

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 والحياة
قسم البيولوجيا الجزيئية
والخلوية

Mémoire de fin d'étude

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

Option: Biochimie

Thème

**Enquête bibliographique sur l'hépatotoxicité
des pyréthrinoides, exemple de la
deltaméthrine et de la bifenthrine**

Membre de jury :

Présidente : Dr. Kribeche Aicha

Examinatrice : Dr. Rouibah Hassiba

Encadrant : Dr. Beghoul Afafe

Présenté par :

Madi Souad

Kamah Hafssa

Année universitaire 2022-2023

N°d'ordre :

Remerciement

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

Nous exprimons les grands remerciements au Dr. Beghouf Afafé, qu'elle a encadrée et dirigée ce travail.

Nous tenons également à remercier Dr. Kribeche Aïcha qui nous a fait un grand honneur en acceptant de présider ce jury.

Nos remerciements s'orientent ensuite vers Dr. Rouïbah Hassiba qui nous a fait

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

*Nos plus vifs remerciements vont également à :
la promotion de biochimie*

Nous remercions également l'ensemble des enseignants qui ont contribué à notre formation universitaire

Enfin, nous tenons à remercier mes ami(e)s pour leurs soutiens et encouragements

Merci à tous.



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 mon très cher Baba **Azzeddine** et À ma très chère mère **Aicha** pour ses soutiens moraux, et pour tous les sentiments d'affection et d'amour qui représentent pour moi le pilier de tous mes efforts. Et qui n'ont cessé de me combler par leur amour et leur tendresse.*

♥ Merci Mama ; Merci Papa ♥

*A mes chères parent de ma marie papa **Rachid** et ma mère **Fatiha** et sa famille chacun en son nom, merci pour leur soutien et leurs encouragements.*

*A mes chers frères et sœur : **Nassim** ; **Abd Erahmenne** ; **Fouzia** et mon cher grand frère, **Khaled** qui n'est pas moins dans mon cœur que mon père, et il a toute ma gratitude*

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 mon cher mari **Zouhir** qui était soldat en secret, qui m'a encouragé et m'a donné confiance et force.*

A la famille de mon mari, chacun en son nom, merci pour leur soutien et leurs encouragements.

*A ma collègue ; amie et sœur **hafssa***

*A mes meilleurs **amis** qui j'ai partagé des moments de joie et de peine **Manel** et **Yassmina***

je vous aime. A toute ma chère grande famille et à tous ceux qui ont souhaité ma réussite et y ont contribué, même avec un mot gentil.

♥ Souad ♥



Dédicaces



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

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

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

Merci Mama

*Je remercie toute ma famille sans exception, en particulier mon frère **Yahya***

A mon cher fiancé, qui j'ai toujours trouvé le soutien et le réconfort, merci pour ta belle présence, que Dieu te garde pour moi.

*À ma chère amie et sœur **Souad**, je dis merci et félicitations pour notre diplôme, et que Dieu nous en fasse un bon début pour ce qui est à venir.*

*A toutes mes chères meilleures amies **Manel** et **Yasmina**.*

Mes remerciements s'adressent également à tous les professeurs qui ont enseigné, que Dieu vous récompense.

♥**Hafssa**♥

Sommaire

Introduction.....	1
Chapitre I: Les pesticides pyréthrénoïdes	
I.1. Les pesticides	4
I.1.1. La généralité	4
I.1.2. La classification des pesticides.....	4
I.2. Les pyréthrénoïdes	5
I.2.1. La définition et l'origine.....	5
I.2.2. L'exposition aux pyréthrénoïdes	7
I.2.3. La classification	8
I.2.4. La toxicité des PYRs	9
I.2.5. Le mécanisme d'action des PYRs.....	10
I.3. La deltaméthrine.....	11
I.3.1. La définition	11
I.3.2. Les caractéristiques physicochimiques.....	12
I.3.3. La toxicocénitiques de la DLM.....	13
I.3.3.1. L'absorption.....	13
I.3.3.2. La distribution.....	13
I.3.3.3. Métabolisme	14
I.3.3.4. Élimination	15
I.3.4. Mécanisme d'Action de DLM.....	15
I.3.5. Toxicité de DLM.....	16
I.4. La bifenthrine	18
I.4.1. Définition.....	18
I.4.2. Les caractéristiques physico-chimiques de la BF.....	18
I.4.3. Toxicocénitique de la BF	20
I.4.3.1. Absorption et distribution	20
I.4.3.2. Métabolisme	20
I.4.3.3. Élimination de la BF.....	21
I.4.4. Mode d'action de BF.....	22

I.4.4. Toxicité de BF.....	22
----------------------------	----

Chapitre II : L'hépatotoxicité des pesticides

II.1. Généralité	26
II.2. Les cellules hépatiques	27
II.2.1. Les cellules parenchymateuses	28
II.2.1.1. Les hépatocytes	28
II.2.3. Les cellules non parenchymateuses	29
II.2.3.1. Les macrophages résidents.....	29
II.2.3.2. Les cellules étoilées (cellules Ito)	29
II.2.3.3. Les cellules endothéliales et sinusoides	30
II.2.3.4. Les cellules épithéliales biliaires ou cholangiocytes	30
II.3. L'hépatotoxicité	30
II.4. Les atteintes hépatiques	30
II.4.1. L'apoptose hépatique.....	31
II.4.2. La nécrose hépatique.....	31
II.4.3. La stéatose hépatique	32
II.4.4. La fibrose hépatique	32
II.4.5. La cirrhose hépatique.....	32
II.5. Les lésions hépatiques aiguës et chroniques	34
II.6. Les marqueurs biochimiques hépatiques.....	34
II.6.1. Les transaminases.....	34
II.6.2. Gamma-glutamyltransférase.....	35
II.6.3. La bilirubine.....	36
II.6.4. La phosphatase alcaline	36
II.6.5. Le lactate déshydrogénase (LDH).....	36

Chapitre III : Hépatotoxicité induit par deltaméthrine et bifenthrine

III.1. Généralité.....	40
III.2. L'effet de la DLM sur le système hépatique	40
III.2.1. Effet sur le poids.....	40
III.2.2. Effets sur l'histologie	41
III.2.3. Effet sur le système oxydative hépatique	43
III.2.4. Effet sur les paramètres biochimiques	47

II.2.5. Effet sur l'ADN des cellules hépatique.....	48
II.2.6. Effet sur l'inflammation hépatique et induction d'apoptose	49
III.3. Effets de la BF sur le foie.....	51
III.3.1. Effet de la BF sur les enzymes et les marqueurs biochimiques du foie	51
III.3.2. Effet de la BF sur l'histologie hépatique	53
III.3.3. La BF et induction de stress oxydatif	57
III.3.4. Effet de la bifenthrin sur le poids hépatique.....	61
III.3.5. Effet de la BF sur les gènes lié au système immunitaire.....	62
III.3.6. Dysfonctionnement mitochondrial causé par le BF	63
Conclusion	66

Liste des figures

Figure 01 : Classification des pesticides.....	5
Figure 02 : Fleur de pyrèthre	6
Figure 03 : Structures des six pyréthrinés naturelles trouvées dans le <i>Tanacetum cinerariifolium</i>	6
Figure 04 : Mode d'exposition aux PYRs.....	8
Figure 05 : structures chimiques de type I et II couramment utilisés des PYRs	9
Figure 06 : Mode d'action des PYRs sur les neurones.....	11
Figure 07 : Métabolisme de DLM par les CYP450 et estérase	15
Figure 08 : Effet de la DLM sur les canaux sodique Voltage-dépendant	16
Figure 09 : La DLM induit un stress oxydatif et divers effets toxiques	17
Figure 10 : la DLM induit des réactions inflammatoires et l'apoptose	18
Figure 11 : Principales voies métaboliques de la BF dans les microsomes hépatique de rat et humain	21
Figure 12 : pourcentage d'excrétion des doses cumulatif de la BF dans l'urine et les matières fécales pendants 5 jour d'exposition cutané chez des rats males	22
Figure 13 : Cytotoxicité induit par la BF on induisant un stress oxydative.....	23
Figure 14 : localisation du foie dans le corps humain	26
Figure 15 : Pourcentage de volume total des compartiments cellulaires et extracellulaires dans le foie.....	27
Figure 16 : Structure du foie et types cellules	28
Figure 17 : Progression des maladies chroniques du foie	32
Figure 18 : Les voies extrinsèque et intrinsèque de l'apoptose	33
Figure 19 : Signalisation méditée par la nécrose.....	34
Figure 20 : Mésure du poids absolu du foie chez les rats femelles témoins et rats traités par la DLM	41
Figure 21 : Teneur en MDA du foie chez le poisson <i>Cyprinus carpio</i> L. exposé à la DLM (0,08, 0,4 ou 0,8 g/L) en condition semi-statique après 4, 15 et 30 jours d'exposition	42
Figure 22 :	43

Figure 23 : Teneur en MDA du foie chez le poisson <i>Cyprinus carpio</i> L. exposé à la DLM....	44
Figure 24 : Activité de la catalase hépatique chez <i>Cyprinus carpio</i> L. exposés à la DLM	45
Figure 25 : Activité glutathion-S-transférase hépatique chez <i>Cyprinus carpio</i> L. exposé à la DLM	45
Figure 26 : Activité glutathion réductase hépatique chez <i>Cyprinus carpio</i> L. exposés à la DLM	46
Figure 27 : Induction de fibrose hépatique par le stress oxydatif induit par la DLM.....	47
Figure 28 : Effet de différentes concentrations (0,01 à 10 μ M) de la DLM sur l'ASAT et l'ALAT dans la culture primaire d'hépatocytes de poissons du lac de Van.....	48
Figure 29 : Les dommages d'ADN des hépatocytes des rates	49
Figure 30 : Effet de la DLM sur l'expression de cox-2 et p53 dans les tissus hépatiques.....	50
Figure 31 : Les histogrammes du niveau d'expression relatif d'expression normalisée des protéines	51
Figure 32 : Schéma récapitulatif des principaux effets de la DLM sur le foie	51
Figure 33 : Coupe histopathologique de foie exposé au BF	55
Figure 34 : Coupe histopathologique du foie montrant des hépatocytes hypertrophiés avec inflammation, vacuolisation et congestion des canaux chez les pigeons traités	56
Figure 35 : Section du foie montrant une hypertrophie, une détérioration des hépatocytes et une augmentation du diamètre des voies biliaires	56
Figure 36 : Coupe du foie des pigeons du groupe témoin montrant une structure histologique normale des cellules hépatiques avec un espace sinusoidal approprié ayant des cellules de Kuppfer. Cela montre également le diamètre normal de la bile conduite.....	57
Figure 37 : Effet de la supplémentation en persley (<i>Petroselinum crispum</i>) PLO (réduit le niveau d'agressivité de BF) sur le statut antioxydant et les variables oxydatives dans le tissu hépatique des poissons <i>O. niloticus</i> exposés au BF pendant 60 jours consécutifs	58
Figure 38 : Effet de la bifenthrin sur le stress et les paramètres biochimiques de foie	59

Figure 39 : Résumer graphique de l'apoptose induit par bifenthrin	60
Figure 40 : Effet de la supplémentation en PLO sur le schéma d'expression des gènes liés au stress dans le tissu hépatique de poissons <i>O. niloticus</i> exposés au BF pendant 60 jours successifs.	61
Figure 41 : Le poids du foie chez les pigeons traités par la BF.....	62
Figure 42 : Effets de l'exposition au BF sur la transcription des gènes liés au système immunitaire	63
Figure 43 : Dysfonctionnement mitochondrial causé par le BF.....	64

Liste des tableaux

Tableau 01 : Les caractéristiques physicochimiques de la DLM.....	12
Tableau 02 : Concentration de DLM oral dans différents échantillons de tissus à différents moments (n = 3, mg/kg)	13
Tableau 03 : Les caractéristiques physico-chimiques de la BF	19
Tableau 04 : Les variables biochimiques de poissons d' O. niloticus exposé au BF (1/10ème CL50 ; 0,68 µg/L) pendant 60 jours	52
Tableau 05 : Diverses doses de la BF administrées à des rats montrent des signes d'incidence et de prévalence de lésions histologiques dans le foie	54

Liste des abréviations

ALAT : Alanine aminotransférase.

ASAT : Aspartate aminotransférase.

BEC : Cellules épithéliales biliaires.

BF : Bifenthrine

CaE : Carboxylestérases

Caspases : Cysteinyl-aspartate-cleaving proteases.

CAT : Catalase

CL50 : Concentration létale 50.

COX : Cyclooxygénase.

CS : Syndrome de choréoathétose

CYP 450 : Cytochrome P450

DLM : Deltaméthrine

DL50 : Dose létale.

