ces cellules contiennent des granules d'osmium dans lesquels la calcitonine et la somatostatine sont produites et stockées (Bernhard et al., 2016 ; Arrangoiz et al., 2018) (figure10)(figure 11).



**Figure 10 :** Follicules thyroïdiens et cellules parafolliculaire (Arrangoiz et al., 2018).



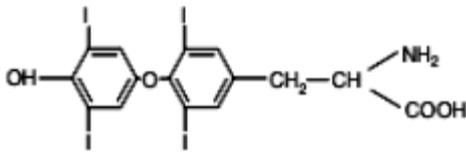
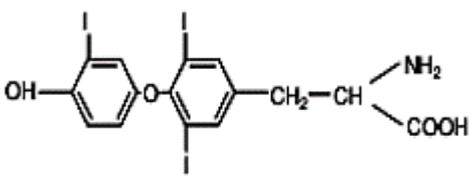
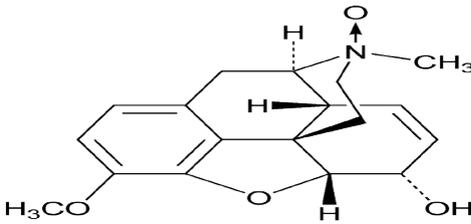
**Figure 11 :** Follicules thyroïdiens évidents chez l'adulte (flèche verte) bordés par un seul épithélium rempli de colloïde (\*).

## II.2. Les hormones thyroïdiennes

### II.2.1. Généralité

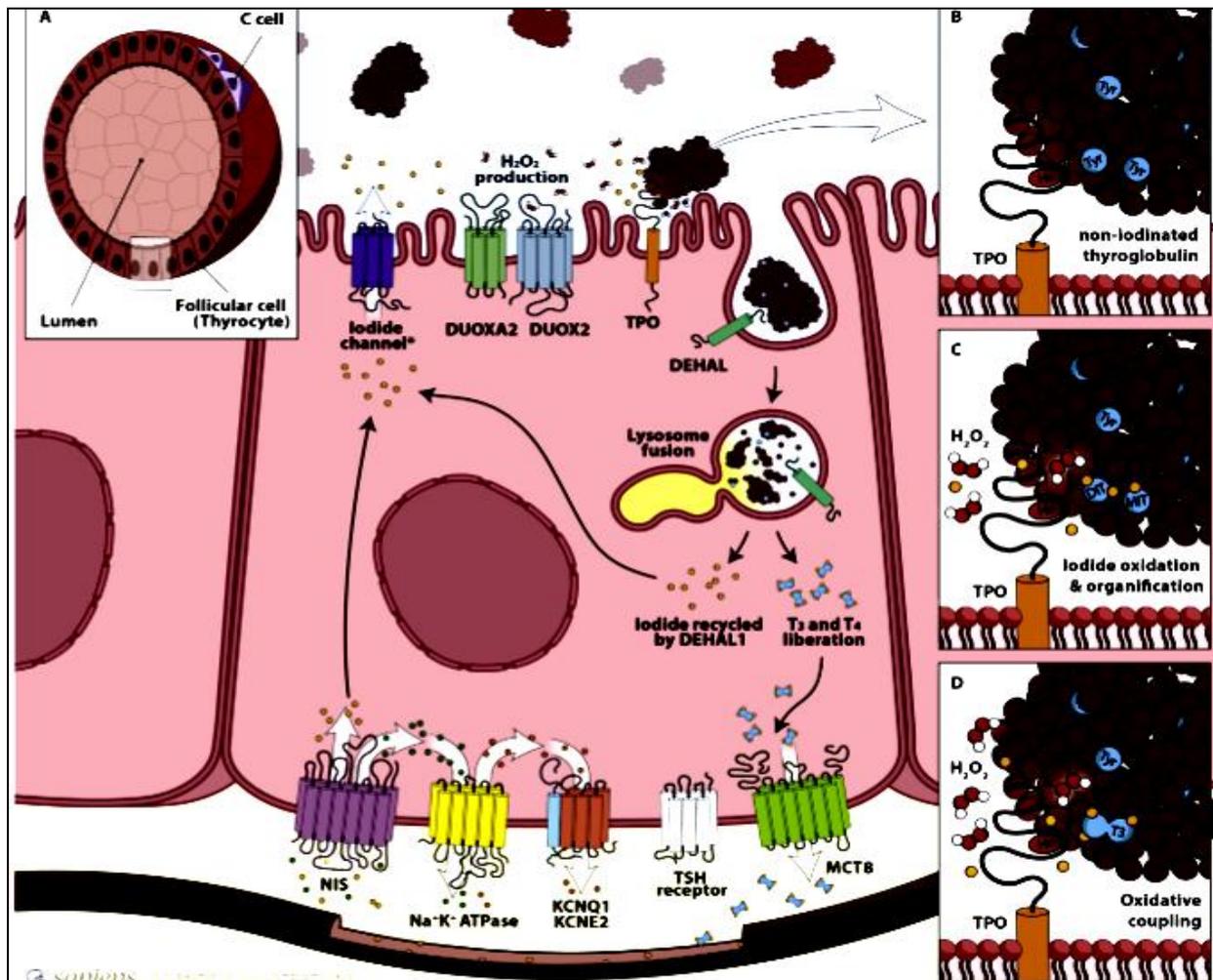
La glande thyroïdienne produit des hormones qui jouent un rôle clé dans le système endocrinien humain et le contrôle de métabolisme global du corps, et également dans : la synthèse des protéines, le métabolisme des glucides et des graisses, la croissance normale et la maturation des oses (Pirahanchi et al., 2018). Les hormones thyroïdiennes (HT) sont principalement la T3 et la T4 (Mondal et al., 2016). Elles possèdent une structure organique commune : la thyronine dérivant de l'acide aminé tyrosine. Les HT ne diffèrent que par le nombre et la position des atomes d'iode qu'elles portent (Roussetal., 2015) (tableau 3).

*Tableau 3 : hormones essentielles sécrétés par la glande thyroïdienne (Rousset al., 2015 ; Gençoğlu et Akkuş, 2020).*

Hormones thyroïdiennes	Structure	Effets
<b>T4</b>	 <p><b>T4 : tétra-iodo-thyronine ou thyroxine</b></p>	Il participe à l'augmentation du métabolisme basal et de la sensibilité aux catécholamines et à la synthèse des protéines.
<b>T3</b>	 <p><b>T3 : 3, 5, 3' tri-iodo-thyronine</b></p>	
<b>Calcitonine</b>		Il joue un rôle dans l'abaissement du taux de calcium dans le sang et l'augmentation de l'apport en calcium des os.

### II.2.2. Biosynthèse des hormones thyroïdiennes :

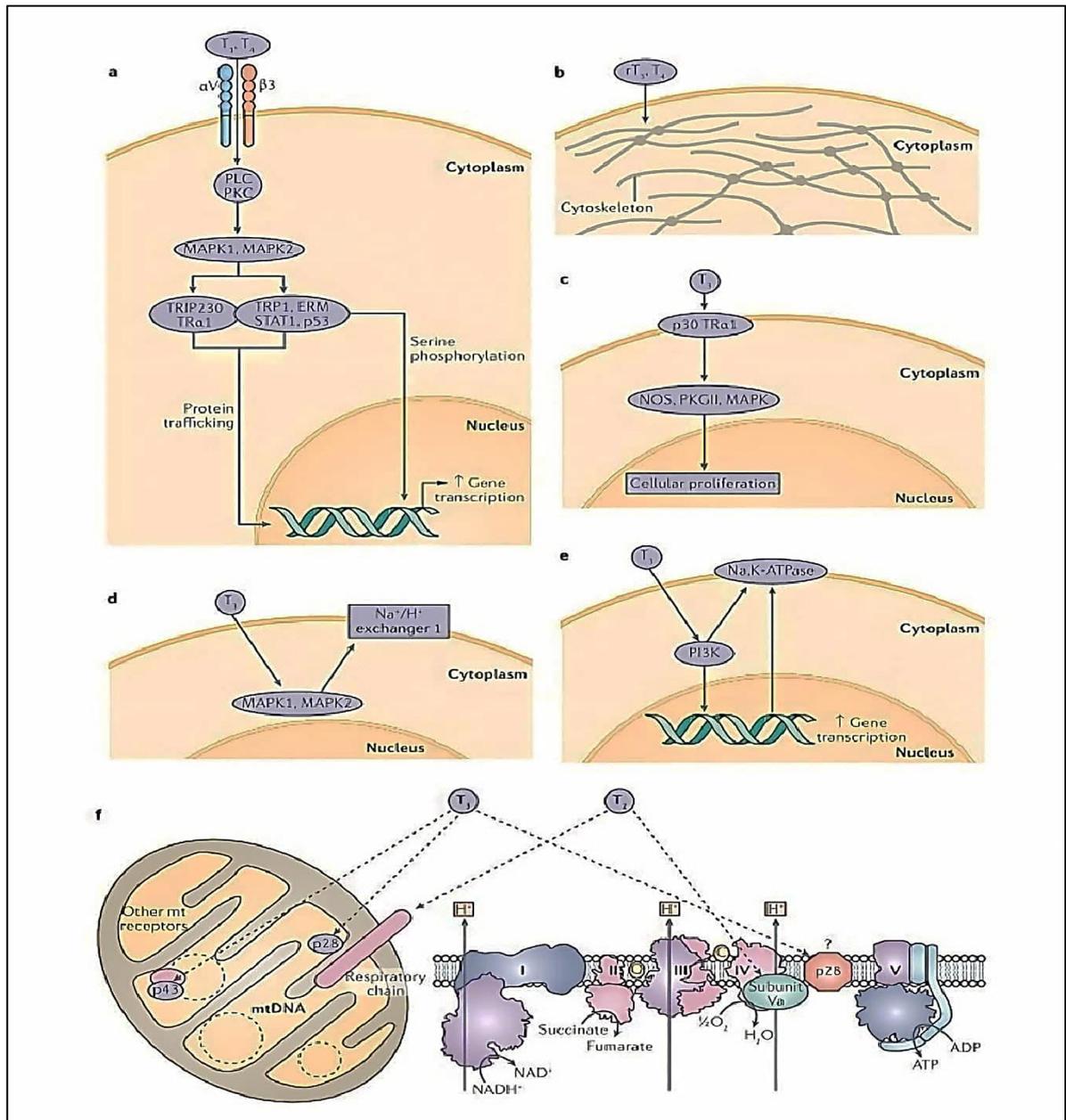
La biosynthèse est réalisée grâce à un ensemble de gènes qui codent pour des facteurs de transcription, dont l'expression donne les caractéristiques spécifiques du tissu thyroïdien (Carvalho et Dupuy, 2017). Le principal composant des HT c'est l'iode. Le corps est incapable de produire seul cet oligo-élément alors l'alimentation doit couvrir ses besoins qui selon OMS est de 150 µg par jour pour un adulte (Caroline, 2018). L'iodure est absorbé dans le tractus gastro-intestinal et atteint les membranes plasmiques des thyrocytes à travers la circulation sanguine. Il est concentré et absorbé via le symporteur sodium/iodure (NIS) sur la membrane basolatérale. L'iodure ingéré est oxydé et lié à la tyrosine (l'organification de l'iode) par une enzyme spécifique : la thyroperoxydase (TPO) pour former des iodotyrosines (MIT) dans la thyroglobuline (TG). L'assemblage de deux diiodotyrosines (DIT) ou T2 forme la T4, et lorsque la MIT est couplée au DIT forme la T3. Il y a au moins quatre molécules qui doivent interagir au niveau de la membrane plasmique apicale d'une thyrocyte pour la biosynthèse des HT : iodure, TG, le peroxyde d'hydrogène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) et la TPO (Carvalho et Dupuy, 2017) (figure 12). La T4 est majoritairement sécrétée par la glande thyroïde (93%), et possède une faible activité biologique. Une partie de la T4 est désiodée en T3 qui est très active biologiquement (Rousseau et al ; 2020). La T4 est transportée vers divers organes cibles par différentes protéines de transfert telles que la globuline liant la thyroxine (TBG), et est intériorisée dans les cellules par des protéines de transport transmembranaire (Mondal et al., 2016). L'hormone exerce son effet métabolique sur la cellule et est finalement désiodée. L'iodure est réutilisé ou excrété dans les reins. Un deuxième cycle se déroule à l'intérieur de la glande thyroïdienne, avec une désiodation des iodotyrosines générant de l'iodure, dont une partie est réutilisée sans quitter la thyroïde (Rousset et al., 2015 ; Carvalho et Dupuy, 2017).



**Figure 12 :** Représentation schématique de la biosynthèse et de la libération d'HT. **A-** Structure tridimensionnelle des follicules thyroïdiens qui est entouré de cellules épithéliales folliculaires thyroïdiennes. **B-** TPO, he : groupe hémique de la TPO, Tyr : résidus tyrosine de thyroglobuline **C-** L'oxydation de l'iodure et son incorporation dans la thyroglobuline (organification) dépend de la présence de TPO, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, DIT, MIT. **D-** le couplage oxydatif des MIT et DIT, dépend de la présence de TPO et de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> et conduit à la formation de T<sub>3</sub> (et principalement de T<sub>4</sub>) qui reste liée à la molécule de thyroglobuline (Carvalho et Dupuy, 2017).