EHBD : Canaux biliaires extrahépatiques.

GAPDH : Glyceraldéhide -3- phosphate dehydrogenase

GGT : Gamma-glutamyl transférase.

GLDH : Glutamate-déshydrogénase.

GOT : Glutamate oxaloacétique transaminase.

GPT : Glutamate pyruvate transaminase.

GPx : Glutathion peroxydase.

GR : Glutathion réductase.

GSH : Glutathion.

GST : Glutathion-S-transférase.

HSP-70 : Protéine de choc thermiqu.

MDA : Malondialdéhyde

PYRs : Pyréthrinoides

3-PBA : Acide 3-phénoxybenzoïque

SOD : Superoxyde dismuta

Introduction générale

Introduction

En accord avec l'évolution des aspects industriels et agricoles, et dans la poursuite de l'amélioration de la production, de la qualité et de la sécurité, de nombreux chercheurs sont penchés sur la nécessité d'utiliser des produits chimiques visant à contrôler et à réduire les facteurs externes qui affaiblissent et réduisent la production et la qualité, tels que parasites et insectes nuisibles. Les pesticides qui sont une substance ou un mélange de substances destinés à prévenir, détruire, repousser ou atténuer les dommages causés par tout organisme nuisible (Yadav et Devi, 2017), sont devenus en générale une composante importante des systèmes agricoles mondiaux au cours du siècle dernier, permettant une augmentation notable des rendements des cultures et de la production alimentaire (Carvalho, 2017). En même temps, ils se répandaient dans l'environnement, provoquant une contamination du sol, de l'eau et de l'air donc peut avoir des effets nocifs sur l'écosystème et empoisonnent les aliments humains (Carvalho, 2017 ; Li et al., 2021).

Les insecticides sont par conception toxique. Ils doivent être toxiques pour tuer efficacement des espèces d'insectes cibles. Malheureusement, ils ont également des effets toxiques hors cible qui peuvent nuire à d'autres espèces, y compris les humains, telle que les PYRs ; pour un objectif du développement de nouveaux insecticides est de tuer plus efficacement des espèces cibles avec moins d'effets secondaires toxiques sur les espèces non cibles (Abreu-Villaca et Levin., 2017). Les PYRs sont une classe plus utilisable d'insecticides pour prévenir les ravageurs et réduire les pertes de récoltes. Malheureusement, de nombreux PYRs existants sont toxiques pour les humains, les mammifères, les organismes aquatiques et d'autres organismes sains (Zhu et al., 2020).

La bifenthrine et la deltaméthrine ont été largement utilisées comme des PYRs dans l'agriculture et la foresterie en raison de leur faible persistance et toxicité dans l'environnement (Dai et al., 2010 ; El Golli-Bennour et al., 2019). Malgré leur large utilisation, elles présentent toujours une toxicité sur tout milieu ou organisme. Plusieurs études ont montré leurs effets indésirables à plusieurs niveaux dans le corps humain, en plus de leur effet naturel sur le système nerveux (une néphrotoxicité, une immunotoxicité, des altération du système endocrinien ...etc), et tant que le foie est le principale organe digestif, cette évidence explique son importance dans le corps, mais explique aussi sa sensibilité aux xénobiotiques qui affectent globalement les enzymes mitochondriales, les enzymes de détoxification et du métabolisme et seront par la suite

des causes pour l'apparition de différentes pathologies hépatique (lu et *al.*, 2019 ; Jiayi et *al.*, 2021).

Dans notre travail, basé sur une étude bibliographique à partir des résultats d'études des chercheurs et de l'analyse d'articles scientifiques, on va rechercher les effets hépatotoxiques des PYRs, plus précisément les deux exemples la deltaméthrine et la bifenthrine, et leurs effets cytotoxiques, ses effets néfastes sur les grandes fonctions du foie qui est considéré comme un organes non cible, et les pathologies qui peuvent se produire suite à l'exposition à ces PYRs.

Chapitre I : Les pesticides pyréthrinoides

I.1. Les pesticides

I.1.1. Généralités

Les pesticides sont des substances ou des mélanges de substances qui diffèrent par leurs propriétés physiques, chimiques et identiques les unes des autres, ou un pesticide est une substance chimique toxique ou un mélange de substances ou d'agents biologiques qui sont intentionnellement libérés dans l'environnement afin d'éviter, de dissuader, de contrôler et/ou de tuer et de détruire des populations d'insectes, de mauvaises herbes, de rongeurs, de champignons ou d'autres ravageurs nuisibles (Ravula et Yenugu , 2021).

En raison de l'urgence d'améliorer la production alimentaire et de lutter contre les maladies transmises par les insectes, le développement des pesticides s'est accéléré pendant la seconde guerre mondiale (1939-1945). De plus, à partir des années 1940, l'utilisation accrue des produits phytosanitaires synthétiques a permis une nouvelle augmentation de la production alimentaire. De plus, la production mondiale de pesticides a augmenté à un rythme d'environ 11 % par an, passant de 0,2 million de tonnes dans les années 1950 à plus de 5 millions de tonnes en 2000. Trois milliards de kilogrammes de pesticides sont utilisés chaque année dans le monde, alors que seulement 1 % du total des pesticides est effectivement utilisé pour lutter contre les insectes nuisibles sur les plantes ciblées. Les grandes quantités de pesticides restants pénètrent ou atteignent les plantes non ciblées et les milieux environnementaux. En conséquence, la contamination par les pesticides a pollué l'environnement et causé des effets négatifs sur la santé humaine (Tudi et *al.*, 2021).

I.1.2. Classification des pesticides

Le terme « Pesticide » est un terme commun qui se caractérise par plusieurs classes d'insecticides, d'herbicides, de fongicides, de rodenticides, de produits de préservation du bois, de produits chimiques pour le jardin et de désinfectants ménagers qui sont utilisés pour tuer ou protéger des ravageurs. Ces pesticides diffèrent par leurs propriétés physiques, chimiques et identiques d'une classe à l'autre (Yadav et Devi , 2017). Ils sont largement classés en fonction de leur origine, c'est-à-dire naturelle (biologique) ou chimiquement synthétisée. Sur la base de la structure chimique et de la cible d'action (Ravula et Yenugu , 2021) (figure 01).

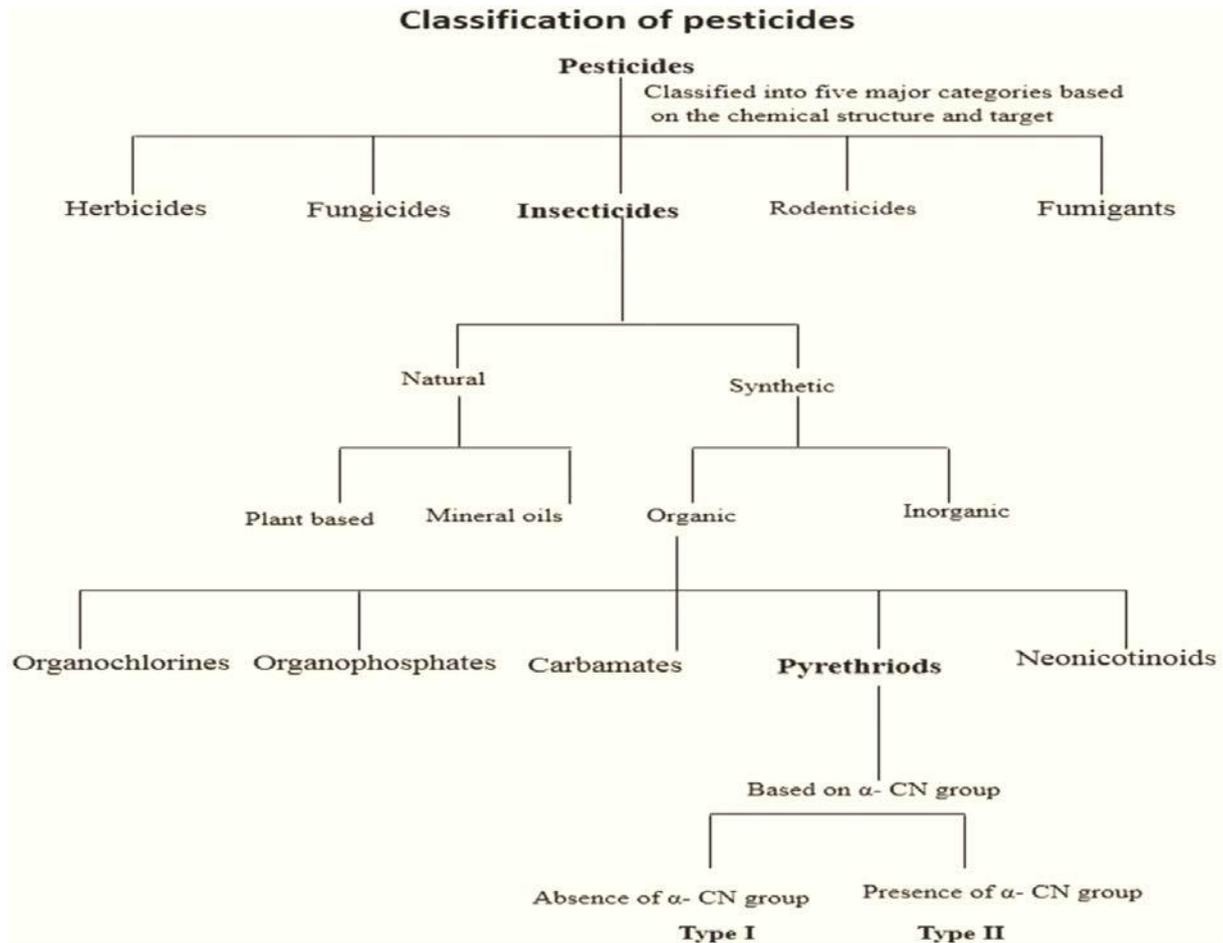


Figure 01 : Classification des pesticides (Ravula et Yenugu, 2021)

I.2. Les pyréthrénoïdes

I.2.1. Définition et origine

Les pyréthrénoïdes (PYRs) rassemblent diverses substances actives employées pour leurs propriétés insecticides (Hénault-Ethier et *al.*, 2016). Il appartiennent au quatrième groupe d'insecticides selon la classification de l'OMS et comprennent 42 substances (Chrustek et *al.*, 2018). PYRs sont des analogues synthétiques basés structurellement sur les six esters naturels présents dans les capitules de la plante de chrysanthème. les PYRs synthétiques ont un pouvoir insecticide élevé et une toxicité relativement faible pour les mammifères, avec l'avantage d'être moins sensibles à l'hydrolyse et à la photodégradation (Abreu-Villaca et Levin , 2017).

Le pyrèthre (*Tanacetum cineraiifolium*) (figure 02) est une plante vivace de la famille des *Astéracées* qui est cultivée pour la production de six produits chimiques étroitement apparentés appelés pyréthrines (Sun et *al.*, 2020).



Figure 02 : Fleur de pyrèthre (li et al., 2021).

Les PYRs naturelles constituent une petite classe de métabolites spécialisés ou bien des six esters similaire avec la fraction acide dérivée de la voie des terpènes et la fraction alcool dérivée de l'acide jasmonique (Xu et al., 2019) et fournissent à la plante de pyrèthre (*Tanacetum cinerariifolium*) une défense chimique endogène efficace contre les insectes herbivores et les pathogènes fongiques (Lybrand et al., 2020).

Ils se répartissent en deux groupes. Les premières, appelées pyréthrines de type I, comprennent la jasmoline I, la pyréthrine I et la cinérine I, et contiennent chacune l'acide chrysanthémique, lié à l'un des trois alcools - respectivement, la jasmolone, la pyréthrolone et la cinerolone. Une deuxième classe de pyréthrines, appelées de type II, qui contiennent l'un des trois mêmes alcools, mais liés à l'acide pyréthrique et sont appelés respectivement jasmoline II, pyréthrine II et cinérine II (Chen et al., 2018 ; Xu et al., 2019 ; Wang et al., 2022) (figure 03).

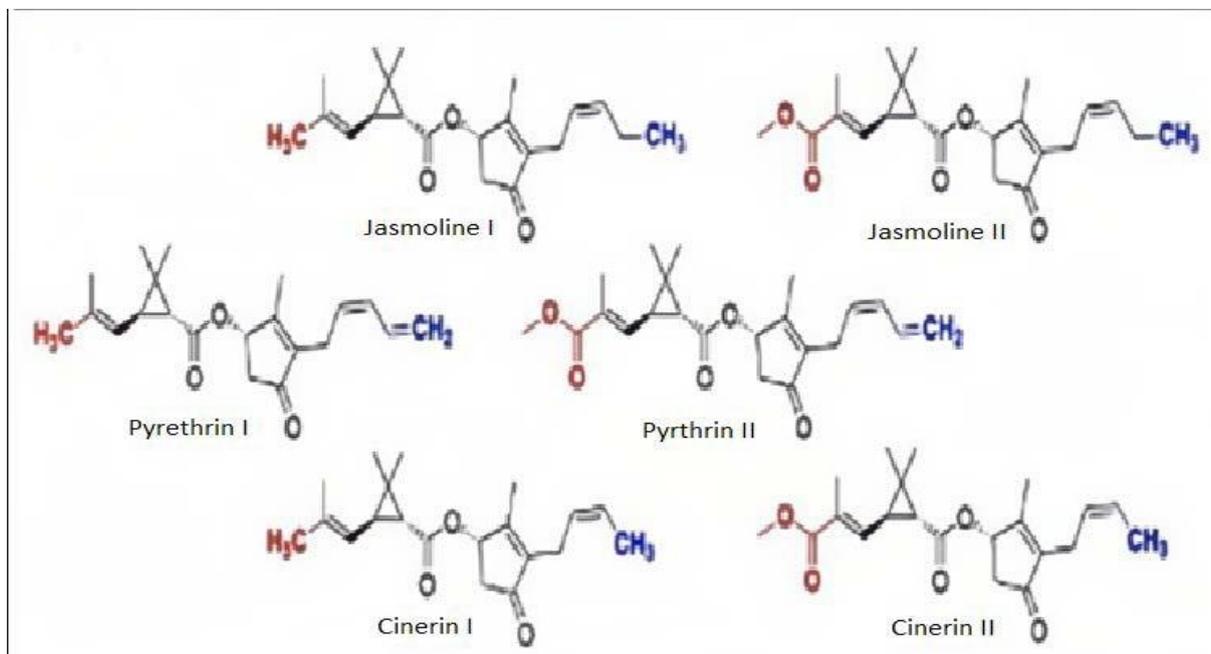


Figure 03 : Structures des six pyréthrines naturelles trouvées dans le *Tanacetum cinerariifolium* (lybrand et al., 2020).

Les PYRs synthétiques ont été développés parce que les pyréthrines naturelles ont tendance à se décomposer rapidement lorsqu'elles sont exposées à l'air, à la lumière et à la chaleur (Ensley, 2018). C'est à dire les pyréthrines sont instables à la lumière, c'est pourquoi les chimistes ont modifié leurs structures pour produire des insecticides plus puissants et plus stables (Pitzer et al., 2021).

En raison de la toxicité et de la contamination environnementale associée aux insecticides organophosphorés et organochlorés par exemple, l'intérêt pour l'utilisation des PYRs a refait surface dans les années 1970. Les insecticides à base de PYRs sont efficaces contre une variété d'insectes nuisibles sur les animaux de compagnie et le bétail, et sont utilisés dans les fermes, à la maison et dans le jardin et ont de nombreuses applications de santé publique en raison de la sécurité associée à ces composés (Ensley, 2018).

I.2.2. Exposition aux pyréthrénoïdes

L'exposition environnementale de fond de la population générale résulte principalement de l'apport alimentaire et de l'application résidentielle de PYRs dans les jardins et les maisons à des fins de lutte antiparasitaire. La consommation de fruits et légumes frais et cuits a été associée à des niveaux d'exposition plus élevés (Saillenfait., 2015).

Les PYRs pénètrent principalement dans l'organisme par contact avec la peau, mais également par inhalation ou ingestion d'aliments/d'eau donc le travail professionnel, l'eau, l'alimentation et le ménage sont les principaux modes d'exposition (Chrustek et al., 2018) (figure04).

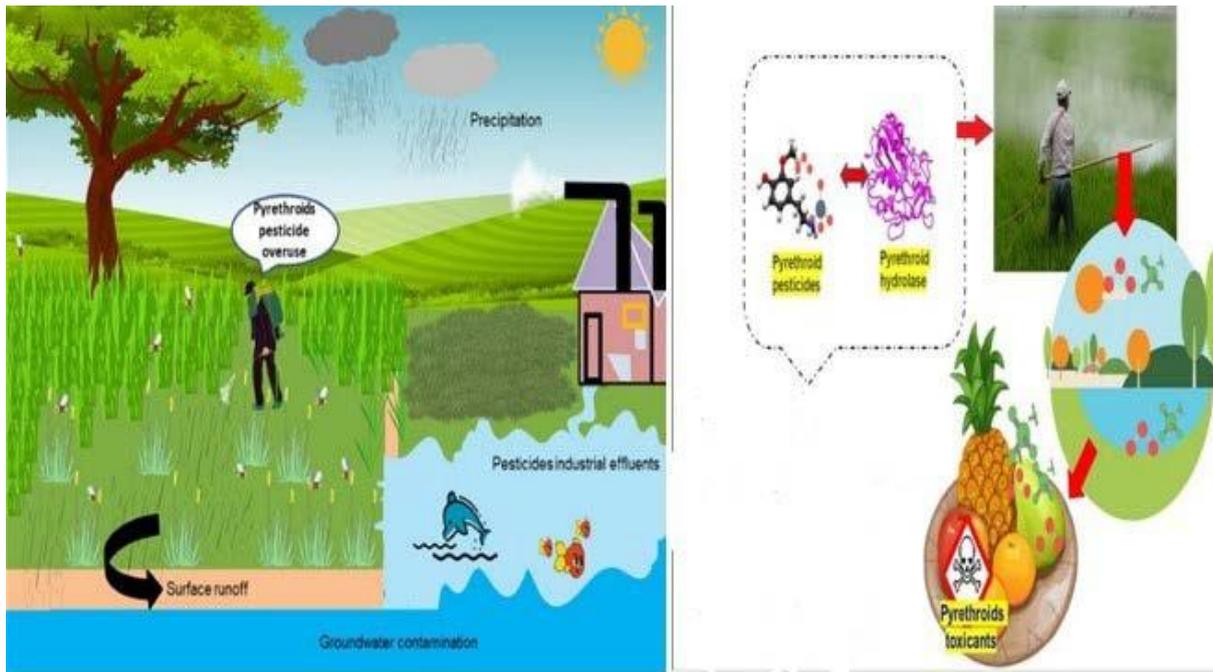


Figure 04 : Mode d'exposition aux PYRs (Ahamad et Kumar, 2023).

I.2.3. Classification

Sur la base des différences structurales et des signes toxiques d'exposition aiguë chez les rongeurs, Il existe deux classes principales, le type I et le type II. La structure de base du PYRs consiste en un acide et un alcool, avec une liaison ester. Des modifications ont été progressivement introduites pour augmenter leur pouvoir insecticide et diminuer leur sensibilité. La plupart des PYRs sont des molécules chirales et existent sous forme de mélanges d'énantiomères (Ahamad et Kumar , 2023).

Les PYRs de type I sont dépourvus de groupement alpha-cyano en position alpha, c'est-à-dire l' *alléthrine* , la bifenthrine , la bioresméthrine, la resméthrine, la téfluthrine, la tétraméthrine, la d-phénothrine et la perméthrine tandis que les PYRs de type II contiennent ce groupe *c'est-à-dire* la cyfluthrine, la cyhalothrine , la cyperméthrine, la deltaméthrine , le fenvalérate (Pitzer et *al.*, 2021 ;Ahamad et Kumar) (figure 05).

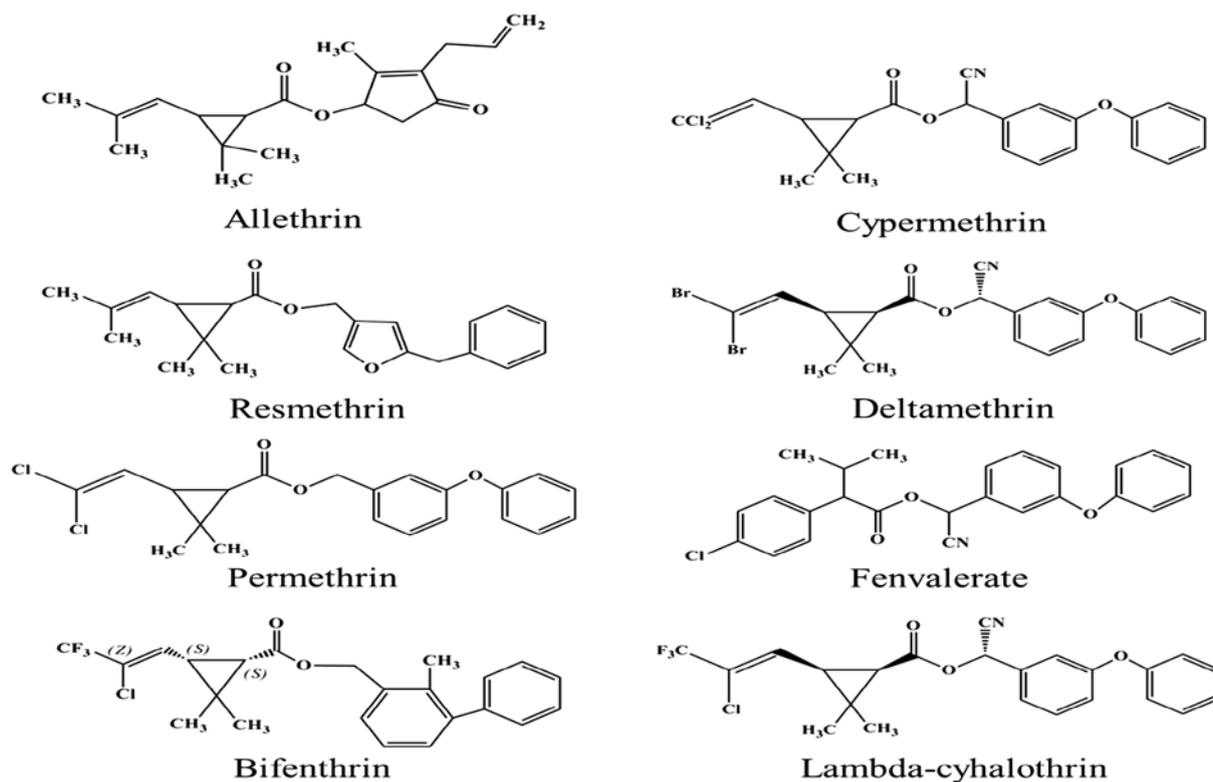


Figure 05 : structures chimiques de type I et II couramment utilisés des PYRs (Yang et al., 2018).

I.2.4. Toxicité des PYRs

La toxicité signalée de cette classe d'insecticides présente une grande variabilité. L'exposition cutanée aux PYRs est la plus courante. Chez l'homme, la biodisponibilité des PYRs appliqués par voie cutanée est d'environ 1 %. L'absorption après exposition orale chez les humains est de 36%, principalement de l'estomac. Une fois absorbés, ils sont rapidement distribués en raison de leur lipophilie et se répartissent dans les tissus à forte teneur en lipides tels que les tissus adipeux et nerveux en plus du foie, des reins et du lait (Ensley, 2018). Il a été rapporté que la toxicité des PYRs pour l'homme est inférieure d'au moins trois fois à celle des insectes, Bien que les informations détaillées soient encore limitées, la faible toxicité pour les mammifères peut être due au métabolisme et à la détoxification via les actions d'enzymes non spécifiques, qui sont abondamment exprimées dans le foie (Zhang et al., 2015).

Ces insecticides, en plus de leur neurotoxicité, ils peuvent également avoir des effets hépatiques, rénaux, dermatiques, cardiaques, neurocomportementaux, endocriniens, reproductifs et mentaux chez les animaux et les humains. Les cibles moléculaires des pyréthrines et des PYRs sont similaires chez les mammifères et les insectes et comprennent les canaux sodium, chlorure et calcium voltage dépendants, les canaux chlorure GABA-dépendants, les récepteurs

nicotiniques, la dépolarisation membranaire et les jonctions lacunaires intercellulaires (Ensley, 2018).

Les PYRs de type I provoquent un syndrome d'empoisonnement de type I, ou « syndrome T », avec des symptômes tels que tremblements, incoordination, prostration, convulsions et mort (Ahamad et Kumar, 2023). tandis que l'exposition aux PYRs de type II provoque principalement un syndrome de choréoathétose de type II, ou « syndrome CS », avec des symptômes tels que hyperactivité, dos voûté, salivation, tremblements (Zhu et *al.*, 2020 ; Ahamad et Kumar, 2023).