### II.2.3. Le mode d'action des hormones thyroïdiennes

Les effets biologiques des HT sont finement régulés par différents mécanismes qui interviennent : le transport des HT à travers les membranes cellulaires, la conversion intracellulaire de la T<sub>4</sub> en T<sub>3</sub> ou leur inactivation, et l'interaction de l'hormone active T<sub>3</sub> avec le récepteur nucléaire de l'HT et leur liaison à l'ADN. Pris ensemble, ces mécanismes conduisent finalement à la régulation transcriptionnelle de plusieurs gènes cibles des HT. Notamment, en plus du mécanisme d'action génomique classique, la signalisation des HT se produit également par des interactions avec des protéines cellulaires, telles que la liaison à l'intégrine membranaire  $\alpha\beta_3$ , ce mécanisme est connu par le nom d'action non génomique des HT (Mancino et al., 2021) (figure 13).



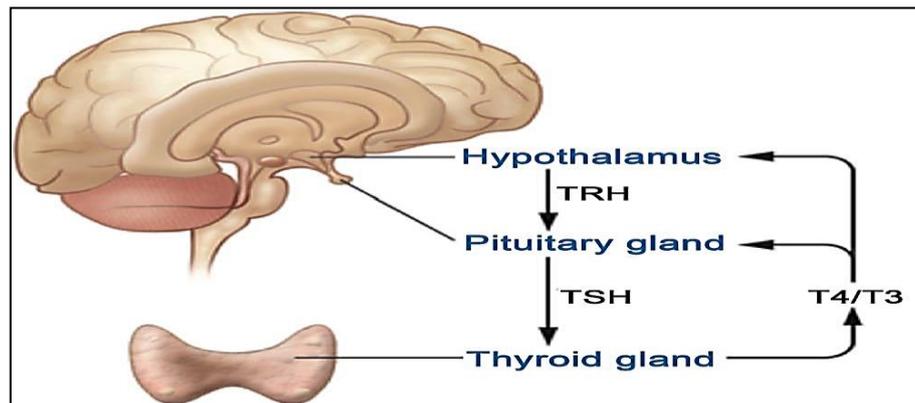
**Figure 13 :** Effets non génomiques de T3 et T4. **a)** Liaison à l'intégrine  $\alpha\text{V}\beta\text{3}$  et l'agit sur la transcription des gènes. **b)** Régulation du cytosquelette par T4 et triiodothyronine reverse (rT3). **c)** Modification de la prolifération cellulaire en liant la T3 aux isoformes tronquées de p30 TRa1. **d)** T3 active l'échangeur  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  via la signalisation MAPK1 et MAPK2. **e)** Activation de la pompe à ions  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase par PI3K/AKT. **f)** Mécanisme d'action direct de T3 et T2 sur la respiration mitochondriale au niveau des récepteurs p43 et p28 (Davis et al., 2016).

### II.2.4. Régulation de la fonction thyroïdienne :

La concentration des HT dans le sang est régulée par l'axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien (HPT) (figure 14). L'hormone thyrotrope (TRH) dans l'hypothalamus stimule la libération de TSH, qui est une hormone glycoprotéique produite par l'hypophyse antérieure. C'est le principal stimulus de la production des HT par la glande thyroïdienne. Il exerce également des effets de croissance sur les cellules folliculaires thyroïdiennes conduisant à l'élargissement de la thyroïde. La stimulation de la TSH dans la thyroïde s'accompagne de la production de la T4 et la T3, cette dernière ayant une très faible affinité pour les récepteurs nucléaires des HT. Tandis que la T3 est la forme la plus active des récepteurs des HT (Mancino et al., 2021). La T4 et la T3 peuvent alors exercer une rétroaction négative sur les niveaux de TSH avec des niveaux élevés de T3/T4 diminuant la TSH, et de faibles niveaux de T3/T4 augmentant les niveaux de TSH de l'antéhypophyse (Arrangoiz et al., 2018 ; Pirahanchi et al., 2018).

Il existe d'autres facteurs de régulation pouvant moduler les fonctions thyroïdiennes (Kadiri, 2021) :

- Divers neurotransmetteurs (adrénaline, peptide vasoactif intestinal, ...etc.).
- Des facteurs de croissance (Facteur de croissance tumorale, insuline, ...etc.).
- Des cytokines (interféron, interleukines, etc.).



**Figure 14 :** Axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien (Arrangoiz et al., 2018).

### II.2.5. Les rôles des hormones thyroïdiennes :

Les HT sont indispensables dans de nombreux processus fondamentaux. Elles exercent une multiplicité d'effets dans les premiers stades de développement du fœtus (Moo et al., 2017), d'autre côté de nombreuses études ont permis d'affiner le rôle des HT chez l'adulte, elles sont essentielles au développement des organes (cerveau, cœur, reins, muscle squelettique, oreille interne, œil), mais également à la régulation de plusieurs effets physiologiques, tels que : la croissance, la structure et le métabolisme énergétique des glucides, des lipides et des protéines.

Ces effets peuvent être bénéfiques ou délétères pour un organisme, selon son statut thyroïdien (Fini et Demeneix, 2019 ; Liu et al., 2019).

#### **II.2.5. 1. Rôle sur le système digestif :**

Les HT augmentent la motilité intestinale, le flux sanguin intestinal, la consommation d'oxygène et l'absorption intestinale (Masson, 2014).

#### **II.2.5. 2. Rôle métaboliques :**

Les HT stimulent tous les métabolismes : au niveau glucidique, les HT sont hyperglycémiantes, elles augmentent l'absorption des glucides dans l'intestin et stimulent la production de glucose dans le foie, et aussi augmentent leur dégradation. En effet elles provoquent une diminution du taux de cholestérol LDL et de cholestérol total dans le métabolisme des lipides. Sur les protéines, les HT peuvent augmenter la synthèse protéique, mais aussi peuvent avoir des effets cataboliques (Wémeau, 2014).

#### **II.2.5. 3. Rôle sur le système nerveux central :**

Les HT favorisent la myélinisation des fibres nerveuses et stimule le développement et la croissance des axones, des corps cellulaires et des dendrites (Masson, 2014).

#### **II.2.5. 4. Rôle sur le comportement :**

Les HT agissent sur le comportement psychique des personnes. L'excès en HT, provoque un état d'agitation anxieuse accompagné d'irritabilités et d'insomnies ; l'humeur est souvent triste ; un épisode aigu peut amener à une psychose maniaco-dépressive. Par contre, en cas de manque des HT, les troubles psychiques sont caractérisés par un ralentissement intellectuel, une indifférence affective et une tristesse (Masson, 2014).

### **II.3. Les désordres thyroïdiens :**

Les désordres thyroïdiens consistent à une dérégulation de l'activité de la synthèse et de la sécrétion des HT qui se traduit soit par une hypothyroïdie due à des étiologies diverses au cours desquelles la glande thyroïde est incapable de sécréter des quantités adéquates d'HT, ou une hyperthyroïdie qui désigne par un hyperfonctionnement de la glande thyroïdienne qui accroît la production des HT. Dans certains cas, la thyroïde peut augmenter de volume et former un goitre. Elle peut également être le siège du développement de nodules qui correspondent le plus souvent à un kyste ou adénome bénin et plus rarement à un cancer de la thyroïde (Maiga et al., 2014 ; Mellouki, 2018).

### II.3.1. L'hypothyroïdie :

L'hypothyroïdie est l'une des atteintes thyroïdiennes les plus fréquentes, dont l'origine est souvent auto-immune ou iatrogène. Ce dysfonctionnement a des répercussions sur toutes les grandes fonctions physiologiques de l'organisme. Le traitement de la maladie consiste en l'administration d'hormones thyroïdiennes de synthèse destinées à compenser l'insuffisance hormonale. Dans la plupart de temps, cette maladie touche les femmes ayant plus de 50 ans (Benhaberou-Brun., 2014 ; Berthélémy, 2015).

- **L'hypothyroïdie clinique** : encore appelée patente ou avérée, apparaît lorsque les signes sont francs, accompagnés d'anomalies biologiques (TSH augmentée > 10 mUI/L et T4 abaissée) (Berthélémy, 2015; Msellek, 2016).
- **L'hypothyroïdie infra-clinique** : encore appelée fruste ou asymptomatique elle ne se traduit que par des anomalies biologiques (TSH augmentée 4-10 mUI/L et T4 normale), sans signes cliniques évidents (Berthélémy, 2015; Msellek, 2016).

### II.3.2. L'hyperthyroïdie :

L'hyperthyroïdie est un syndrome lié à un excès de production HT. Un diagnostic précoce et un traitement bien adapté permettent d'éviter une aggravation des symptômes et l'apparition de complications potentiellement graves. La maladie de Basedow constitue l'étiologie la plus fréquente d'hyperthyroïdie et atteint principalement les femmes. Des facteurs génétiques, un traumatisme psychologique, le tabagisme et des désordres immunitaires sont des facteurs de risque. Un pic d'incidence est observé entre 20 et 50 ans. Il s'agit d'une maladie auto-immune caractérisée par la production d'immunoglobulines thyro-stimulantes par des lymphocytes B à l'intérieur même de la thyroïde. La maladie associe un goitre diffus vasculaire, des signes oculaires avec une exophtalmie (Berthélémy, 2016).

## II.4. Les perturbateurs endocriniens

### II.4.1. Généralité

Il y a des décennies, des biologistes américains ont alerté la communauté scientifique par des observations réalisées dans la faune sauvage, y compris des anomalies de système endocrinien associées à l'exposition aux polluants chimiques (Fenichel et al., 2016). En effet, plusieurs produits chimiques utilisés dans des objets de consommation courante sont incriminés en tant que perturbateurs endocriniens (PE) (Baboudjian et al., 2019).

Le concept de « perturbation endocrinienne » est un concept relativement récent apparu en

1991 par Theo Colborn. La définition proposée par L'OMS en 2002 est la suivante : « un perturbateur endocrinien est une molécule chimique d'origine naturelle ou artificielle qui peut interférer avec la production, la dégradation, le transport ou l'action des hormones, en entraînant des effets néfastes liés à ce mode d'action ». Les PE sont structurellement similaires à de nombreuses hormones, ils agissent à de très faibles concentrations pour imiter les hormones naturelles et maintenir des modes d'action, de transport et de stockage similaire dans les tissus (Schug et al., 2011). La perturbation hormonale implique le plus souvent des hormones stéroïdes et leurs récepteurs nucléaires, estrogéniques ou androgéniques, mais peut également impliquer des HT, des corticostéroïdes ou des minéralocorticoïdes (Fenichel et al., 2016).

#### II.4.2. La nature des perturbateurs endocriniens

Les PE peuvent être divisés en deux grandes catégories : les premières sont les hormones naturelles (les phytoestrogènes) et les hormones de synthèse, et les secondes sont les substances artificielles (Fenichel et al., 2016) (tableau 4). Les phytoestrogènes se trouvent dans certaines plantes, comme le soja, le corps est capable de les éliminer facilement même si leurs effets à forte consommation ne sont pas clairs (Fenichel et al., 2016 ; Gabioud et al., 2021).

Les hormones synthétiques sont particulièrement présentes dans les contraceptifs oraux et l'hormonothérapie substitutive. Ces hormones sont spécialisées dans la régulation du système endocrinien (Fenichel et al., 2016 ; Gabioud et al., 2021). Les substances anthropiques sont présentes dans les produits chimiques utilisés dans l'industrie, l'agriculture (pesticides) et les biens de consommation (plastiques, cosmétiques) (Gabioud et al., 2021).

**Tableau 4 :** Différentes classes de perturbateurs endocriniens et leurs principales sources (Fenichel et al., 2016).

Origine	Classe	Molécules	Environnement domestique	Voie d'exposition
Naturelles	Phytoestrogènes	Genestine	Plantes/épices/chaine alimentaire	Voie alimentaire
	Myco-estrogènes	Zéaralénone	Céréales	Voie alimentaire
Synthétique	Estrogènes de synthèse	DES	Thérapeutique	—
Anthropique	Pesticides	DDT/DDE Chlordane, PYRs etc...	Légumes/fruits	Voie alimentaire/ cutané
	Déchets industriels	Dioxine	Incinérateur	Voie aérienne
	Conservateurs	Parabène	Cosmétiques	Voie alimentaire, percutané

### II.4.3. Mécanisme d'action des perturbateurs endocriniens

Les PE peuvent agir à divers niveaux : synthèse hormonale, transport, métabolisme ou liaison aux récepteurs nucléaires, cibles naturelles des hormones. Les PE n'ont aucun effet toxique direct, mais peuvent induire un changement dans la régulation du système hormonal. Les molécules ingérées n'agiront pas de la même façon sur le système hormonal (Bezanson, 2017) (figure15).

#### II.4.3.1. Effet agoniste :

Le PE peut mimer totalement ou partiellement les hormones naturelles de l'organisme comme les œstrogènes ou les androgènes, mais aussi les HT. Cela peut bloquer l'interaction des HT avec leur récepteur en modifiant leur métabolisme *in vivo* (Bezanson, 2017 ; Monneret, 2017).

#### II.4.3.2. Effet antagoniste :

La substance peut empêcher une hormone de se fixer à son récepteur et peut bloquer par la suite l'effet attendu de l'organe, tels que les produits chimiques qui bloquent ou antagonisent les hormones (anti-œstrogènes et anti-androgènes) (Bezanson, 2017 ; Monneret, 2017).

#### II.4.3.3. Effet de gêne ou blocage :

Affecte la biodisponibilité des hormones en jouant sur leurs mécanismes de synthèse, de dégradation ou de circulation au niveau de la glande sécrétrice (Bezanson, 2017).