I.2.5. Mécanisme d'action des PYRs

Chez les mammifères et les insectes, la cible principale des PYRs est le système nerveux (Saillenfaitet *al.*, 2015). Les PYRs sont dits neurotoxiques parce qu'ils interfèrent avec la propagation des signaux neuronaux. Plus précisément, ils agissent sur les canaux sodiques situés le long de la membrane cellulaire de la queue des neurones (axones). En maintenant ces canaux ouverts, les PYRs déclenchent une série d'influx électriques chez les neurones qui cause leur dépolarisation, ce qui engendre différents symptômes comme des tremblements, des mouvements involontaires et la salivation (Hénault-Ethier et *al.*, 2016).

Les canaux sodiques voltage-dépendants sont les principales cibles des effets neurotoxiques des PYRs sur les insectes, tandis que les canaux calciques voltage-dépendants et les canaux chlorure voltage-dépendants sont des cibles secondaires. Ils affectent les canaux ioniques de sodium dans le système nerveux des insectes, augmentent le temps d'ouverture, stimulent finalement les cellules nerveuses et provoquent une paralysie (Zhu et *al.*, 2020) (figure 06).

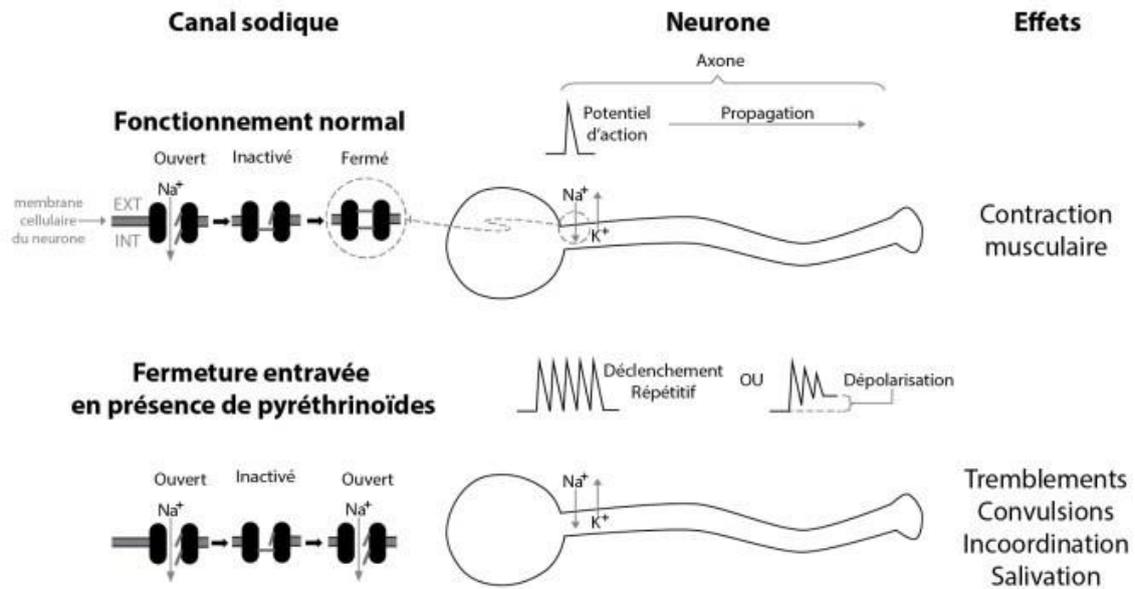


Figure 06 : Mode d'action des PYRs sur les neurones (Hénault-Ethier et Gagné, 2016).

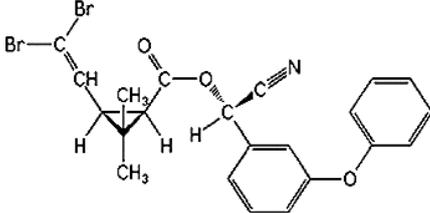
I.3. La deltaméthrine

I.3.1. Définition

La deltaméthrine (DLM) est PYR de type II utilisé dans le monde entier dans des applications agricoles, médicales et domestiques (Pitzer et *al.*, 2021). en raison de sa précieuse activité insecticide contre les ravageurs et les parasites (Lu et *al.*, 2019). Cette substance est insoluble dans l'eau mais soluble dans l'alcool et l'acétone, et elle est lipophile. La DLM induit une inflammation, néphro- et hépatotoxicité et influence l'activité des enzymes antioxydantes dans les tissus. (Chrustek et *al.*, 2018).

I.3.2. Les caractéristiques physicochimiques

Tableau 01 : Les caractéristiques physicochimiques de la DLM (Chrustek et *al.*, 2018 ; Ahamad et Kumar, 2023).

caractéristique	Deltaméthrine
Nomenclature	((S)-alpha-cyano-3-phénoxybenzyl-(1R)-cis-3-(2,2-dibromovinyl)-2,2-diméthylcyclopropane carboxylate
Structure chimique	
Formule chimique	C ₂₂ H ₁₉ Br ₂ NON ₃
Densité g ml ⁻¹	0.55
Poids moléculaire (g/mol)	505.21
DL50 Contact (48h) Mammifère (mg/kg)	> 2000 (rat)
Solubilité	insoluble dans l'eau (<2 µg/l) mais soluble dans les solvants organiques l'alcool et l'acétone
Etat Physique	On le trouve sous forme de cristaux incolores, blancs et/ou beige clair
Point de fusion	90°C

I.3.3. Toxicocénitiques de la DLM

I.3.3.1. Absorption

Les PYRs sont en général lipophiles et on s'attend à ce qu'ils soient facilement absorbés, à la fois par voie orale et cutanée. Les sources les plus importantes d'exposition animale et humaine à la DLM sont les aliments et l'eau pollués, et elle est facilement absorbée par voie orale. (Sharma *et al.*, 2014). La DLM est facilement absorbée par le tractus gastro-intestinal après administration orale chez le rat et la souris (Rehman *et al.*, 2014).

I.3.3.2. Distribution

Généralement, les DLMs sont rapidement absorbés en diffusant à travers les membranes les membranes lipidiques des globules rouges après administration orale, ils sont largement et rapidement distribués et atteignent différents tissus/organes avec circulation par diffusion (tableau 02). Le schéma de distribution est assez différent dans différents tissus. En 2014 Pan *et al.* montrèrent que les DLM ont été accumulés dans les tissus adipeux, cardiaques et musculaires, rapidement éliminés dans le foie. Il a été rapporté que la concentration de DLM était plus élevée dans le système nerveux central que dans le plasma après administration orale (Pan *et al.*, 2014).

Tableau 02 : Concentration de DLM oral dans différents échantillons de tissus à différents moments (n = 3, mg/kg)

Temps	Coeur	Foie	Rate	Poumon	Rein	Cerveau	Graisse	Muscles
3 h	0.138	0.021	0.011	0.204	0.056	0.015	0.418	0.035
6 h	0.170	0.009	0.015	0.125	0.032	0.019	0.720	0.056
12 h	0.383	0.032	0.024	0.108	0.121	0.023	1.984	0.093
24 h	0.130	0.0003	0.004	0.043	0.042	0.004	0.719	0.018
36 h	0.021	0.002	0.017	0.013	0.020	0.002	0.134	0.021
72 h	0.015	0.002	0.005	0.002	0.008	-	0.141	0.013

I.3.3.3. Métabolisme

Des études chez le rat ont montré que la DLM, un ester, est rapidement métabolisée par les estérases tissulaires, carboxylestérases (CaE) (Mortuza et *al.*, 2018) chez le rat qui sont largement distribuées, y compris dans la paroi intestinale et le foie, et par les oxydases microsomales hépatiques (Rehman et *al.*, 2014). Les principales voies de métabolisme comprennent le clivage de la liaison ester pour produire des fragments acide et alcool et l'oxydation en position 4 du cycle phénoxy du groupement alcool. Les fractions acides et alcool sont ensuite transformés en métabolites conjugués. Elle est rapidement métabolisée au niveau hépatique avec formation d'acide 3-phénoxybenzoïque (3-PBA), d'acide décamétrique. Des études antérieures ont montré que la DLM produit une augmentation du temps du cytochrome P450 (CYP), impliqué dans son métabolisme dans cerveau et foie de rat (Sharma et *al.*, 2014)(figure 07).

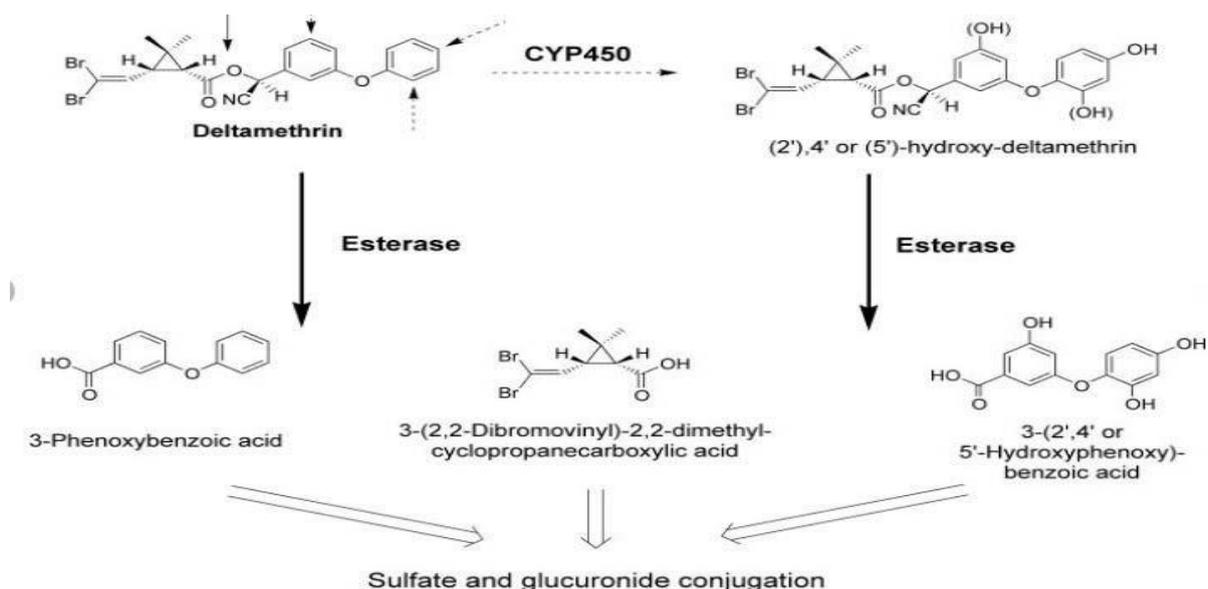


Figure 07 : Métabolisme de DLM par les CYP450 et esterase (*Anand et al.*, 2006).

1.3.3.4. Élimination

L'exposition aux PYRs provoque un comportement agressif chez l'homme en raison de traces de métabolites de PYRs dans l'urine (*Bhardwaj et al.*, 2020). Le rein est l'organe d'excrétion de la DLM car ses métabolites sont éliminés par l'urine (*Tewari et al.*, 2018). L'élimination de la DLM par les urines représente entre 51 et 59 % de la dose absorbée et l'élimination fécale de 10 à 26 % (INRS, 2016).

I.3.4. Mécanisme d'Action de DLM

Comme tous les PYRs la DLM agit sur le canal sodique voltage-dépendant permettant le transport membranaire à travers les cellules nerveuses chez les insectes. La DLM utilisée comme un agent synergique pour augmenter l'efficacité de l'insecticide par activation des voies de signalisation intracellulaires dépendantes du calcium impliquées dans la régulation de la cible membranaire des insecticides . Nous rapportons que la DLM produit une augmentation de la concentration de calcium ainsi qu'une dépolarisation membranaire dans les neurones d'insectes par l'intermédiaire de l'échangeur inverse Na/Ca. L'élevation de calcium intracellulaire a rendu les canaux sodiques voltage-dépendants plus sensibles. (*Pitti et al.*, 2019) (figure 08).