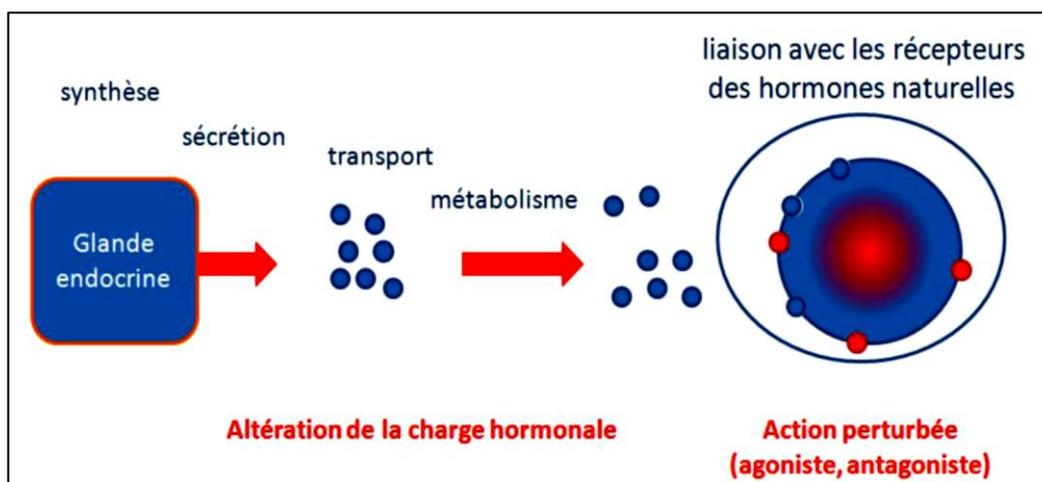


Figure 15 : Mécanisme d'action des perturbateurs endocriniens (Godin, 2015).

### II.5 Effet de perturbateurs endocriniens sur la fonction thyroïdienne :

De nombreuses études épidémiologiques montrent que l'exposition professionnelle aux PE est corrélée positivement à un risque accru de développer des pathologies (Fini et Demeneix,

2019) qui sont en relation avec le dysfonctionnement de l'axe thyroïdien (Brucker-Davis et al., 2016).

Les PYRs tel que la DLM et l'imidaclopride, sont des pesticides considérés comme des PE. Ils peuvent entraîner des effets anti-thyroïdiens, une modification des fonctions sous le contrôle des HT (transcription, prolifération, neurogènes, gliogenèse, migration) qui peuvent avoir des répercussions sur la structure du cerveau et par conséquent des modifications comportementales, un effet carcinogène thyroïdien, une dysthyroïdie auto-immune. Ils peuvent également agir lors de l'exposition fœtale en modifiant l'axe HPT, et pouvant ainsi avoir des répercussions à l'âge adulte sur la régulation thyroïdienne et possiblement la goitrigénèse (Brucker-Davis et al., 2016 ; Fini et Demeneix, 2019). En règle générale, le principal effet rapporté est un effet « antithyroïdien » (Brucker-Davis et al., 2016) (tableau 5).

**Tableau 5 : les effets antithyroïdiens (Brucker-Davis et al., 2016)**

<b>Effets antithyroïdiens</b>		
<p><b>Au niveau de la synthèse des HT :</b> effet sur le transporteur de l'iode NIS et sur la thyroperoxydase qui peut se traduire par une baisse des concentrations d'HT circulantes)</p>	<p><b>Accélération du métabolisme des HT:</b> augmentation de la dégradation des HT par l'induction des uridine diphosphate glucuronyl transférases (UDPGT) hépatiques, action sur les sulfatases, modification du rapport hormone active/inactive par action sur les désiodases</p>	<p>Voire une compétition avec les HT natives pour le transport intracellulaire et la liaison au niveau des récepteurs aux HT (nucléaires ou membranaires)</p>

---

*Chapitre III :*

*Effets toxiques de la DLM et la BF sur la  
fonction thyroïdienne*

---

### III.1. Généralité :

La plupart des pesticides sont classés par l'OMS comme dangereux, ils sont connus par l'agence américaine de protection de l'environnement comme des PE potentiels tels que les PYRs (Benateya, 2012 ; Pandey et Mohanty, 2015) ; alors comme le système thyroïdien est une cible majeure de système endocrinien , les produits chimiques perturbateurs peuvent provoquer de graves conséquences car les HT jouent un rôle important dans le maintien d'un état physiologique normal chez les vertébrés (Abdul-Hamid et Salah., 2013). Il existe quelques études sur les effets principaux de la DLM et de la BF sur la glande thyroïdienne *in vivo*. (Morphologie, biosynthèse hormonale, distribution ...)

### III.2. Effets de la DLM sur la glande thyroïdienne :

#### III.2.1. Effets sur le poids de la thyroïde :

Les données actuelles indiquent que les PYRs altèrent la fonction thyroïdienne. Des rats Wister ont reçu des doses de 0,00256 g/kg la DLM dissous dans de l'huile de maïs respectivement pendant 28 jours, les résultats ont montré qu'il réduit de manière significative les poids absolu et relatif de la thyroïde par rapport au groupe témoin (Tableau 6) (Lu et al., 2018 ; Mekircha et al., 2018)

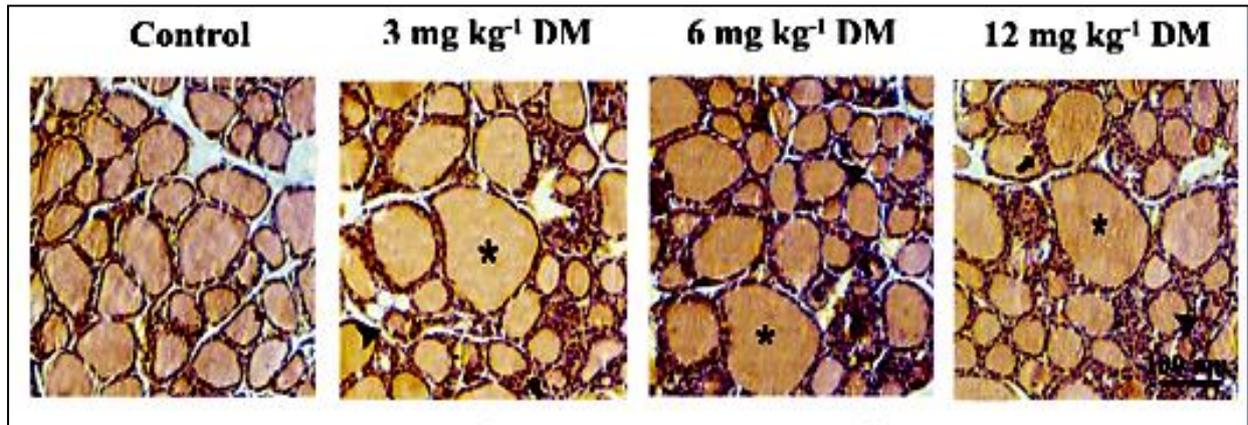
**Tableau 6 :** Poids absolu et relatif de la thyroïde des groupes des rats témoins et expérimentaux après 28 jours de traitement (Mekircha et al., 2018).

Groupes	Poids absolu de la thyroïde (g)	Poids relative de la thyroïde (g/100 g)
Témoin	0.0183 ± 0.0011	0.0068 ± 0.0006
DLM	0.0145 ± 0.0008	0.0058 ± 0.0003

#### III.2.2. Effet sur les tissus thyroïdiens :

En 2020, Zhang et ses collaborateurs montrent qu'après le traitement de trois groupes des rats ICR femelles âgées de trois semaines par des doses de la DLM (3, 6 et 12 mg.kg<sup>-1</sup>) l'examen histologique qualitatif présente des changements dans la morphologie du tissu thyroïdien, y

compris l'élargi des follicules thyroïdiens, l'hyperplasie et la libération des follicules épithéliales thyroïdien par rapport au groupe témoin (Figure 16).



**Figure 16** : Images représentatives de la glande thyroïde colorées avec l'hématoxyline (HE). Astérisque : follicule thyroïdien élargi. Pointes de flèche pleines : cellules épithéliales folliculaires thyroïdiennes hyperplasiques. Flèches : excrétion des cellules épithéliales folliculaires thyroïdiennes (Zhang et al., 2020).

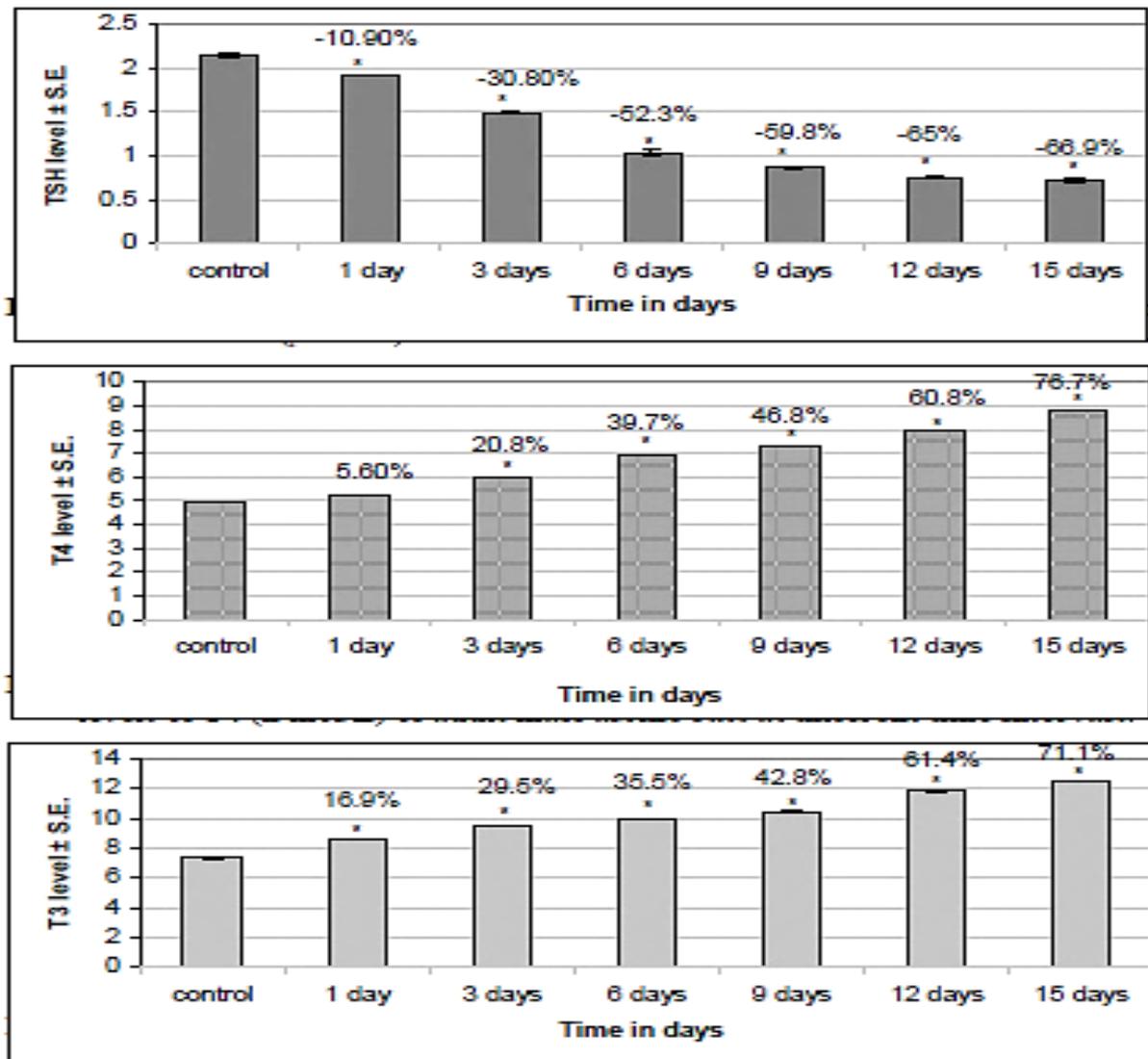
Une étude ultérieure de Abdul-Hamid et Salah, 2013 vise à étudier l'effet toxique de la DLM sur la glande thyroïdienne ainsi que l'effet protecteur de lycopène montre que : les rats témoins présentant des follicules thyroïdiens normaux tapissés d'épithélium cuboïde simple et remplis de colloïde acidophile homogène (figure 17) et la photomicrographie d'une section de la thyroïde d'un rat témoin traité au lycopène montrant une structure histologique normale des follicules thyroïdiens et similaire au témoin (figure b). Tandis que la photomicrographie d'une section de la thyroïde d'un rat traité avec de la DLM montre une vacuolisation (flèches) dans l'épithélium du revêtement des follicules et une hyperémie entre les follicules (tête de flèche), note que les follicules thyroïdiens sont apparus avec une activité variable, où certains follicules apparaissent nettement distendus (figure c) et d'autres follicules apparaissent involués avec une quantité minimale de colloïde cela indique l'effet toxique direct de la DLM qui conduit à une perturbation folliculaires (figure d). La photomicrographie d'une section de la thyroïde d'un rat traité avec de la DLM montre une formation folliculaire cyclique avec aplatissement de l'épithélium de revêtement (flèche) (figure E). La Photomicrographie d'une section de la glande thyroïde d'un rat traité avec de la DLM plus du lycopène montre une amélioration marquée des structures des follicules thyroïdiens (F) à l'exception de la présence de quelques hyperémies entre les follicules. Cependant les études actuelles n'ont pas encore expliqué les mécanismes par les quelles la DLM perturbe la structure des tissus thyroïdiennes.



étudier les effets possibles de la DLM sur l'activité endocrinienne, ils trouvent que la DLM diminue les concentrations de la T3, la T4 et la TSH dans les sérums de rats femelles. Sur la base de ces résultats ils déduisent que la DLM pourrait endommager la production ou la libération de TSH, entraînant par la suite dans les réductions de la T3 et de la T4 chez les rats femelles ; alors ils proposent que la DLM perturbe l'axe HPT chez les rats femelles. En revanche, la DLM augmente les concentrations de la T3 et de la TSH chez les rats mâles ; du fait que la DLM a réduit les niveaux de la T3, la T4 et la TSH d'une manière dépendante du sexe, le retard de développement pubertaire pourrait être une conséquence de la perturbation de la thyroïde

**Tableau 7 :** Valeurs des hormones thyroïdiennes dans le sérum des rats Wister femelles témoins et traités avec l'OEO (*Olea Europaea L. (olive) oil*), la DLM pendant 28 jours.

Groupes	Hormones thyroïdiennes		
	TSH ( $\mu$ IU/L)	T3 (pmole/L)	T4 (pmole/L)
<b>Témoin</b>	5.50 $\pm$ 1.048	5.92 $\pm$ 0.82	16.39 $\pm$ 0.470
<b>DLT</b>	2.66 $\pm$ 0.816	6.81 $\pm$ 0.65	11.08 $\pm$ 1.816

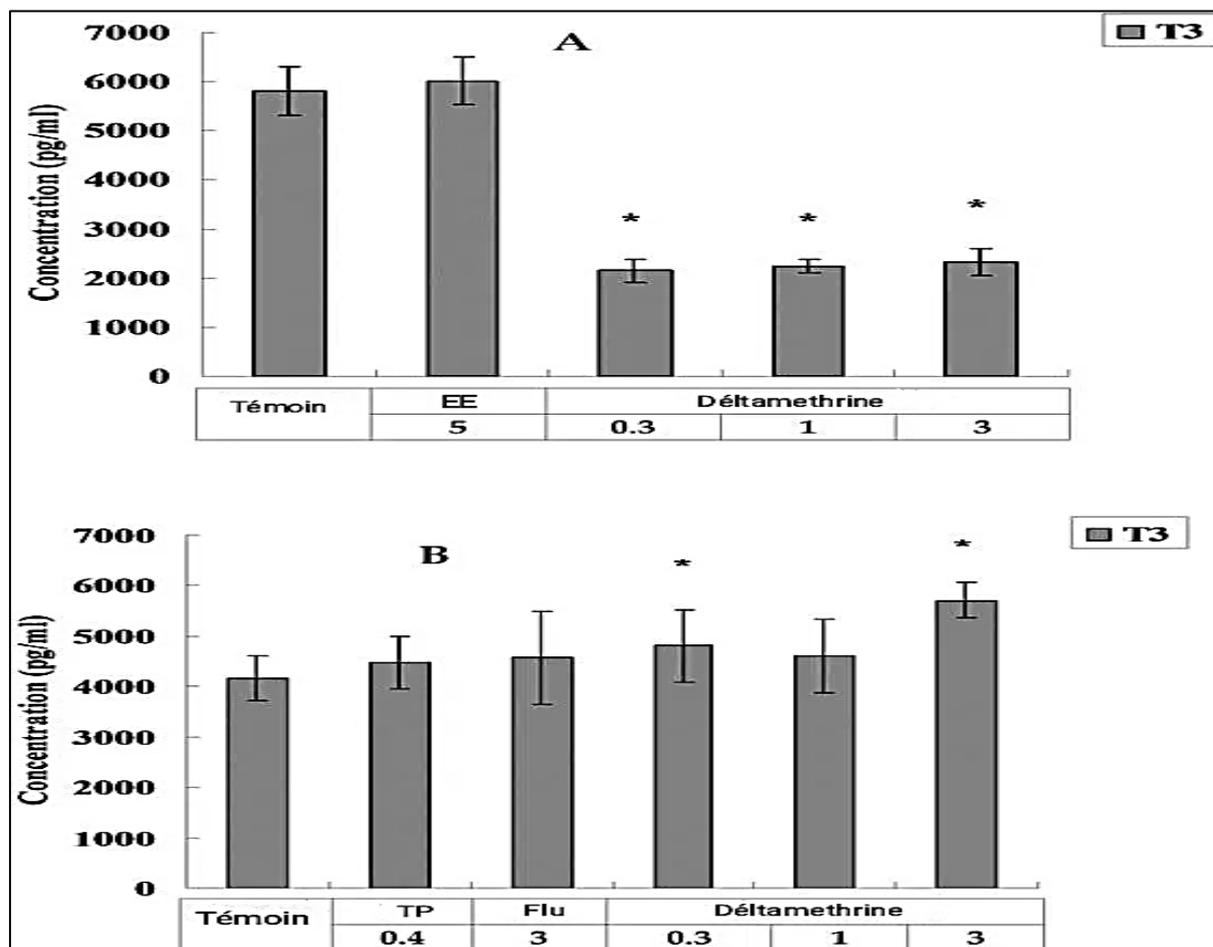


**Figure 18 :** Effet de l'administration orale de la DLM (25,6 mg/kg) sur la TSH sérique, la T4 et la T3 sérique des rats albinos mâles adultes pendant 15 jours.

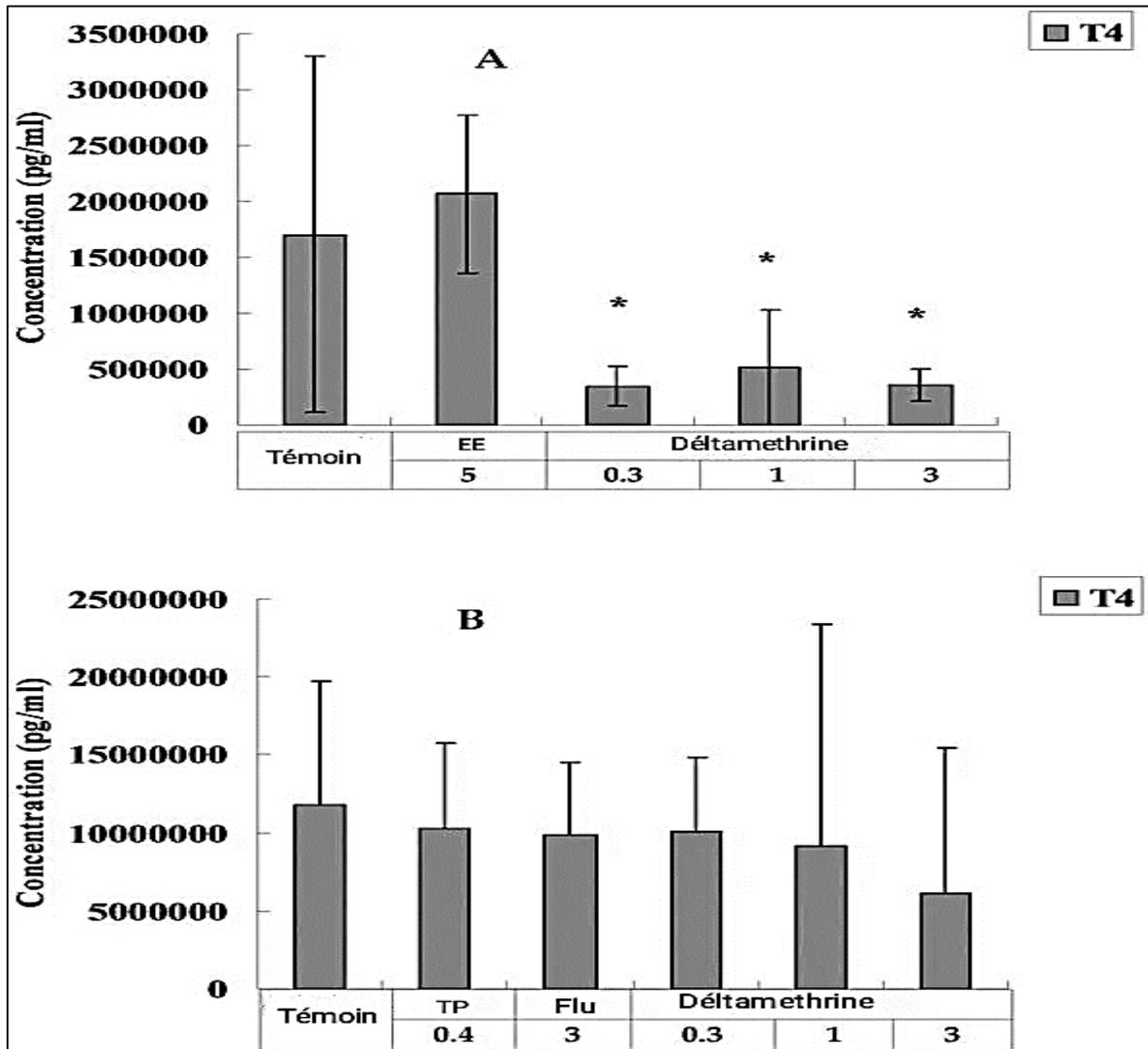
Selon les études de Abdel-kader et al., 2005 qui établissent l'effet de la DLM sur le GABA et la fonction thyroïdienne. Les administrations orales quotidiennes pendant 15 jours de la DLM chez les rats induit une diminution significative de TSH, une augmentation des taux sériques de la T3 et de la T4 de manière significatives (figure 18). La DLM peut agir sur l'axe HPT, l'élévation des HT ainsi que la diminution de la transmission du GABA pourraient être un ensemble responsable de l'altération de l'activité motrice, l'hyperexcitabilité et les convulsions survenues chez les rats traités avec la DLM (Abdel-kader et al., 2005).

Plusieurs études ont montré que la ressemblance structurelle de la DLM et la BF avec le T3 et T4 permet de ces PYRs d'agir comme des perturbateurs thyroïdiens. Lors de leurs mises en place dans les tissus ils peuvent entraîner des modifications au niveau des fonctions qui

contrôlent les hormones thyroïdiennes (transcription, prolifération, neurogènes, gliogenèse, migration) (Fini et Demeneix, 2019). La DLM réduit la thyroxine (T4), la triiodothyronine (T3) et la thyroïdostimuline (TSH) chez les rats femelles. En revanche, la DLM fait augmenter la T3 et la TSH, mais pas la T4 (Figure 06 et 07), chez les rats mâles. Nous avons estimé que la DLM perturbe les hormones thyroïdiennes, et peut-être liées aux agonistes des récepteurs aux œstrogènes. Les études qui restent à explorer, viseront à déterminer si la DLM perturbe l'axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien (Lu et al., 2018).



**Figure 6 :** Mesures de la thyroxine sérique (T3) traitée avec le contrôle, 17 $\alpha$ -éthynyl estradiol 5 mg/kg/jour (EE5) propionate de testostérone 0,4 mg/kg/jour (TP 0,4), flutamide 3 mg/kg/jour (Flu 3) et DLM 0,3, 1 et 3 mg/kg/jour (DLM 0,3, DLM 1 et DLM 3) chez le rat. La DLM a significativement fait diminuer les concentrations sériques de T3 (A). Aucun effet évident n'a été observé chez les rats mâles (B) (Lu et al., 2018).

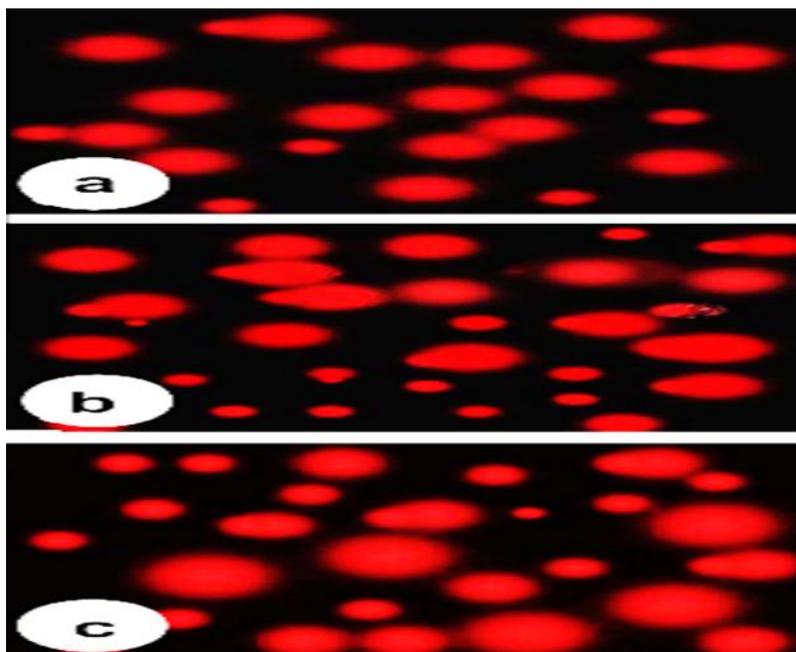


**Figure 7 :** Mesures de la thyroxine sérique (T4) traitée avec le contrôle, 17 $\alpha$ -éthynyl estradiol 5 mg/kg/jour (EE5) propionate de testostérone 0,4 mg/kg/jour (TP 0,4), flutamide 3 mg/kg/jour (Flu 3) et DLM 0,3, 1 et 3 mg/kg/jour (DLM 0,3, DLM 1 et DLM 3) chez le rat. La DLM a significativement fait diminuer les concentrations sériques de T4 (A). Aucun effet évident n'a été observé chez les rats mâles (B) (Lu et al., 2018).