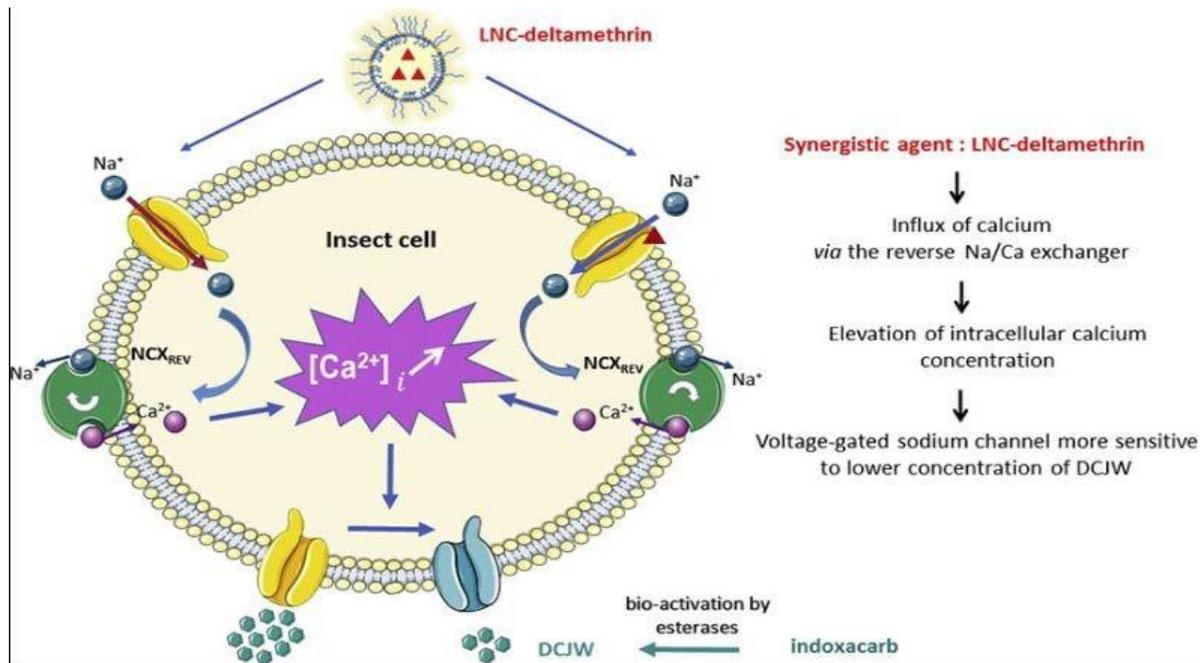


Figure 08 : Effet de la DLM sur le canaux sodique Voltage-dépendant (pitti et *al.*, 2019). **I.3.5.Toxicité de DLM**

De plus en plus de preuves ont montré que la DLM provoque divers degrés de toxicité cela indique que DLM produit des dommages multi-organes (Nieradko-Iwanicka et Borzecki, 2016). La DLM provoque une toxicité marquée chez les vertébrés et les invertébrés (Lu et *al.*, 2019). Des rapports antérieurs ont montré que l'exposition au DLM, peut endommager plusieurs tissus et organes, tels que les ovocytes, les embryons et la thyroïde, le foie et ect ... (Jiayi et *al.*, 2021) . Bien que l'on croyait autre fois que la DLM avait une faible toxicité, mais des études ont identifié l'hépatotoxicité, la cardiotoxicité, la néphrotoxicité, la neurotoxicité, l'immunotoxicité et la toxicité pour la reproduction induites par la DLM chez les mammifères et les non-mammifères (lu et *al.*, 2019) probablement en raison du stress oxydatif, de la génération de ROS ; ces résultats suggèrent fortement que le stress oxydatif peut jouer un rôle clé dans les effets toxiques de la DLM. (Lu et *al.*, 2019). Les indices importants de stress oxydatif sont le malondialdéhyde (MDA), le glutathion (GSH) et la superoxyde dismutase (SOD) (Zheng et *al.*, 2020). Un excès de ROS peut entraîner un stress oxydatif, puis favoriser la peroxydation des lipides, entraînant ainsi une production excessive de MDA (un produit de la peroxydation des lipides) (Luet *al.*, 2019)(figure 09).

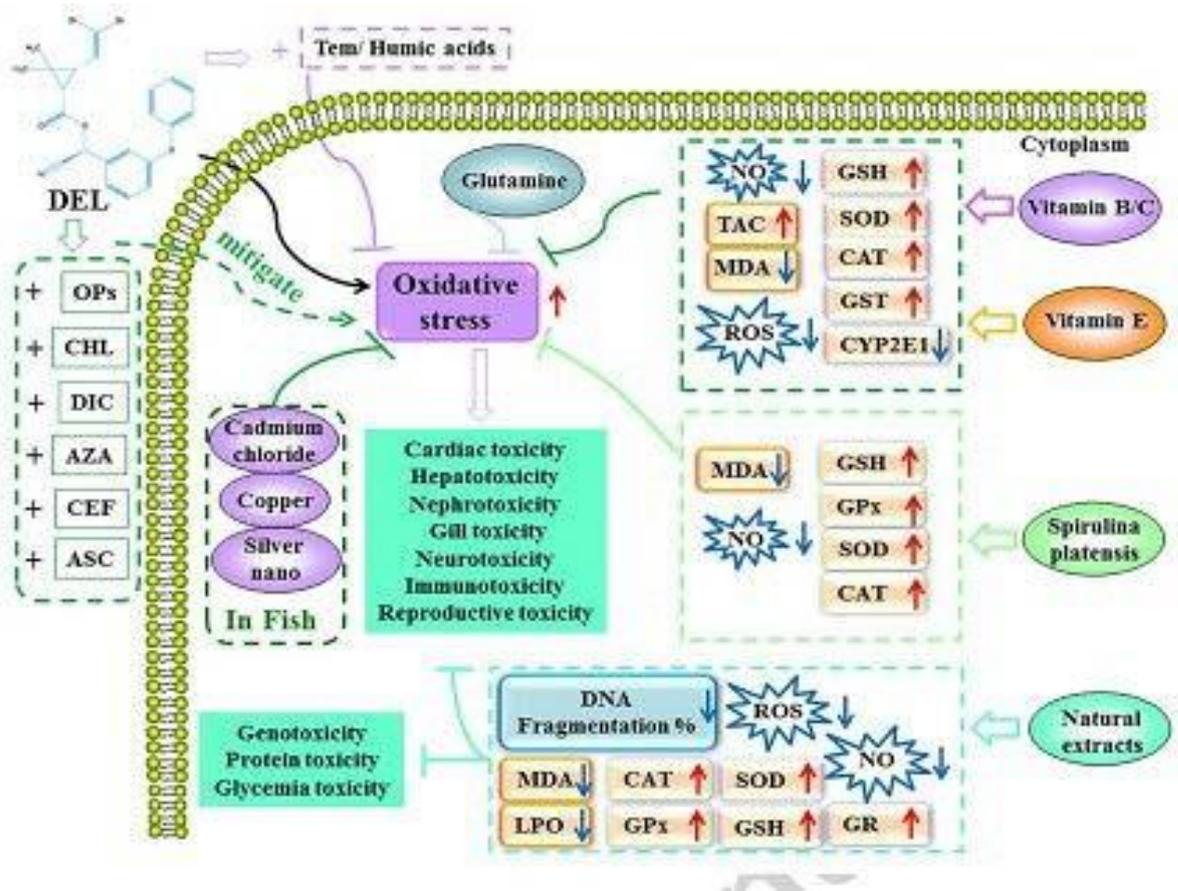


Figure 09 : La DLM induit un stress oxydatif et divers effets toxiques (Lu et al., 2018).

le stress oxydatif accompagne généralement l'inflammation. D'autre part, il augmente le taux de facteur de nécrose tumorale- α , d'interleukine 6 (IL-6) et d'IL-1 β dans le sérum (Shi et al., 2019). La DLM peut augmenter fondamentalement le niveau des cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , interleukine 6 et interleukine-1 β) favorisant la toxicité rénale chez le rat. Le DLM a également agi sur l'inflammation multiple associée à la voie TNF- α initiée par le TLR4 en affectant la fonction immunitaire (Jiayi et al., 2021) (figure 10).

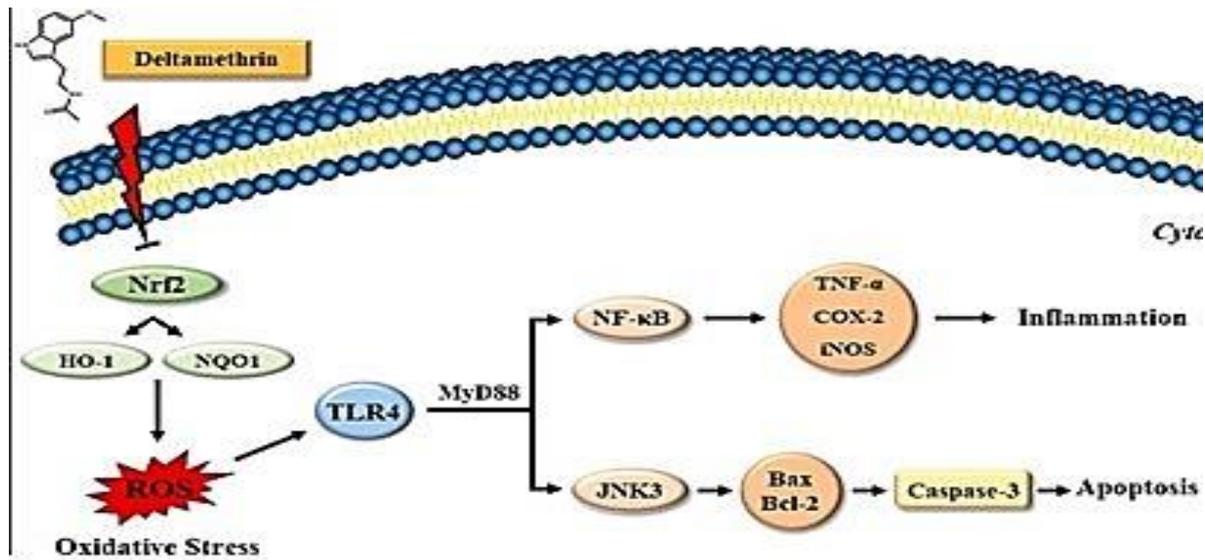


Figure 10 : la DLM induit des réaction inflammatoire et l'apoptose (Li et *al.*, 2021).

Des résultats suggèrent que l'exposition orale à une faible concentration de la DLM altère la biochimie sanguine et l'équilibre structurel et physiologique du foie, des reins, des poumons, de la rate et des testicules. Des résultats similaires ont été indiqués par des études antérieures ont rapporté des dommages à l'ADN lors d'une exposition à de faibles niveaux de DLM chez la souris (Tewari, et *al.*, 2018).

I.4. La bifenthrine

I.4.1. Définition

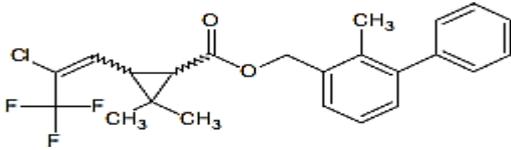
La bifenthrine (BF) est un PYR de type I a été répertoriée comme toxine modérée de classe de toxicité II par l'Agence de protection de l'environnement des États-Unis. Il a été largement utilisée dans l'agriculture, la médecine vétérinaire, l'entretien du paysage et la maison en raison de son hydrostabilité et de sa photostabilité améliorées (2 ans à 50 °C sous la lumière naturelle du jour) et de sa plus grande activité insecticide (Yang et *al.*, 2018 ; Magnuson et *al.*, 2020).

La BF perturbe principalement le canal ionique sodium induisant une neurotoxicité chez les insectes cibles. Il exerce également des effets toxiques tels que la dérégulation hormonale, l'hépatotoxicité et l'immunotoxicité chez d'autres vertébrés (Park et *al.*, 2020).

I.4.2. Les caractéristiques physico-chimiques de la BF

Les caractéristiques physico-chimiques de la BF sont indiquées dans le (tableau 03).

Tableau 3 : Les caractéristiques physico-chimiques de la BF (Riar,2014 ; Meena, 2022 ; Yousfi et *al.*, 2022).

caractéristique	bifenthrine
Nomenclature	2-méthyl-3-phénylbenzyl (1RS)-cis-3- [2-chloro-3,3,3-trifluoroprop-1-ényl]-2,2 diméthylcyclo propane carboxylate
Structure chimique	
Formule chimique	C ₂₃ H ₂₂ C ₁ F ₃ O ₂
Densité g ml ⁻¹	1.26
Poids moléculaire (g/mol)	422.9
DL50 Contact (48h) Mammifère (mg/kg)	> 2000 (rat)
Solubilité	faible solubilité dans l'eau mais soluble dans la plupart des solvants organiques
stabilité	reste stable à 25 °C et 50 °C pendant deux ans
Etat Physique	se présente sous la forme d'un liquide visqueux ou un solide cristallin ou cireux beige.
Point de fusion	68-70 °C
sa pression de vapeur	de 1,81 10 ⁻⁷ mm Hg

I.4.3. Toxicocénitique de la BF

La cinétique de la BF chez le rat présente de nombreuses similitudes avec les PYRs comme la DLM (Hughes et *al.*, 2016).