#### III.2.4. Effet sur le matériel génétique :

Les résultats de Abdul-Hamid et Salah, 2013 montrent qu'après un traitement spécifique des cellules thyroïdiennes, le test d'électrophorèse sur gel monocellulaire donne que la DLM induisait des dommages d'ADN ; cela peut être dû par des lésions oxydatives qui reflète à l'oxydation des bases purines et pyrimidines. En comparant les valeurs de moyenne  $\pm$  longueur de la queue du dosage cométaire de la DLM, la moyenne de la longueur de la queue a montré un

niveau accru par rapport aux rats témoins. De plus, le pourcentage d'ADN endommagé de groupe de la DLM est proportionnel à la fréquence des ruptures de brins d'ADN ; Leur mesure donne des niveaux accrus atteignant par rapport aux rats témoins (tableau 8) (Figure 19). D'autre part, la DLM et la lycopène a réduit les dommages de l'ADN des cellules thyroïdiennes observés à partir de l'importante diminution du test des comètes (longueur de la queue et ADN endommagé %) par rapport au groupe DLM atteignant (tableau 8) (Figure 19). Alors ont déduits que le lycopène est un agent de prévention des dommages induits à l'ADN et aux chromosomes. Il a également réduit de manière significative l'écotoxicité induite par  $H_2O_2$  *in vitro*. Alors en rapporté que le lycopène protège les cellules contre les dommages à l'ADN.



**Figure 19:** photographies montrant l'effet du traitement au lycopène contre les dommages à l'ADN induits par la DLM dans la thyroïde du rat mesuré par le test des comètes représenté par la longueur de la queue ( $\mu m$ ) et % de dommages à l'ADN dans les cellules thyroïdiennes du témoin (a), rats traités à la DLM (b) et la DLM+ lycopène rats traités (c). (Grossissement X 200).

**Tableau 8:** Dosage de comètes de la glande thyroïde pour le groupe témoin, groupe DLM, DLM + lycopène.

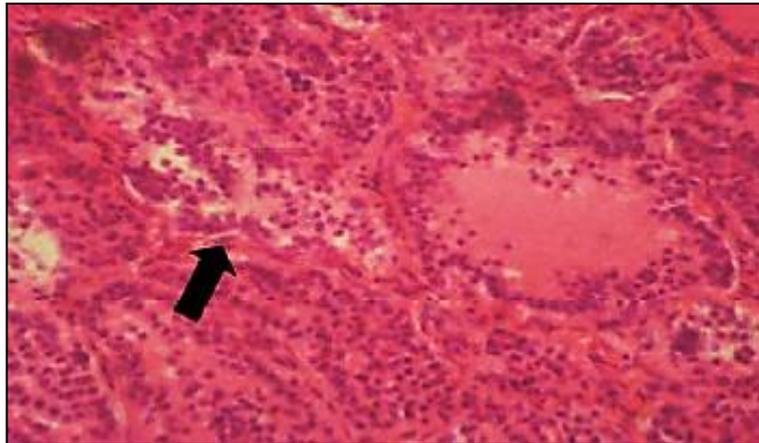
Paramètre/Groupe	Longueur de la queue (µm)	%ADN (%)
Control	1.742 ± 0.141b	1.614 ± 0.208b
DLM	2.674 ± 0.274a	2.324 ± 0.185a
DLM + Lycopène	1.814 ± 0.148b	+ 1.788 ± 0.269b

### III.3. Effets de la BF sur la glande thyroïdienne :

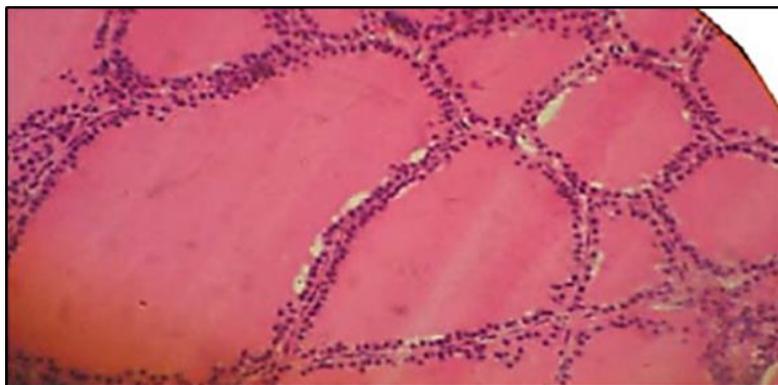
Ces dernières années, des études en laboratoire ont démontré que la BF présente des effets létaux aigus sur les espèces aquatiques ainsi que des impacts non létaux sur divers organismes non ciblés (Yang et al., 2018). Il interfère avec le fonctionnement normal du système endocrinien thyroïdien mais le ou les mécanismes d'action précis n'ont pas encore été complètement élucidés (Xiang et al., 2017). À ce jour, les réponses à la BF chez les mammifères sont pour la plupart conformes à celles observées chez les poissons (Tu et al., 2016). Ces principaux effets sur la glande thyroïdienne sont :

#### III.3.1. Effets de BF sur le poids et les tissu thyroïdiennes :

l'effet de la BF sur le poids et les tissu de la glande thyroïdienne est pas claire pour l'instant, mais il y avait des études sur la toxicité d'autre PYRs de meme classe tel que la cyperméthrine. Dans l'étude de Azubuïke et al.,2016 ; le poids moyen de la glande thyroïdienne des béliers traité par la cyperméthrine était plus élevé (127.51g) que chez les béliers témoins (100.00 g). Les différences dansle poids entre les deux groupe n'était passignificativement différent. Les coupes histologiques des glandes thyroïdennes du groupe témoin avait des cellules épithéliales folliculaires normales (Figure 20), tandis que ils observent une hyperplasie de ces cellules suivies d'un effondrement des follicules. Cette type de réaction est typique de la stimulation avec la TSH (figure 21) (Azubuïke et al.,2016).



**Figure 20 :** Photomicrographie de la glande thyroïde du groupe témoin : avec la coloration normale des cellules épithéliales folliculaires (x400) (Azubuïke et al.,2016).



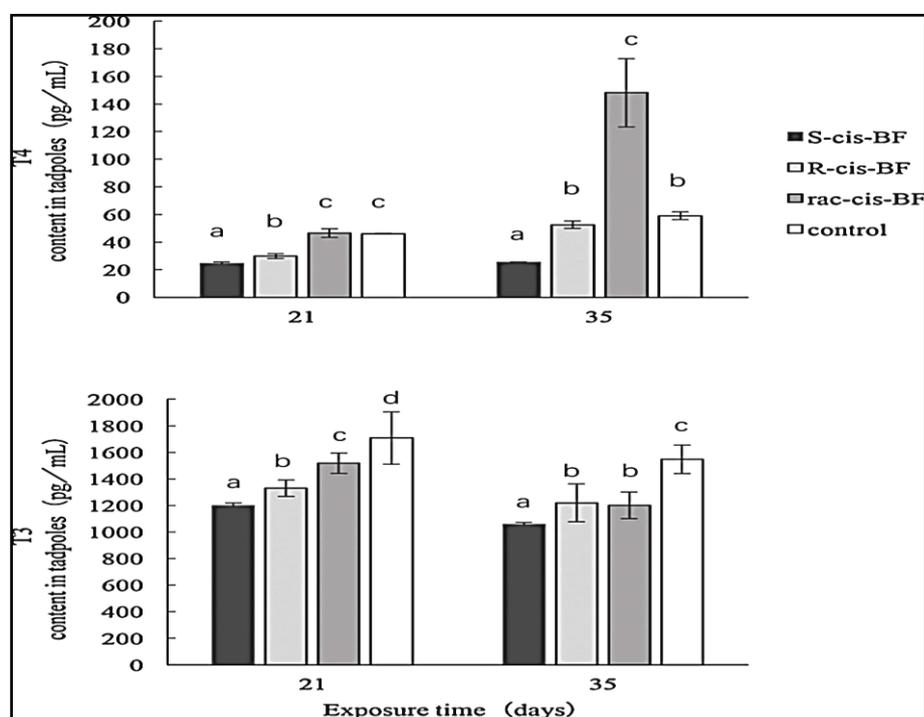
**Figure 21 :** Photomicrographie de la glande thyroïde du groupe traité : montrant l'hyperplasie des cellules épithéliales folliculaires suivie d'un collapsus de follicules (x400) (Azubuïke et al.,2016).

### III.3.2. Effets sur les hormones thyroïdiennes :

Dans l'étude de Zhang et al., 2019, le contenu en T4 chez les têtards traités avec la S-cis-BF a été significativement diminué ( $p = 0,008$ ) pendant 21 jours, en revanche il a été augmenté ( $p = 0,024$ ) après traitement à la rac-cis-BF après 35 jours. Les teneurs en T3 dans tous les traitements étaient inférieures au témoin ( $p = 0,016$ ), les mécanismes des effets de cis-BF sur la fonction thyroïdienne étaient stéréosélectifs entre les deux énantiomères (figure 22). Les résultats montrent que l'effet inhibiteur du cis-BF qui provoque la diminution des taux des HT pourrait être dû à une carence en iode ou l'inhibition des enzymes essentielles à la production de la T4, la T3 et la conversion de T4 en T3 (Zhang et al.,2019). Il y avait aussi de nombreux rapports sur les effets toxiques de la BF sur les HT, Giroux et al., 2019 ont rapportés que

l'administration orale des doses croissantes de la BF avec l'exposition à des degrés de température élevés chez les alevins de salmonidés juvéniles induit l'augmentation de taux des HT ; les niveaux de la T4 plus élevés que la T3 suggèrent que la T4 n'est pas convertie en T3 par la déiodinase (Giroux et al., 2019).

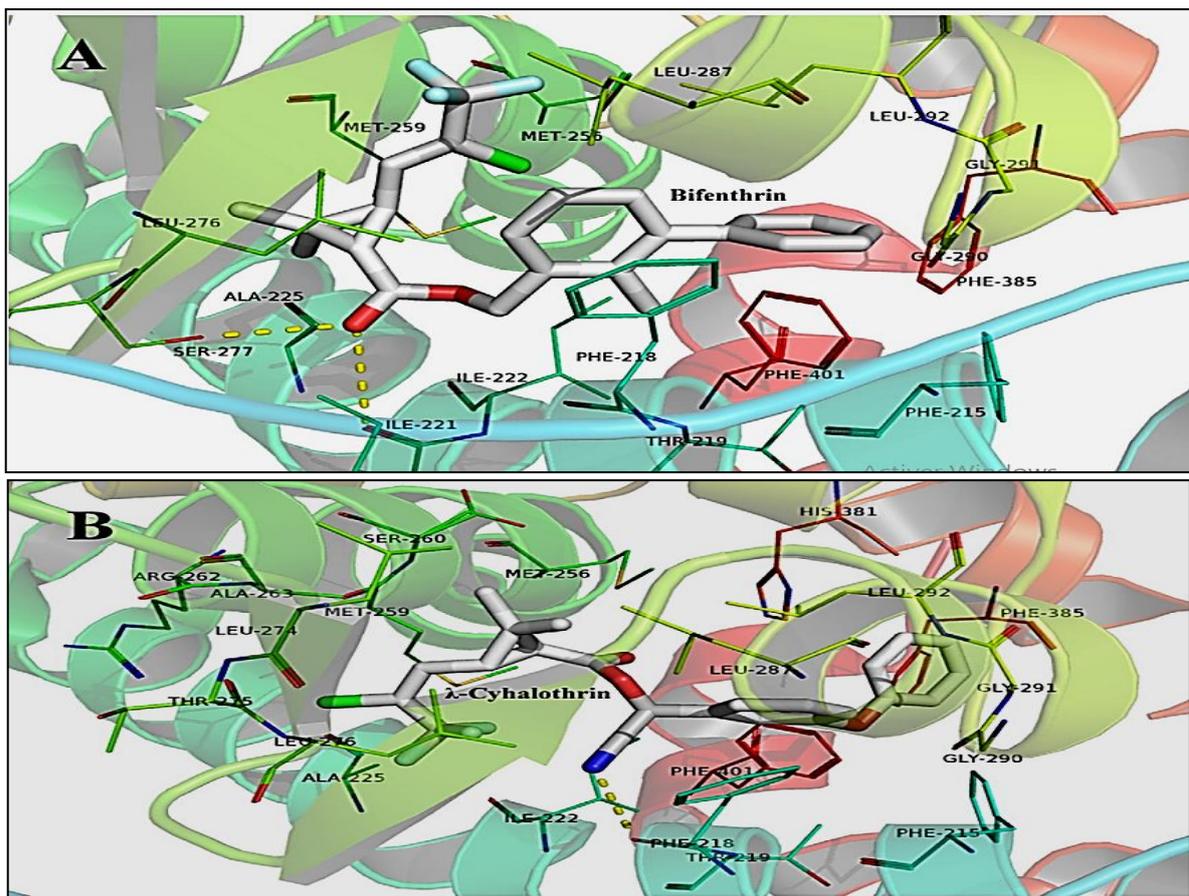
Dans la présente étude, des embryons de poisson zèbre ont été utilisés pour évaluer la perturbation endocrinienne thyroïdienne induite par les PYRs, les résultats ont démontré une accumulation de la BF et le lambda cyhalothrine ( $\lambda$ -CH) avec des concentrations allant de 90,7 à 596,8 ng/g dans les larves de poisson zèbre. De plus, les niveaux des HT et les niveaux transcriptionnels de gènes spécifiques le long de l'axe HPT ont été significativement modifiés. Le traitement à la BF a induit une diminution et une augmentation significatives aux niveaux de la T4 et la T3 respectivement, la réduction de la T4 et l'augmentation du rapport T3/T4 sont généralement observées dans l'hypothyroïdie primaire et considérées comme outre évocatrice d'une atteinte de la fonction thyroïdienne (Tu et al., 2016).



**Figure 22:** les niveaux de la T3 et la T4 chez les têtards *X. laevis* exposés à la rac-cis-BF et ses énantiomères (S-cis-BF et R-cis-BF) pendant 21 et 35 jours (N=3). Abc: différentes lettres représentent des différences statistiquement significatives entre les traitements (Zhang et al., 2019).

### III.3.3. Effets sur les récepteurs des hormones thyroïdiennes :

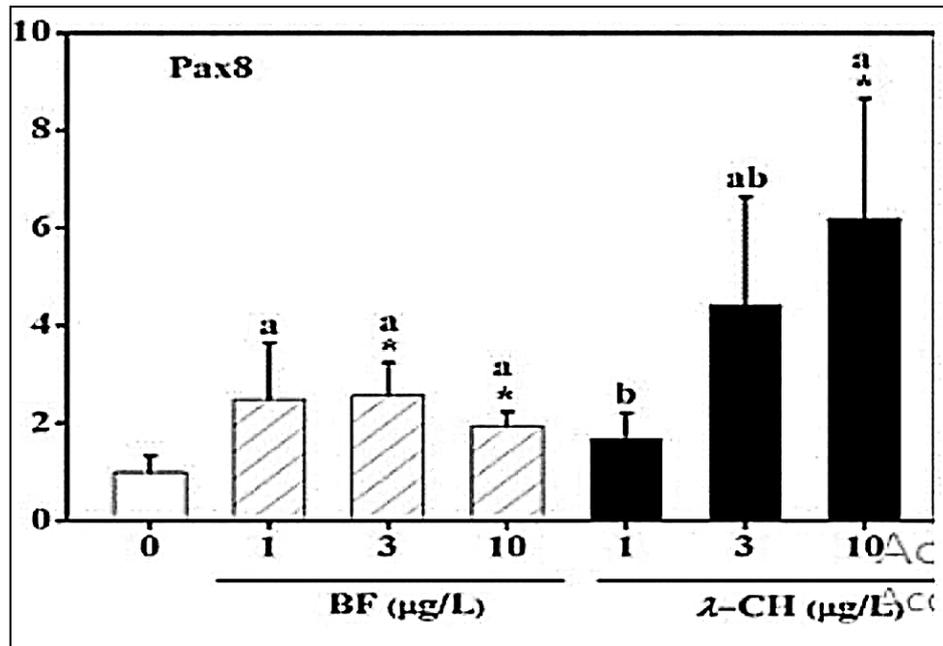
Les HT déclenchent leurs activités biologiques par la liaison avec ces récepteurs de l'hormone thyroïdienne qui comportent des isoformes, telles que TR $\alpha$  et TR $\beta$ . L'étude de Li et al., 2020 montre que ; chez les poissons et autres vertébrés, la TR $\alpha$  et TR $\beta$  remplissent des fonctions différentes et présentent une expression spécifique au tissu et à l'état de développement. Cependant, les niveaux d'expression de ces derniers ont été diminués de manière significative dans les concentrations 0,012, 0,06 et 0,3  $\mu\text{g/L}$  de cis-BF + GO. Autre étude de Tu et al., 2016 rapporté que les analyses d'amarrage moléculaire (figure23) ont révélé que la BF a une affinité de liaison comparativement plus forte pour TR $\alpha$  que  $\lambda$ -CH, ce qui est cohérent avec les niveaux de TH et les données d'expression génique.



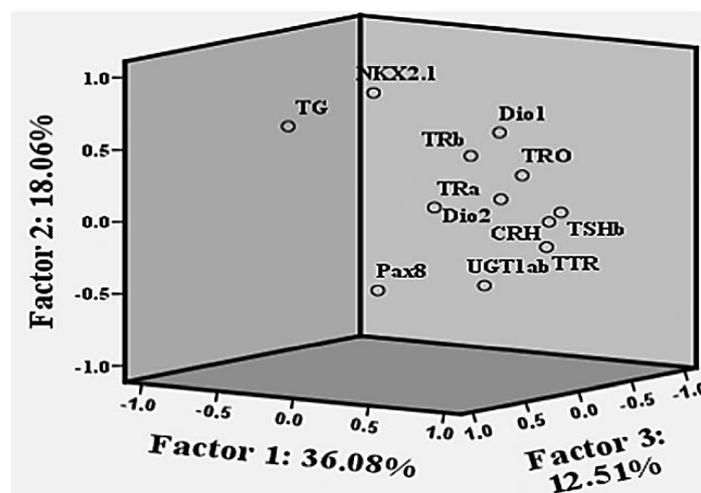
**Figure 23** : A : Mode de liaison de la BF à TR $\alpha$ , B : Mode de liaison de la  $\lambda$ -CH à TR $\alpha$ . Les protéines sont représentées sous forme de bande dessinée. BF et  $\lambda$ -CH et les résidus voisins sont représentés sous forme de bâtonnets (Tu et al., 2016).

### III.3.4. Effets sur le matériel génétique de la thyroïde :

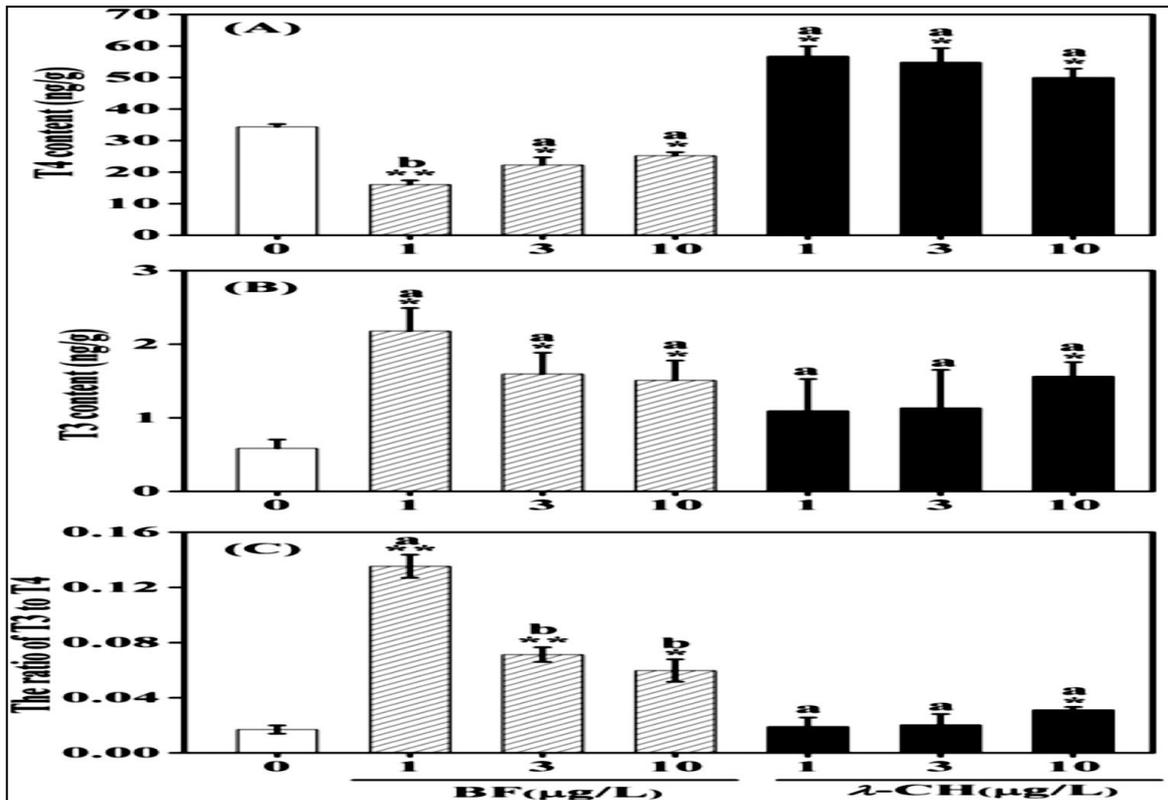
L'exposition aux PE peut entraîner des changements épigénétiques héréditaires, par lesquels les gènes peuvent être activés, réduits ou silence. Des modifications épigénétiques peuvent se produire via des modifications d'histones, la méthylation de l'ADN ou la production de micro ARN. Ces changements peuvent être héritée par la suite aux autres générations (Li et al., 2020). L'étude de Tu et al., 2016 donne que les perturbations de l'homéostasie des HT peuvent être lié à des altérations de l'expression de l'ARNm des gènes impliqués dans l'Axe HPT. L'exposition au BF et au  $\lambda$ -CH a entraîné une augmentation significative dans les niveaux transcriptionnelle de Pax8 chez les larves de poisson zèbre, suggérant un rôle de ces PYRS dans le développement de la glande thyroïdienne dans les premiers stades. Dans les groupes de traitement à la BF, la régulation positive de Pax8 a été impliquée comme mécanisme compensatoire pour les niveaux de T4 supprimés. En revanche, la régulation à la hausse de l'ARNm de Pax8 accompagnant l'augmentation des taux de T4 a été observé chez les larves de poisson zèbre exposées à  $\lambda$ -CH, indiquant que la régulation transcriptionnelle de Pax8 peut être attribuée à différents mécanismes d'action entre BF et  $\lambda$ -CH comme a été montré dans les profils transcriptionnelle des gènes impliqués dans l'axe HPT des embryons de poisson zèbre exposés au BF et au  $\lambda$ -CH (Figure 24). Les résultats de cette étude donnent que la BF et le  $\lambda$ -CH s'accumulent dans les larves de poisson zèbre et modifient les niveaux des HT par des changements significatifs des niveaux transcriptionnelle de TSH $\beta$ , transthyrétine (TTR), Pax8, et TR $\alpha$ . D'autre part les données statistiques, on déduit que la BF et le  $\lambda$ -CH perturbent le système endocrinien thyroïdien du poisson en affectant plusieurs gènes apparentés impliqué dans l'axe HPT (figure 25).



**Figure 24:** Expression génique d'ARNm de Pax8. L'expression dans les larves de poisson zèbre après avoir été exposées à différentes concentrations de la BF et le λ-CH jusqu'à 72 h après la fécondation. Les valeurs représentent la moyenne  $\pm$  SD ( $n = 3$ ), \* $p < 0,05$  et \*\* $p < 0,01$ , par rapport au contrôle. Parmi les gènes marqueurs impliqués dans le développement et la croissance de la thyroïde, Pax8 était significativement régulé positivement par 2,57- et 1,94 fois dans les groupes exposés à 3 et 10  $\mu\text{g/L}$  de BF et 6,2 fois dans les Groupe de traitement 10  $\mu\text{g/L}$  λ-CH.



**Figure 25 :** Diagramme de chargement de l'analyse en composantes principales de l'expression des gènes impliqués dans l'axe HPT dans les larves de poisson zèbre après avoir été exposées au BF et au λ-CH.



**Figure 26:** Niveaux de T4 (A) et T3 (B) et rapport T3/T4 (C) chez les larves de poisson zèbre après avoir été exposées à différentes concentrations de BF et  $\lambda$ -CH jusqu'à 72 h après la fécondation. Les valeurs représentent moyenne  $\pm$  SD ( $n = 3$ ), \* $p < 0,05$  et \*\* $p < 0,01$ , par rapport au contrôle. Les barres avec différentes lettres indiquent une différence significative entre chaque groupe d'exposition ( $\alpha = 0,05$ ) (Tu et al., 2016).

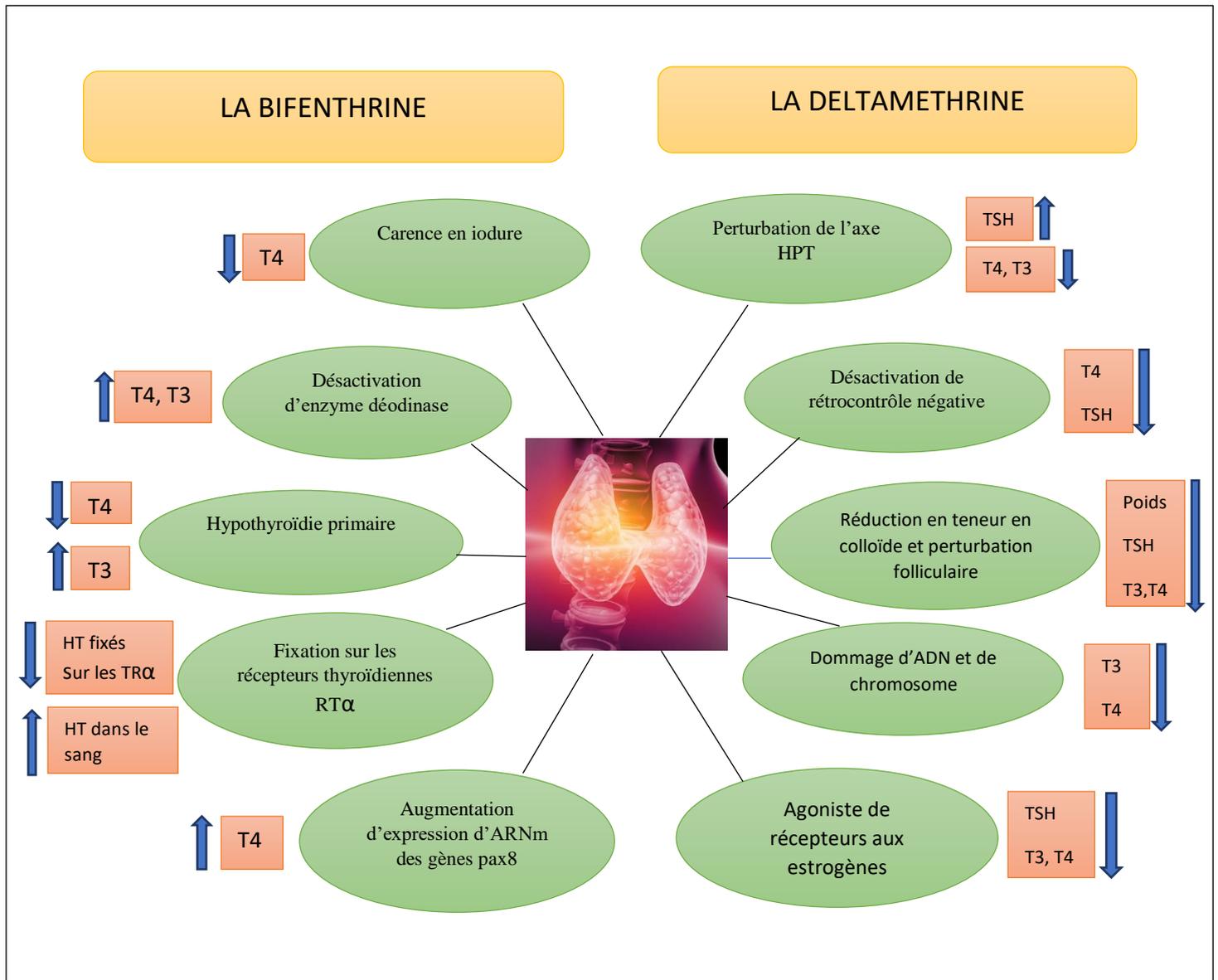


Figure 27 : Schéma récapitulatif des principales perturbations thyroïdiennes induites par la DLM et la BF.