I.4.3.1. Absorption et distribution

La BF est absorbée à environ 50 % par le tractus gastro-intestinal et par voie cutanée, estimée à 12 % d'après des données *in vivo* chez le rat et des données *in vitro* sur la peau de rongeurs (rat) et la peau humaine (INRS, 2016). L'absorption de la BF dans le sang après administration orale a été rapide (détectée dans les 15 minutes), a culminé tôt (1 h) puis a commencé à diminuer avec le temps (Hughes et *al.*, 2016). Il s'est distribuée rapidement dans le foie car elle a été détectée dans les 15 minutes suivant l'administration par voie orale (Hughes et *al.*, 2016). En plus la molécule est distribuée dans le tissu adipeux, le pancréas, la peau, le foie, les ovaires et le nerf sciatique (INRS, 2016).

I.4.3.2. Métabolisme

Le métabolisme de la BF est du même type que celui des PYRs. La première étape de l'hydrolyse se produit avec la formation de l'alcool correspondant suivie d'une oxydation en l'acide correspondant, suivie d'un processus de conjugaison (INRS, 2016). Chez les mammifères, les PYRs sont connus pour être métabolisés par deux voies : oxydation par les enzymes du cytochrome P450 (CYP) et hydrolyse par les carboxylestérases (CES) (Nallani et *al.*, 2018). Ils étaient également métabolisés par les microsomes hépatiques humains et le cytosol car les enzymes CYP sont localisées dans la fraction microsomale, les enzymes CES sont distribuées à la fois dans les fractions microsomales et cytosoliques. Tous les PYRs ont été métabolisés par certaines des enzymes CYP exprimées par l'homme étudiées et, à l'exception du BF, ont également été métabolisés principalement par les oxydases plutôt que par les estérases (Hedges et *al.*, 2020), les deux métabolites majeurs de la BF, la 4'-OH-bifenthrine et l'acide TFP, ont été mesurés dans les microsomes hépatiques (Nallani et *al.*, 2018)(figure 11).

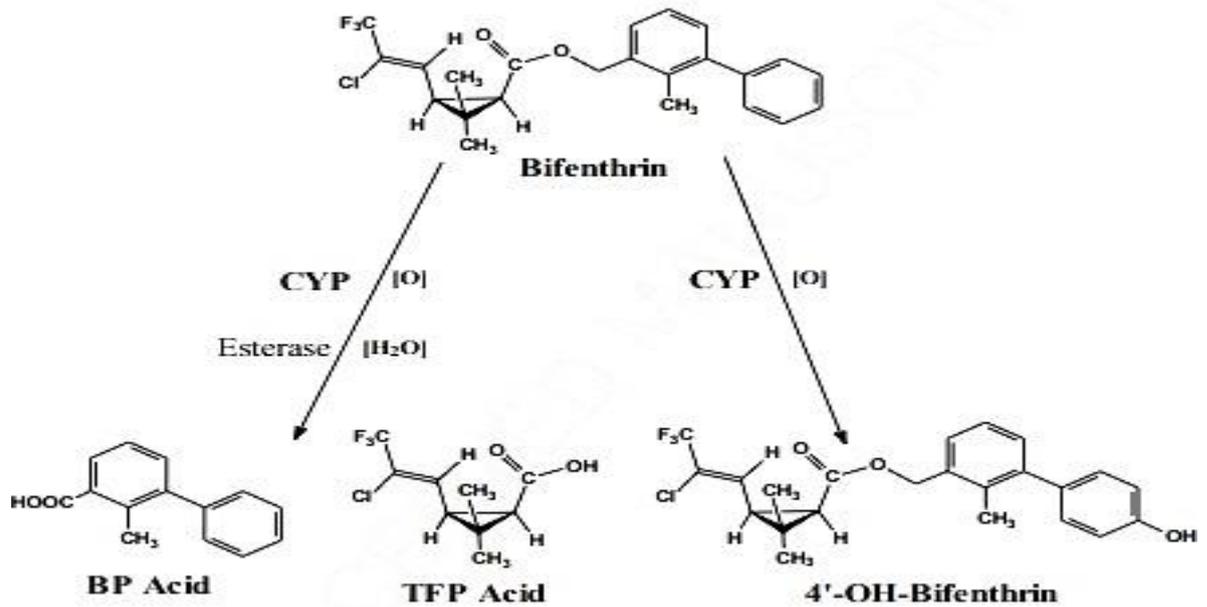


Figure 11 : Principales voies métaboliques de la BF dans les microsomes hépatique de rat et humain (Nallani et al., 2018).

I.4.3.3. Elimination de la BF

Chez les humains exposés à des doses orales uniques de PYRs de type II (n'ayant pas de groupe cyno comme la bifenthrine, la resméthrine, etc.) le la demi-heure d'excrétion dépend de l'apparition des métabolites dans l'urine a été prévisible entre 6 et 13 heures. Environ 35 à 50 % de la dose soumise a été éliminée en l'urine sous forme de métabolites pendant les 5 premiers jours suivant l'administration, avec des taux d'excrétion urinaire maximaux pragmatiques pendant la premières 24 heures suivant la dose administrée (Javed et al., 2015). Le BF a été rapidement excrété dans les fèces et l'urine, et les taux d'excrétion du BF dans les fèces et l'urine étaient de 66 à 83 % et de 13 à 25 %, respectivement. Pour la BF, l'excrétion totale est passée de 3 % à 24 h à 10 % à 120 h et était plus importante dans les fèces que dans l'urine (Hughes et Edwards, 2016) (figure 12).

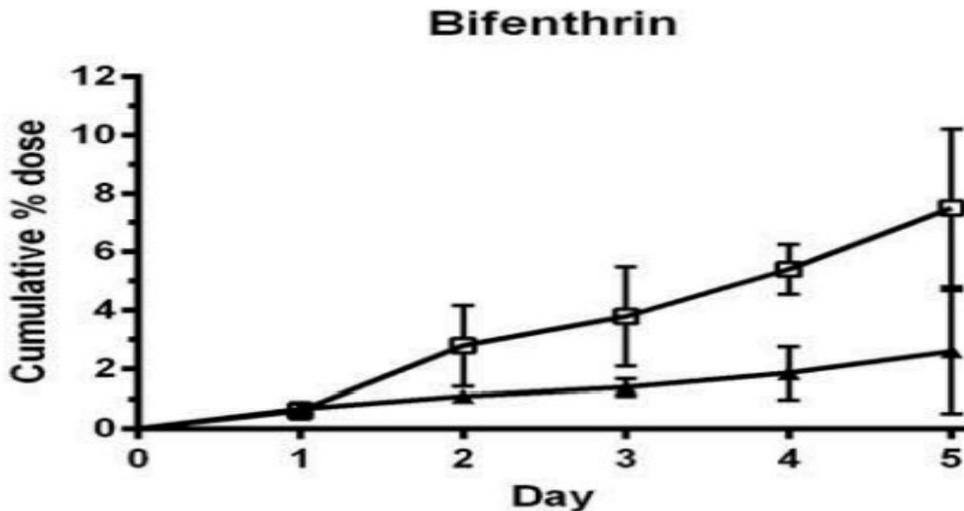


Figure 12 : pourcentage d'excrétion des doses cumulatif de la BF dans l'urine et les matières fécales pendant 5 jour d'exposition cutané chez des rats males (hughes et Edwards, 2016).

I.4.4. Mode d'action de BF

La BF, est considéré comme l'entité neurotoxique et les métabolites sont considérés comme non toxiques (Nallani et *al.*, 2018). La BF a été utilisée comme exemple d'un PYRs de type I qui provoque des tremblements fins, des tremblements du corps entier, des mouvements non coordonnés, de l'ataxie et une diminution de l'activité motrice (Wolanskyet *al.*, 2007). Il est principalement utilisé contre les insectes en influençant son système nerveux ; La neurotoxicité du BN chez les insectes ainsi que chez les mammifères est basée sur l'interaction avec les canaux sodiques voltage-dépendants en prolongeant le courant de sodium et retardant la inactivation des canaux sodiques et éventuellement augmentation d'excitabilité neuronale (Dhall, 2017). Ex : Dans le cerveau des abeilles, le traitement à la BF a entraîné une suppression de l'excitabilité neuronale et une diminution du courant de sodium maximal dans les neurones dissociés, et un effet inhibiteur similaire sur les canaux sodiques a également été observé après un traitement oral in vivo (Yang et *al.*, 2018).

I.4.4. Toxicité de BF

Par rapport aux autres PYRs, les effets toxiques de la BF sont plus importants, évoque divers effets toxicologiques dans différents modèles (Chien et *al.*, 2019). En effet, certaines études décrivent l'altération et des modification des paramètres biochimiques, hématologiques et histopathologiques en raison de sa toxicité (Yang et *al.*, 2018 ; Yousfi et *al.*, 2022). L'induction du stress oxydatif (OS) est l'une des principales altérations biologiques associées à l'exposition à de nombreux pesticides PYRs (Gargouri et *al.*, 2018). Des données montrent que le BF

induit divers marqueurs de stress oxydatif et inflammatoire dans les cellules, il y avait également une augmentation des marqueurs de stress oxydatif (libération de ROS, NO, MDA et H₂O₂) et une diminution de l'activité des enzymes antioxydantes (activités CAT et GPx) (Gargouri et *al.*, 2020) (figure 13).

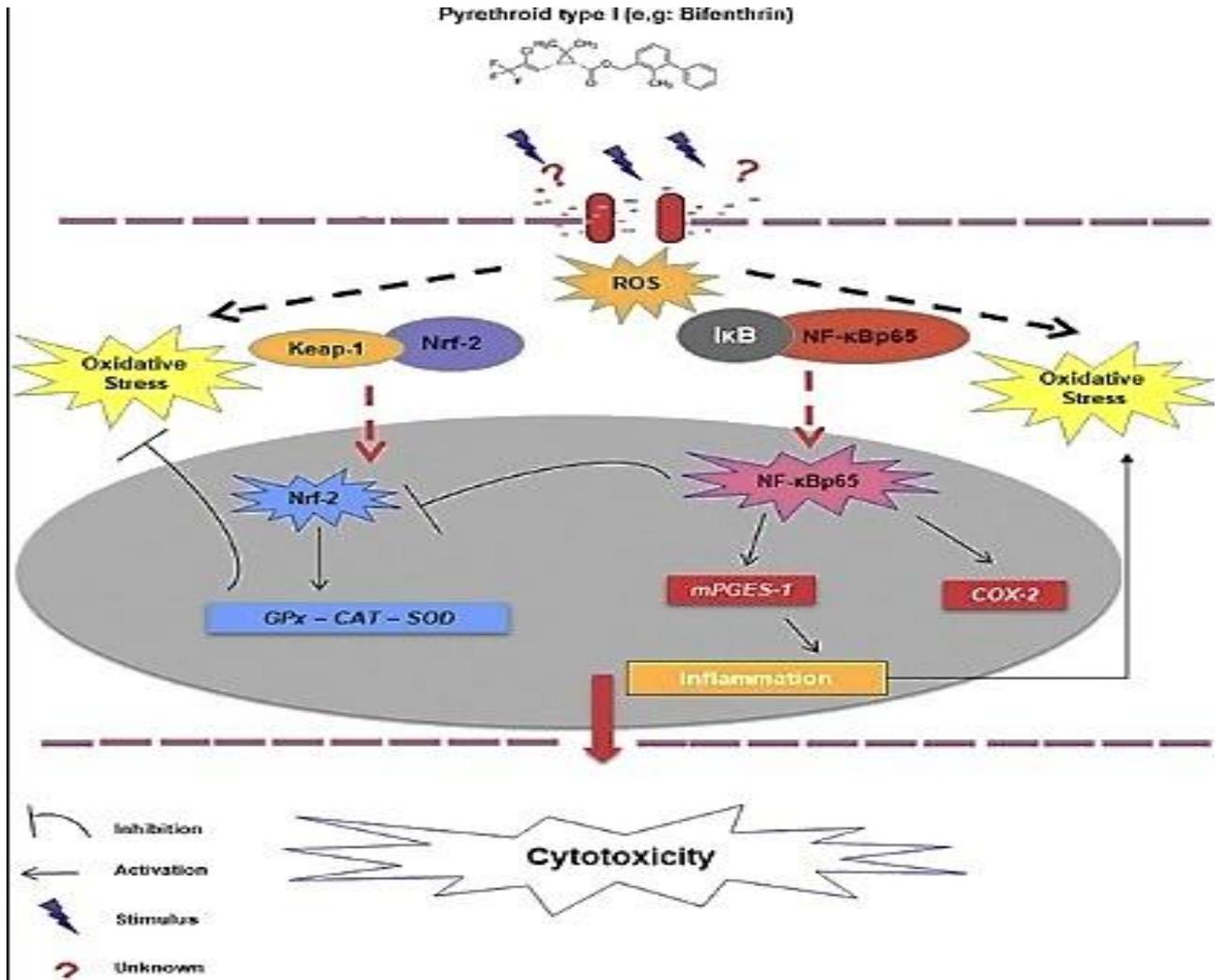


Figure 13 : Cytotoxicité induit par la BF on induisant un stress oxydatif (Gargouri et *al.*, 2020).