---

---

## *Conclusion générale*

---

---

## Conclusion générale

L'exposition quotidienne aux pesticides présente un danger sur la santé humaine et est considéré actuellement comme un nouveau domaine de recherches scientifiques. Il est à noter que de nombreux grands laboratoires à travers le monde mettent de grands moyens afin d'éclairer sur les mécanismes par lesquelles les pesticides agissent sur les différents systèmes biologiques, y compris le système thyroïdien. Cette recherche bibliographique vise à évaluer la toxicité thyroïdienne chez les animaux après une exposition à deux pesticides nouvellement introduits et largement utilisés en Algérie à savoir la DLT et la BF.

La documentation consultée dans cette étude n'a pas rapporté suffisamment d'informations sur les mécanismes d'action au niveau tissulaire, hormonale et génétique par lesquels la bifenthrine et la deltaméthrine seuls ou en mixture, altèrent l'intégrité structurale et fonctionnelle des cellules thyroïdiennes chez l'organisme animal, que ce soit après une exposition à long terme à des doses réelles ; ou après une exposition à court terme. Nos résultats nous ont permis de conclure que la perturbation de la fonction hormonale représente la principale cause de l'altération des différents aspects de la fonction thyroïdienne par les PYRs. Parmi les mécanismes identifiés conduisant à des désordres fonctionnels de la thyroïde : les troubles d'homéostasie hormonale qui se traduit par des perturbations des taux d'iodure et d'enzymes diodase, la désactivation de rétrocontrôle négative, la perturbation de l'expression des gènes liés à l'axe HPT tel que l'augmentation d'expression d'ARNm de gène *pax8*, l'effet antagoniste de DLM aux récepteurs aux estrogènes et la fixation de la BF sur les récepteurs thyroïdiennes TR  $\alpha$ , la destruction de la morphologie du tissu thyroïdien par la réduction en teneur en colloïde et la perturbation des cellules folliculaires .

Ce travail de thèse peut être complété par des études plus mécanistiques et comme perspectives on propose de :

- Il faut donc envisager de systématiser les mesures d'HT, déterminant des paramètres cérébraux plus sensibles pour évaluer la perturbation HT et effectuer des analyses plus détaillées et études longitudinales en épidémiologie.
- Parce que les changements dans les niveaux d'HT chez les mammifères sont très importants, d'autres études concernant leurs dosimètres, dose-réponse, mécanismes et des caractéristiques synergiques d'interaction sont également nécessaires pour déterminer les effets et les risques potentiels de ces insecticides sur la santé.

- Des études rétrospectives sur des populations choisies en fonction de certains paramètres (individus utilisateurs de pesticides, résidents à proximité de surface agricole) et/ou sur la base de données récoltées à partir de dossiers médicaux des services de l'endocrinologie. Les résultats comptés pourraient aider à faire le point sur la question de l'ampleur des anomalies et pathologies, notamment de system thyroïdien liée aux pesticides dans nos régions.
- Des études expérimentales en utilisant des animaux de laboratoire, notamment des rats, des deux sexes, afin d'examiner l'impact de ces PYRs sur les aspects anatomo-structuro-fonctionnels de l'axe HPT
- Faire des études histopathologies et physiologiques et génétique, même comportementales pour bien étudier les effets de ce pesticide
- Développer une dose spécifique de lycopène qui pourrait être un agent approprié pour prévenir les dommages à l'ADN induits par la génotoxicité par la DLM.

---

---

## *Références bibliographiques*

---

---

## Références bibliographiques

### A

- ✓ Abd Al-Zahra, S. A. (2017). Determination of insecticide deltamethrin residues in local and imported raw milk samples collected from different animal's species and the effect of processing heat treatment on its content in milk. *The Iraqi Journal Of Veterinary Medicine*, 41(1), 49-54.
- ✓ Abdel-Kader, S. M., & Abdel-Rahman, M. (2005). Effect of deltamethrin on transmission of gamma amino butyric acid (GABA) and thyroid hormones in adult male albino rats. *Isotope And Radiation Research*
- ✓ Abdul-Hamid, M., & Salah, M. (2013). Lycopene reduces deltamethrin effects induced thyroid toxicity and DNA damage in albino rats. *The Journal Of Basic & Applied Zoology*, 66(4), 155-163.
- ✓ Angahar, L.T. (2017). Investigations of acute toxicity and neurotoxin effects of aqueoextracted pyrethroid (deltamethrin) from insecticide treated mosquito net on *Clarias gariepinus* and *Heterobranchus bidorsalis*. *Moj Biology And Medecine*.1(4) : 00020.
- ✓ Arrangoiz, R., Cordera, F., Caba, D., Muñoz, M., Moreno, E., & De León, E. L. (2018). Comprehensive review of thyroid embryology, anatomy, histology, and physiology for surgeons. *International Journal Of Otolaryngology And Head & Neck Surgery*, 7(4), 160-188.

### B

- ✓ Baboudjian, M., Pinol, J., Ly, C., Boissier, R., & Lechevallier, É. (2019). Les perturbateurs endocriniens en urologie : quelles informations communiquer à nos patients. *Progrès En Urologie-FMC*, 29(2), F33-F39.
- ✓ Benhaberou Brun, D. (2014). L'hypothyroïdie : l'épidémie silencieuse. *PERSPECTIVE INFIRMIERE*, 11(3), 25-27
- ✓ Benvenga, S., Tuccari, G., Ieni, A., & Vita, R. (2018). Thyroid gland: anatomy and physiology. Reference module in biomedical sciences. Elsevier, Amsterdam. [https://doi.org/10.1016/B978-0-12-80123-3\\_8-3](https://doi.org/10.1016/B978-0-12-80123-3_8-3).

- ✓ Bernhard Kleine et Winfried G. Rossmanith (2016), Hormon and endocrin system, *Springer Cham Heidelberg New York Dordrecht London*.
- ✓ Berthélémy, S. (2015). L'hypothyroïdie, un trouble sous surveillance. *Actualités Pharmaceutiques*, 54(545), 37-40.
- ✓ Berthélémy, S. (2016). Enjeux du traitement de l'hyperthyroïdie. *Actualités Pharmaceutiques*, 55(555), 36-39.
- ✓ Bezanson, C. Perturbateurs Endocriniens. (2017)
- ✓ Brucker-Davis, F., Hiéronmus, S., &Fénichel, P. (2016). Thyroïde et environnement. *La Presse Médicale*, 45(1), 78-87.

### Ƨ

- ✓ Caroline Lepage, 2018. Thyroïde le traitement qui sauve existe. *Solide Formation En Biologie Médicale*.
- ✓ Carvalho Dp, Dupuy C. Thyroid hormone biosynthesis and release. *Mol Cell Endocrinol*, 458 :6-15.
- ✓ Chrustek, A., Hołyńska-Iwan, I., Dziembowska, I., Bogusiewicz, J., Wróblewski, M., Cwynar, A., &Olszewska-Słonina, D. (2018). Current research on the safety of pyrethroid sused as insecticides. *Medicina*, 54(4), 61.

### Ƨ

- ✓ Dar, M. A., Raina, R., Mir, A. H., Verma, P. K., Pankaj, N. K., &Sultana, M. (2016). Protective role of l-ascorbic acid in oxidative stress induced by repeated oral administration of bifenthrin in wistar rats. *Journal Of Animal Research*, 6(1), 39.
- ✓ Davis, P.J., Glinsky, G.V., Lin, H.-Y., And Mousa, S.A. (2016b). Actions Of Thyroid Hormone Analogues On Chemokines. *J. Immunol. Res.* 2016, 3147671.

### Ƨ

- ✓ El-Defrawy, S. H. S., Sobhy, H. M., El-Kholy, T. A., El-Hashash, S. A., & Sultan, H. A. (2020). Protective effect of moringa and sage on fertility impairment induced by synthetic pyrethroids in male rats. *Egyptian Journal Of Chemistry And Environmental Health*, 6(2), 13-27.

F

- ✓ Farokhi, F., & Taravati, A. (2014). Pesticide Exposure and thyroid function in Adult Male Sprayers. *International Journal Of Medical Investigation*, 3(4), 0-0.
- ✓ Fenichel, P., Brucker-Davis, F., & Chevalier, N. (2016). Perturbateurs endocriniens–reproduction et cancers hormono-dépendants. *La Presse Médicale*, 45(1), 63-72.
- ✓ Fini, J. B., & Demeneix, B. (2019). Les perturbateurs thyroïdiens et leurs conséquences sur le développement cérébral. *Biologie Aujourd'hui*, 213(1-2), 17-26.

G

- ✓ Gabioud, F., Ferrara, L., & Oppliger, E. (2021). Les perturbateurs endocriniens contenus dans les cosmétiques ont-ils un impact sur le fœtus de sexe masculin ? *Travail De Bachelor* (Doctoral Dissertation, Haute Ecole De Santé Genève).
- ✓ Gargouri, B., Bhatia, H. S., Bouchard, M., Fiebich, B. L., & Fetoui, H. (2018). Inflammatory and oxidativemechanisms potentiate bifenthrin-induced neurological alterations and anxiety-like behavior in adult rats. *Toxicology Letters*, 294, 73-86.
- ✓ Gençoğlu, C., & Akkuş, E. (2020). Egzersize tiroid hormon yanıtları. *Medical Sciences*, 15(3), 71-80.
- ✓ Giroux, M., Gan, J., & Schlenk, D. (2019). The effects of bifenthrin and temperature on the endocrinology of juvenile chinook salmon. *Environmental Toxicology And Chemistry*, 38(4), 852-861.
- ✓ Godin, R. (2015). Effet de certains perturbateurs endocriniens (pesticides) sur la reproduction chez le rat Wister.

H

- ✓ Hénault-Ethier, L., Soumis, N., & Bouchard, M. (2016). Impacts des insecticides pyréthrinoïdes sur la santé humaine et environnementale. *Équiterre*.
- ✓ Hołyńska-Iwan, I., Bogusiewicz, J., Chajdas, D., Szewczyk-Golec, K., Lampka, M., & Olszewska-Słonina, D. (2018). the immediate influence of deltamethrin on ion transport through rabbit skin.. *Pesticide Biochemistry And Physiology*, 148, 144-150.

- ✓ Hughes, M. F., & Edwards, B. C. (2016). In vivo dermal absorption of pyrethroid pesticides in the rat. *Journal Of Toxicology And Environmental Health, Part A*, 79(2), 83-91.

## I

- ✓ Jacob D., Philippe G., Ji-Dong Gu, Kevin C. Jones, Thomas P. Knepper, Abdelazim M. Negm, Alice Newton, Duc Long Nghiem, Sergi Garcia-Segura, (2020). Pyrethroid insecticides. Institute Of Environmental Assessment And Water Research (IDAEA-CSIC) Barcelona, Spain 317p .
- ✓ Ji, C., Tanabe, P., Shi, Q., Qian, L., Mcgruer, V., Magnuson, J. T., Schlenk, D. (2021). Stage dependent enantio selective metabolism of bifenthrin in embryos of zebra fish. *Environmental Science & Technology*, 55(13), 9087-9096.
- ✓ Johnstone, C., Hendry, C., Farley, A., & McLafferty, E. (2014). Endocrine system: Part 1. *Nursing Standard*, 28(38).

## K

- ✓ Kadiri, S. (2021). Cytoponction thyroïdienne : influence thérapeutique
- ✓ Kaneko, H. (2010). Pyrethroid chemistry and metabolism. In *Hayes' Handbook of Pesticide Toxicology* (Pp. 1635-1663).
- ✓ Kumar, A., Sasmal, D., & Sharma, N. (2015). An insight in to deltamethrin induced apoptotic calcium, p53 and oxidative stress signaling pathways. *Toxicology And Environmental Health Sciences*, 7(1), 25-34.

## L

- ✓ Li W, Lybrand DB, Zhou F, Last RL, Pichersky E. (2019) Pyrethrin biosynthesis: The cytochrome P450 oxidoreductase CYP82Q3 Converts Jasmoline to Pyrethrolin. *Plant Physiol*. Doi: 10.1104/Pp.19.00499. PMID: 31451551; PMCID: PMC6836846.

- ✓ Li, M., Zhu, J., Fang, H., Wang, M., Wang, Q., & Zhou, B. (2020). Coexposure to environmental concentrations of cis-bifenthrin and grapheneoxide: adverse effects on the nervous system duringmet amorphic development of *Xenopus laevis*. *Journal of hazardous materials*, 381, 120995.
- ✓ Liu, Y. C., Yeh, C. T., & Lin, K. H. (2019). Molecular functions of thyroid hormone signaling in regulation of cancer progression and anti-apoptosis. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(20), 4986.
- ✓ Lu, Q., Sun, Y., Ares, I., Anadón, A., Martínez, M., Martínez-Larrañaga, M. R., & Martínez, M. A. (2019). Deltamethrin toxicity: A review of oxidative stress and metabolism. *Environmental Research*, 170, 260-281.
- ✓ Lu, S. Y., Lin, P., Tsai, W. R., & Weng, C. Y. (2018). Deltamethrin alters thyroid hormones and delays pubertal development in male and female rats. In *Comparative Endocrinology Of Animals*.
- ✓ Lu, X., Zhu, Y., & Zhu, T. (2017). Endocrine system. In *Adverse Effects of Engineered Nano materials* (Pp. 339-355).



- ✓ Maiga, I., Valdes-Socin, H., Delwaide, J., Beckers, A., & Sidibe, A. T. (2014). Dysthyroïdies iatrogènes. In *Annales d'Endocrinologie* (Vol. 75, No. 5-6, p. 493).
- ✓ Mancino, G., Miro, C., Di Cicco, E., Dentice, M. (2021). Thyroid hormone action in epidermal development and homeostasis and its implications in the pathophysiology of the skin. *Journal Of Endocrinological Investigation*, 44(8).
- ✓ Masson, P. (2014). Désordres thyroïdiens et attitude de l'odontologiste. Thèse de médecine. Université De Lorraine.
- ✓ Matsuo, N. (2019). Discovery and development of pyrethroid insecticides. *Proceedings of The Japan Academy, Series B*, 95(7), 378-400.
- ✓ Meena, P. (2022). Method validation for the analysis of bifenthrin residue in different soils.
- ✓ Mekircha, F., Chebab, S., Gabbianelli, R., & Leghouchi, E. (2018). The Possible ameliorative effect Of *Olea Europaea* L. Oil against deltamethrin-induced oxidative stress and Alterations of serum concentrations of thyroid and reproductive hormones in adultfemale rats. *Ecotoxicology And Environmental Safety*, 161, 374-382.
- ✓ Mellouki, A. (2018). Etude du bilan sanguin chez des patients atteints de la thyroïdite de Hashimoto dans la région de Guelma.

- ✓ Michael F. Hughes, David G. Ross, Brenda C. Edwards, Michael J. Devito & James M. Starr (2015). Tissue time course and bioavailability of the pyrethroid insecticide bifenthrin in the long-evans rat.
- ✓ Mokhtari, M., & Mouhouche, F. (2016). Determination of bifenthrin levels in tomato and strawberry products in the region of Algiers (Algeria). *Advances In Environmental Biology*, 10(10), 62-70.
- ✓ Mondal, S., Raja, K., Schweizer, U., & Mugesh, G. (2016). Chemistry and biology in the biosynthesis and action of thyroid hormones. *Angewandte Chemie International Edition*, 55(27), 7606-7630.
- ✓ Monneret, C. (2017). What is an endocrine disruptor? *Comptes Rendus Biologies*, 340(9-10), 403-405.
- ✓ Moog, N. K., Entringer, S., Heim, C., Wadhwa, P. D., Kathmann, N., & Buss, C. (2017). Influence of maternal thyroid hormones during gestation on fetal brain development. *Neuroscience*, 342, 68-100.
- ✓ Msellek, H. (2016). Profil immunobiologique des dysthyroïdies au CHU de Marrakech. Thèse de médecine. Université de Cadi Ayyad.

*P*

- ✓ Pan, Z. H. U., Sai, F. A. N., Hong, Z. J., Hong, M. I. A. O., Li, J. G., Zhang, G. W., & Wu, Y. N. (2014). Application of gas chromatography-mass spectrometry in analyzing pharmacokinetics and distribution of deltamethrin in miniature pig tissues. *Biomedical And Environmental Sciences*, 27(6), 426-435.
- ✓ Pandey, S. P., & Mohanty, B. (2015). The neonicotinoid pesticide imidacloprid and the dithio carbamate fungicide mancozeb disrupt the pituitary–thyroid axis of a wildlife bird. *Chemosphere*, 122, 227-234.
- ✓ Pillière, F., & Bouslama, M. (2016). Perturbateurs Endocriniens.
- ✓ Pirahanchi, Y., Toro, F., & Jialal, I. Physiology, Thyroid Stimulating Hormone.
- ✓ Pitzer, E. M., Williams, M. T., & Vorhees, C. V. (2021). Effects of pyrethroids on brain development and behavior: deltamethrin. *Neurotoxicology And Teratology*, 87, 106983.

*R*

- ✓ Rehman, H., Aziz, A. T., Saggu, S. H. A. L. I. N. I., Abbas, Z. K., Mohan, A. N. A. N. D., & Ansari, A. A. (2014). Systematic review on pyrethroid toxicity with special reference to deltamethrin. *Journal Of Entomology And Zoology Studies*, 2(6), 60-70.
- ✓ Rousseau, J. P. (2020). Rôle des hormones thyroïdiennes sur le développement neurologique des circuits cardio-respiratoires chez le rongeur.
- ✓ Rousset, B., Dupuy, C., Miot, F., & Dumont, J. (2015). Thyroid hormone synthesis and secretion. *Endotext [Internet]*.

### J

- ✓ Shui; Yuan, L. U; Pinpin, Lin; Wei-Ren , Tsai And Chen-Yi Weng( 2018). Reviewed development in male and female rats. submitted: May 30th 2018
- ✓ Syed, F., Awasthi, K. K., Chandravanshi, L. P., Verma, R., Rajawat, N. K., Khanna, V. K., ... & Soni, I. (2018). Bifenthrin-induced neurotoxicity in rats: involvement of oxidative stress. *Toxicology Research*, 7(1), 48-58.

### J

- ✓ Tang, W., Wang, D. I., Wang, J., Wu, Z., Li, L., Huang, M., & Yan, D. (2018). Pyrethroid pesticide residues in the global environment: an overview. *Chemosphere*, 191, 990-1007.
- ✓ Tremblin, G., & Marouf, A. (2021). Chapitre 24 les plantes insecticides. In *Abrégé De Biologie Végétale Appliquée* (Pp. 441-448).
- ✓ Tu, W., Xu, C., Lu, B., Lin, C., Wu, Y., & Liu, W. (2016). Acute exposure to synthetic pyrethroids causes bioconcentration and disruption of the hypothalamus–pituitary–thyroid axis in zebra fish embryos. *Science of the total environment*, 542, 876-885.

### U

- ✓ 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.

W

- ✓ Wémeau, J. L. (2014). Chapitre 3 : Thyroïde. *Endocrinologie, Diabète, Métabolisme Et Nutrition Pour Le Praticien*, 41-91.
- ✓ Wémeau, J. L., Espiard, S., Vlaeminck-Guillem, V., & Jaffiol, C. (2020). Différents degrés de sensibilité aux hormones thyroïdiennes. *Bulletin De l'Académie Nationale De Médecine*, 204(2), 186-197.

X

- ✓ Xiang, D., Han, J., Yao, T., Wang, Q., Zhou, B., Mohamed, A. D., & Zhu, G. (2017). Editor's highlight: structure-based investigation on the binding and activation of typical pesticides with thyroid receptor. *Toxicological Sciences*, 160(2), 205-216.
- ✓ Xu, Z., Zhu, L., Yang, Y., Zhang, Y., Lu, M., Tao, L., & Xu, W. (2021). Bifenthrin induces dna damage and autophagy in *spodoptera frugiperda* (sf9) insect cells. *In Vitro Cellular & Developmental Biology-Animal*, 57(3), 264-271.

Y

- ✓ Yang, Y., Wu, N., & Wang, C. (2018). Toxicity of the pyrethroid bifenthrin insecticide. *Environmental Chemistry Letters*, 16(4), 1377-1391.

Z

- ✓ Zhang, J., Liu, H., Li, J., Lou, L., Zhang, S., Feng, D., & Feng, X. (2020). Exposure to deltamethrin in adolescent mice induced thyroid dysfunction and behavioral disorders. *Chemosphere*, 241, 125118.

<b>Présenté par :</b> - Bouabdellah Safia - Sahraoui Nada	<b>Encadrente:</b> Dr Beghoul <b>Date de soutenance:</b> 10/ 09 /2022
<b>Titre de mémoire : Enquête bibliographique sur la toxicité thyroïdienne des pyréthrinoïdes, exemple de la deltaméthrine et la bifenthrine</b>	
<b>Nature du diplôme :</b> Master en biologie <b>Option :</b> Biochimie et santé	
<b>Résumé</b> Les pyréthrinoïdes sont une classe d'insecticides de plus en plus utilisés dans l'agriculture, la médecine et la lutte antiparasitaire domestique, leur utilisation provoque de nombreux dégâts atteignant aussi l'homme que les animaux qui se traduisent par des maladies touchant les grandes fonctions d'organisme. Dans cette étude nous sommes intéressés à l'étude de l'aspect biochimique et histologique de la toxicité de deux pyréthrinoïdes de synthèse : la deltaméthrine et la bifenthrine sur la thyroïde. Cette étude suggère qu'ils sont susceptibles d'induire une génotoxicité sur les cellules thyroïdiennes apparaît par des dommages d'ADN et des chromosomes qui conduit à une diminution du taux des hormones thyroïdiennes pour la deltaméthrine et une augmentation d'expression de gène pax 8 pour la bifenthrine. L'étude histologique illustre des atteintes tissulaires qui se manifestent par une perturbation folliculaire et une diminution de teneur en colloïde avec un abaissement de poids qui résulte de stress oxydatif induit par la deltaméthrine, cependant l'action de la bifenthrine sur les tissus n'est pas encore bien connue, mais certains pyréthrinoïdes de la même classe cause une hyperplasie folliculaire. L'ensemble des résultats obtenus indiquent que la deltaméthrine et la bifenthrine provoquent plusieurs effets néfastes sur la thyroïde, dont les plus importants sont la génotoxicité, le stress oxydatif conduisant aux destructions tissulaires et au dérèglement des niveaux des hormones thyroïdiennes qui se traduisent par plusieurs maladies de la thyroïde.	
<b>Mots clés :</b> bifenthrine, deltaméthrine, thyroïde, toxicité.	
<b>Abstract</b> Pyrethroids are a class of insecticides increasingly used in agriculture, medicine and domestic pest control, their use causes a lot of damage reaching both humans and animals, resulting diseases and affecting major functions of an organism. In this research, we focus on the biochemical and histological aspects of the thyroid toxicity of two synthetic pyrethroids deltamethrin and bifenthrin. This study suggests that these pesticides are likely to induce genotoxicity on thyroid cells appears by DNA and chromosome damages which leads to a decrease in thyroid hormones levels for deltamethrin and an increase in the expression of Pax 8 gene for bifenthrin. The histological study illustrates tissue damage which is manifested by follicular disturbance and a decrease in colloid content with a lowering of weight resulting from oxidative stress concern deltamethrin, however the action of bifenthrin on the tissues is not yet well known, but some pyrethroids of the same class cause follicular hyperplasia. All the results obtained indicate that deltamethrin and bifenthrin induce several harmful effects on the thyroid, the most important are genotoxicity, oxidative stress leading to tissue destruction and disruption in the levels of thyroid hormones which results in several disease of thyroid.	
<b>Key words:</b> Bifenthrine, Deltamethrin, thyroid, toxicity.	
<b>المخلص.</b> البيريثرويدات هي فئة من المبيدات الحشرية تستعمل بشكل متزايد في الزراعة والطب و إبادة الحشرات المنزلية حيث يسبب استخدامها العديد من الأضرار التي تمس كل من الإنسان والحيوان مما يؤدي إلى أمراض تؤثر على الوظائف الأساسية للكائن الحي. نهدف من خلال هذا البحث إلى التعرف على الجانب البيوكيميائي والنسجي لسمية اثنين من البيريثرويدات الصناعية الديلتاميثرين و البيفترين على الغدة الدرقية. من خلال هذا البحث تمكنا من الوصول إلى نتائج حول هذه السمية والتي تتمثل بشكل أساسي في السمية الجينية في خلايا الغدة الدرقية والتي تتجلى في تلف الحمض النووي والكروموزوم مما يؤدي إلى انخفاض مستويات هرمونات هذه الغدة بالنسبة للدلتاميثرين وزيادة التعبير الجيني للباكس 8 بالنسبة للبيفترين. إضافة إلى ذلك بينت الدراسة النسيجية حدوث تلف في الأنسجة يتمثل في تهديم الخلايا الجريبية وانخفاض نسبة الكولويد مع انخفاض وزن الغدة الدرقية في حالة الدلتاميثرين، لكن طريقة تأثير البيفترين على الأنسجة لم تدرس جيداً بعد إلا أن بعض البيريثرويدات من نفس الفئة تسبب تورم في النسيج الجريبية. تشير جميع النتائج التي تم الحصول عليها من خلال هذا البحث إلى أن الدلتاميثرين والبيفترين يسببان العديد من الآثار الضارة للغدة الدرقية، وأهمها السمية الجينية، و أيضاً الإجهاد التأكسدي الذي يؤدي إلى تدمير الأنسجة واضطراب مستويات هرموناتها مما يعرضها إلى العديد من الأمراض.	
<b>الكلمات المفتاحية:</b> البيفترين، الدلتاميثرين، الغدة الدرقية، السمية.	