Un excès de ROS peut entraînant un dysfonctionnement cellulaire, notamment une perte de métabolisme énergétique, une altération de la signalisation cellulaire et du contrôle du cycle cellulaire et une diminution globale de l'activité biologique, de l'activation immunitaire et de l'inflammation (Rani et *al.*, 2016). C'est-à-dire Le BF peut induit un stress oxydatif suivie avec plusieurs altérations dans différents types cellulaires, on distingue une neurotoxicité, un effet inflammatoire, une immunotoxicité, une reprotoxicité, une hépatotoxicité et une

néphrotoxicité et l'apoptose (Gargouri et *al.*, 2018 ; Syed et *al.*, 2018 ; Park et *al.*, 2020).
Aussi des perturbation endocrinienne et maladies neurodégénératives (Le Bars et *al.*, 2022).

Chapitre II : L'hépatotoxicité des pesticides

II.1. Généralité

Le foie est l'un des plus grands organes du corps humain positionné à droite, sous le diaphragme, il est constitué de deux lobes distincts, séparés par le ligament falciforme, qui permet également de le relier à la paroi abdominale antérieure (Figure 14) (Bessaguet et Desmoulière, 2021). Il pèse environ 2 % du poids corporel (en moyenne 1,5 kg) (Debbi et *al.*, 2017), environ 25 % du débit cardiaque total passe par le foie. Parce que le foie est le premier organe qui entre en contact avec le sang du tractus gastro-intestinal, il est d'une importance cruciale pour détecter et traiter les signaux moléculaires dérivés de l'intestin et les xénobiotiques qui peuvent ensuite influencer la fonction d'autres organes (Rusyn et *al.*, 2021). Le tissu hépatique est composé d'un ensemble d'unités fonctionnelles hexagonales appelées lobules hépatiques. Centrés sur la veine centrolobulaire, ces lobules sont constitués de trois éléments principaux : les sinusoides, entourées d'hépatocytes, formant les travées hépatocytaires, et les canicules biliaires. En outre, à chacune de leur extrémité, une branche de l'artère hépatique et de la veine porte ainsi qu'un canal biliaire sont présents, formant la triade portale (Bessaguet et Desmoulière, 2021).

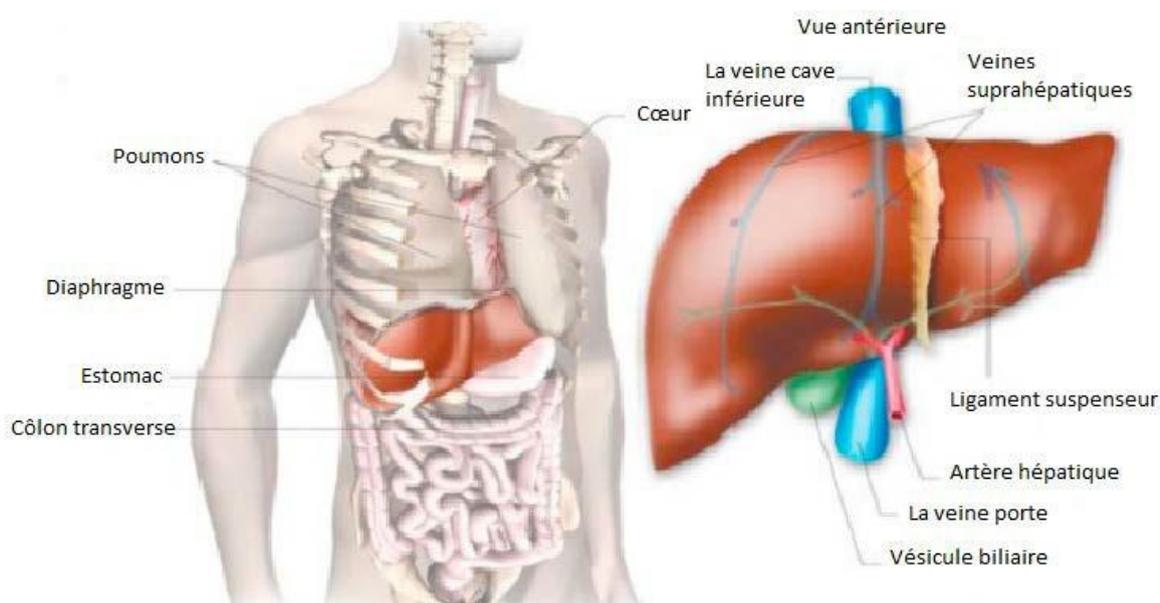


Figure 14 : localisation du foie dans le corps humain (Abou Seif, 2016).

Le foie, par son positionnement stratégique sur la circulation portale, joue un rôle clé dans le métabolisme et la distribution des substances nutritives absorbées au niveau intestinal. Il sert d'usine chimique et métabolique, de système excréteur, de glande exocrine et a des fonctions endocrines. Recevant en premier passage le sang porte, le foie est de facto exposé en permanence à des substances potentiellement toxiques, antigéniques, pathogènes provenant du milieu extérieur, via les ingestions, ou produites par les bactéries de la flore digestive contre lesquelles il doit se défendre (Leclercq et Sempoux 2018). Toute l'activité fonctionnelle du foie se produit dans des unités fonctionnelles microscopiques appelées lobules. Il est important de noter que la disposition lobulaire - avec un placement approprié des hépatocytes, des cellules épithéliales biliaires (BEC), y compris les cellules endothéliales capillaires - permet au foie de mener ses diverses activités synthétiques, métaboliques et détoxifiantes (Stanger, 2015).

II.2. Les cellules hépatiques

Le foie est composé de plusieurs types de cellules d'origine embryologique différente dont les hépatocytes (cellules parenchymateuses) , les cellules épithéliales biliaires (cholangiocytes), les cellules étoilées , les cellules de Kupffer et les cellules endothéliales sinusoidales du foie (cellules non parenchymateuses) (figure 16). Chacun de ces types de cellules possède des fonctions uniques qui régulent de manière coopérative la fonction hépatique à plusieurs niveaux (Trefts et *al.*, 2017). Les pourcentage de chaque cellule sont mentionnés dans la figure 15.

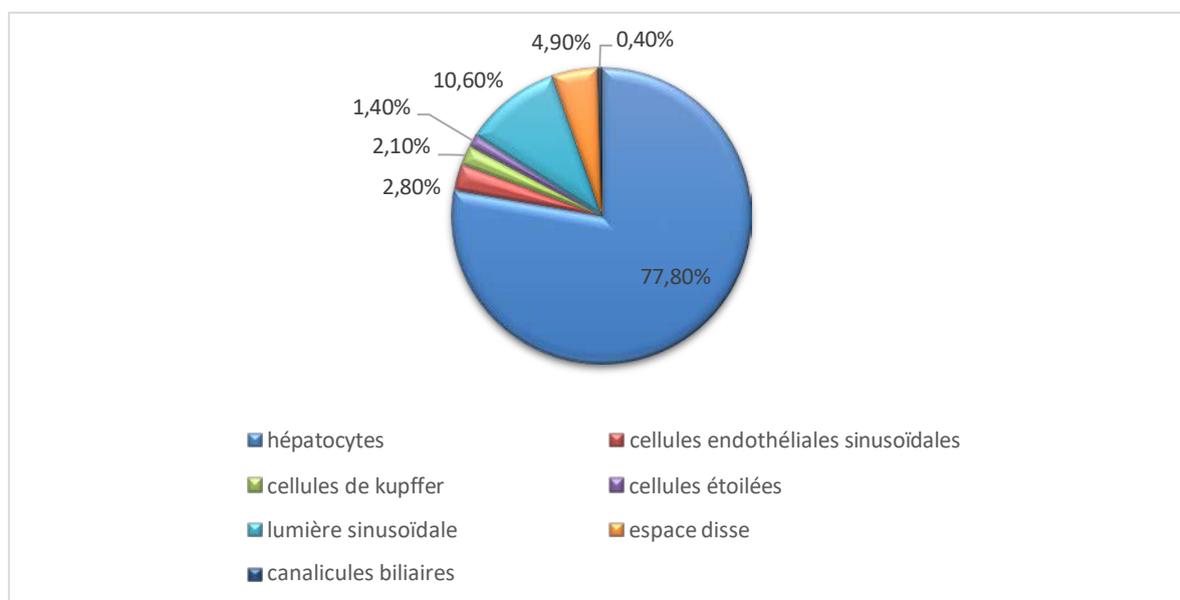


Figure 15 : Pourcentage de volume total des compartiments cellulaires et extracellulaires dans le foie (bogdanos et *al.*, 2013).

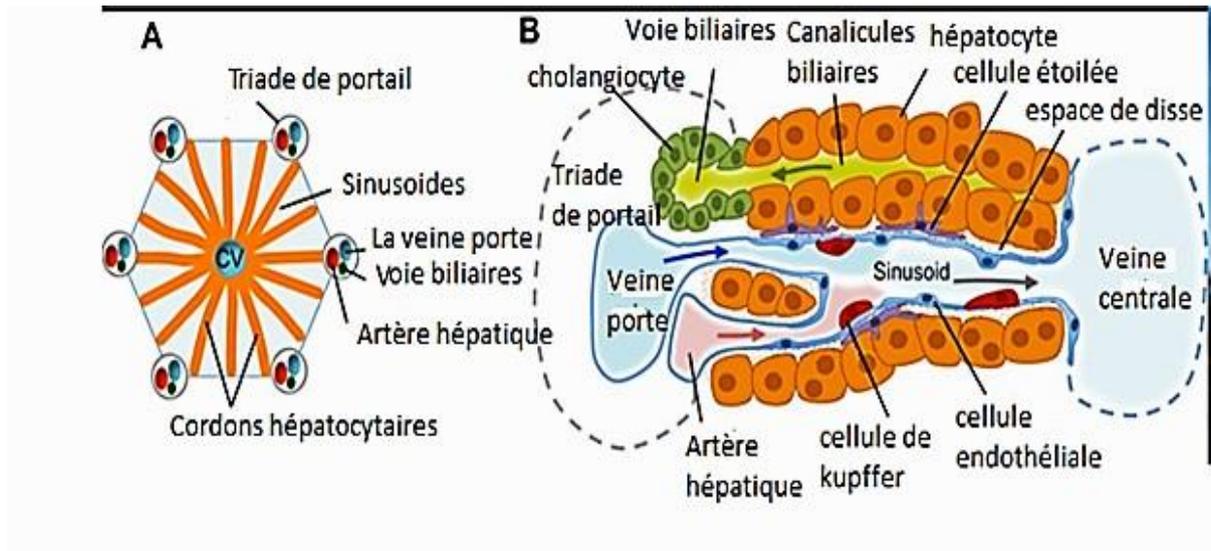


Figure 16 : Structure du foie et types cellulaires (Gordillo et *al.*, 2015).

II.2.1. Les cellules parenchymateuses

II.2.1.1. Les hépatocytes

Ce sont les principales cellules parenchymateuses du foie occupent environ 70 à 85 % du volume hépatique, ils sont des cellules de grande taille orientées avec un pôle sinusoidal (ou vasculaire) en contact direct avec les cellules endothéliales vasculaires au travers de l'espace de Disse et un pôle canaliculaire (ou biliaire) définissant le canalicule biliaire qui ne possède pas de paroi propre (Bessagnet et Desmoulière, 2021). Ils jouent un rôle central dans le métabolisme, la détoxification et la synthèse des protéines, activent également l'immunité innée contre les micro-organismes envahisseurs en sécrétant des protéines d'immunité innée (Zhou et *al.*, 2016). Ils sont des usines cellulaires, équipées d'une abondance de mitochondries et de réticulum endoplasmique pour produire de grandes quantités d'albumine, de facteurs de coagulation et d'autres protéines sériques. Parmi les produits des hépatocytes figurent les acides biliaires, les produits amphipathiques du métabolisme du cholestérol. Les molécules absorbées par l'intestin sont transportées par les vaisseaux sanguins qui alimentent la veine porte, un schéma de circulation qui fait passer presque tous les composés potentiellement toxiques à travers le foie (appelé métabolisme de premier passage). Les hépatocytes contiennent un vaste arsenal d'enzymes détoxifiantes (appelées collectivement les enzymes P450) qui reconnaissent et modifient une grande variété de produits chimiques, permettant leur élimination dans la bile ou les urines. En plus de traiter les toxines et les médicaments, les hépatocytes ont d'autres fonctions métaboliques, notamment la synthèse de la glutamine, la formation d'urée et la gluconéogenèse (Stanger, 2015).

Les hépatocytes sont la principale source de radicaux libres générés dans le foie. Les différents mécanismes associés comprennent le métabolisme oxydatif par les cytochromes P450 (en particulier CYP2E1) et les métaux de transition comme le fer et le cuivre et l'oxyde nitrique générés par les cellules inflammatoires. Les radicaux libres produits entraînent une perturbation des membranes cellulaires par peroxydation lipidique, oxydation, modification des protéines, perturbation de l'ADN et mort cellulaire. Dans les hépatocytes, les mitochondries sont la principale source de ROS cellulaires, où sont produits les métabolites réactifs de l'oxygène. Les radicaux physiologiquement sans oxygène jouent un rôle positif dans la fonction de la cellule. Cependant, la perturbation du transport des électrons augmente la production de superoxyde dans les cellules, entraînant des dommages et finalement la mort cellulaire (Banerjee et Ramaiah, 2020).

II.2.3. Les cellules non parenchymateuses

II.2.3.1. Les macrophages résidents

Jusqu'à environ 30 % de toutes les cellules hépatiques chez l'être humain sont des macrophages résidents du foie impliqués dans diverses réponses aux blessures, à l'exposition toxique et aux agents infectieux. Telles que les cellules de Kupffer, ils phagocytent les hématies âgées et les micro-organismes parvenant au foie par la veine porte, jouant un rôle central dans les mécanismes de défense de l'organisme (Bessaguet et Desmoulière, 2021), et les monocytes circulants, ainsi que les cellules lymphocytaires, telles que les cellules NK, jouent un rôle dans le maintien de la tolérance immunitaire dans le foie ou dans l'activation des réponses pro-inflammatoires (Carotti *et al.*, 2020).

II.2.3.2. Les cellules étoilées (cellules Ito)

Dans les processus de fibrose hépatique, les cellules Ito jouent un rôle majeur, avec les fibroblastes portaux, dans la sécrétion de la matrice extracellulaire (Bessaguet et Desmoulière, 2021) ; elles représentent une population cellulaire dynamique qui peut exister dans un état de repos ou activé. À l'état de repos, les cellules étoilées stockent la vitamine A dans des gouttelettes lipidiques ; cependant, d'autres fonctions dans cet état de repos restent floues. Les dommages au foie entraînent l'activation des cellules étoilées. Lors de l'activation, les cellules étoilées prolifèrent et perdent progressivement leurs réserves de vitamine A. Les cellules étoilées sont également responsables du dépôt et de l'organisation du collagène dans le foie lésé.

Ce processus contribue à la cicatrisation du foie, qui peut évoluer vers la cirrhose, une pathologie critique contribuant à la maladie hépatique en phase terminale (Trefts et *al.*, 2017).

II.2.3.3. Les cellules endothéliales et sinusoides

Sont une population endothéliale spécialisée avec des caractéristiques uniques. Ces cellules forment des plaques criblées fenêtrées au niveau de la lumière sinusoidale. Cette structure crée des pores dont la taille varie de 50 à 180 nm chez l'homme ou de 50 à 280 nm chez la souris et le rat. Cette organisation est critique pour l'échange de protéines et de particules dans ces limites de taille entre le plasma et les types cellulaires du foie, tout en maintenant certaines fonctions de barrière (Trefts et *al.*, 2017).

II.2.3.4. Les cellules épithéliales biliaires ou cholangiocytes

La deuxième population épithéliale la plus abondante du foie et ont une fonction épithéliale plus traditionnelle (Trefts et *al.*, 2017). Ces petites cellules cubiques tapissent les voies biliaires, les conduits de passage de la bile de l'hépatocyte vers l'intestin. Les petits canaux biliaires intégrés profondément dans le foie sont appelés canaux biliaires intrahépatiques (IHBD), tandis que les canaux biliaires plus grands qui sortent du foie et fusionnent avec l'intestin sont appelés canaux biliaires extrahépatiques (EHBD). Les BEC sont moins actifs métaboliquement que les hépatocytes mais ont certaines fonctions métaboliques, notamment la synthèse de bicarbonate (Stanger, 2015).

II.3. L'hépatotoxicité

Le foie est le premier organe rencontré lorsque des substances toxiques pénètrent dans l'organisme ce qui pourrait altérer son fonction. Généralement, les xénobiotiques sont convertis par le foie en métabolites pas ou moins toxiques, puis éliminés en toute sécurité du corps. Cependant, lorsque la production de métabolites réactifs ou toxiques dépasse le seuil d'élimination sans danger, des dommages au foie se produisent. Une fonction hépatique altérée peut induire une peroxydation lipidique, un dysfonctionnement mitochondrial, un stress oxydatif et des dommages à l'ADN, et aboutir à la mort cellulaire et à une maladie du foie. Chaque année, le nombre de produits chimiques artificiels connus pour causer des dommages au foie augmente continuellement, y compris de nombreux agents environnementaux tels que les métaux et les pesticides (Zhang et *al.*, 2015).

Plusieurs pesticides peuvent provoquer des lésions à certain organe comme le foie. Cela due

probablement par l'activation de ces pesticides par CYP450 principalement dans le foie. (Ping et *al.*, 2013). Les lésions hépatiques causées par les pesticides, impliquent généralement le développement du stress oxydatif. (Acker and Souza., 2012), par une production excessive d'espèces oxygène réactif (ROS) entraînant un déséquilibre entre la production de radicaux libres et les antioxydants cellulaires. Il est nécessaire de maintenir l'équilibre entre la production de ROS et d'antioxydants. Lorsque la génération de ROS dépasse la capacité antioxydante des cellules, un stress oxydatif se produit. Il est évident que le stress oxydatif joue un rôle crucial dans les lésions hépatiques et constitue un autre mécanisme de toxicité des pesticides (Zhang et *al.*, 2017).

A cet égard, l'insecticide pyrethroïde communique par sa lipophile, via la membrane plasmique pour mieux cibler les composants cellulaires. Il peut influencer les dommages cellulaires dus à sa propriété lipophile qui lui permet de traverser facilement la membrane plasmique. Dans ce contexte, certains rapports ont indiqué que les dommages cellulaires causés par des substances toxiques sont souvent accompagnés d'une perméabilité cellulaire accrue. Une fois que le PYR(ex DLM) est introduit dans le corps, cela commence à se fixer dans les tissus cibles en raison de ses propriétés lipophiles. Des niveaux élevés de résidus de DLM ont été trouvés dans la plupart des tissus. Comme l'un des plus toxiques PYRs, n'est pas entièrement métabolisé ou détoxifié complètement dans le corps et donc ça crée de graves problèmes dus à l'accumulation de ses résidus spécifiquement dans les tissus lipidiques (Chargui et *al.*, 2012).

La mort cellulaire toxique est induite par deux mécanismes principaux : la nécrose et l'apoptose, qui peuvent être distingués par leurs caractéristiques morphologiques et biochimiques. L'apoptose joue également un rôle important dans la mort cellulaire toxique et la nécrose généralisée survenant dans la zone de lésion (Alp et *al.*, 2016). Fiore et ses collaborateurs (2013) ont démontré que l'apoptose induite par les pesticides d'induire un arrêt mitotique monopolaire associé au fuseau, ce qui favorise l'apoptose (Fiore et *al.*, 2013).

II.4. Les atteintes hépatiques

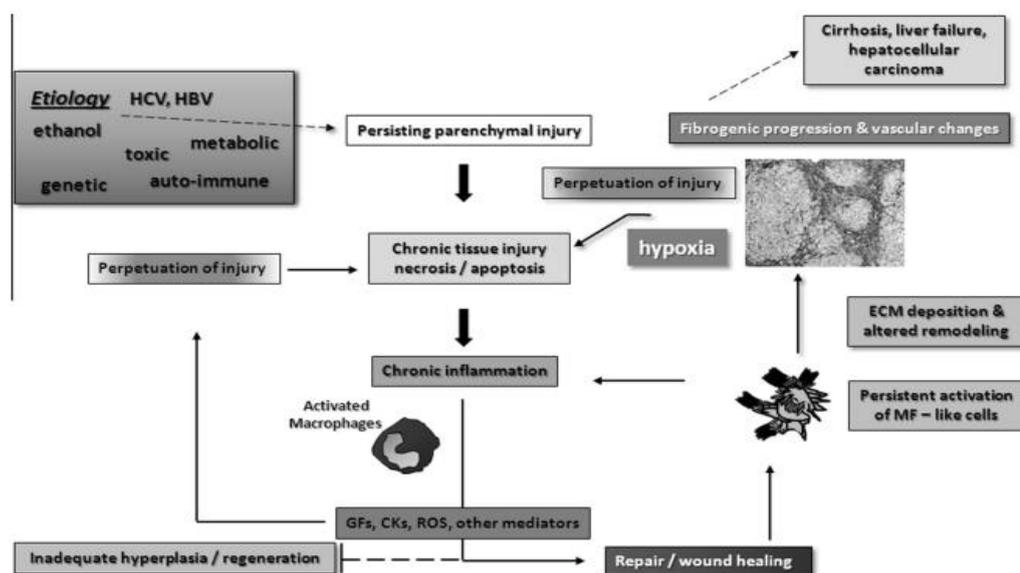


Figure 17 : Progression des maladies chroniques du foie : événements tissulaires. Un schéma rapportant les événements tissulaires majeurs impliqués dans la progression fibrogène de la maladie hépatique chronique est proposé et relie les lésions hépatiques persistantes, quelle que soit l'étiologie, à l'inflammation chronique et à l'activation de la cicatrisation des plaies, en mettant l'accent sur le rôle des myofibroblastes hépatiques dans conduisant la maladie à une fibrose importante et éventuellement à une cirrhose, une insuffisance hépatique et un carcinome hépatocellulaire. (Novo et *al.*, 2014).

Les cellules sont exposées à de nombreuses perturbations extra- et intra-cellulaires qui peuvent rompre l'homéostasie cellulaire et entraîner l'activation de voies de mort cellulaire (apoptose et nécrose). Dans les maladies hépatiques chroniques, des agents toxiques, métaboliques, viraux ou auto-immuns entraînent la mort des hépatocytes, qui est suivie par une inflammation et une prolifération compensatoire. Ces événements sont étroitement liés au développement de la fibrose, de la cirrhose et du carcinome hépatocellulaire (Magusto et *al.*, 2020).

II.4.1. L'apoptose hépatique

L'apoptose est un processus complexe qui induit la mort cellulaire et modifie la réponse tissulaire. La gravité des lésions hépatiques peut résulter d'un déséquilibre entre les capacités apoptotiques et anti-apoptotiques. L'apoptose hépatique affecte la progression de la maladie hépatique. Les

conséquences de l'apoptose hépatique comprennent un dysfonctionnement hépatique, une brose/cirrhose et une tumorigenèse (Wang et al., 2013).

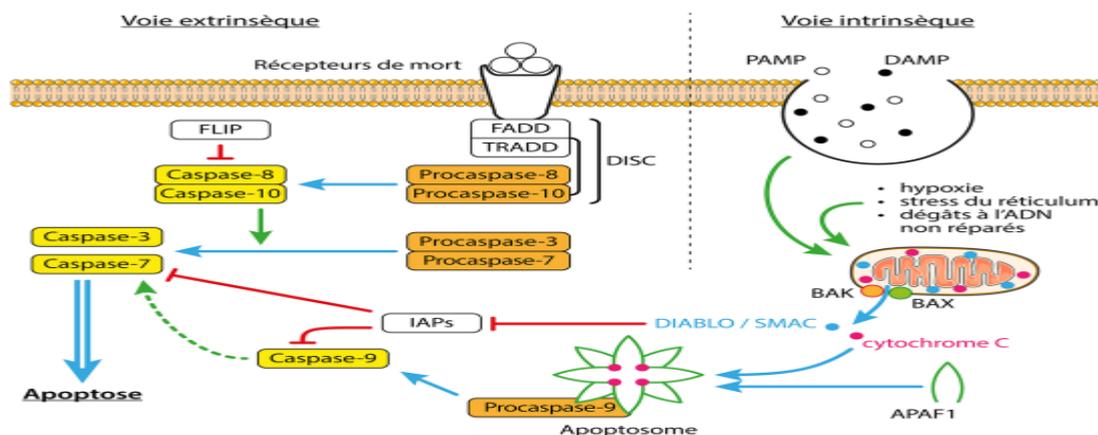


Figure 18 : Les voies extrinsèque et intrinsèque de l'apoptose. (Magusto et al., 2020).

L'apoptose peut être déclenchée par la voie extrinsèque dépendante des récepteurs de mort, ou par la voie intrinsèque dépendante des mitochondries. La voie extrinsèque est activée par la liaison des ligands de mort tels que Fas, Trail ou TNF- α sur leurs récepteurs. L'activation du récepteur conduit au recrutement des protéines adaptatrices TRADD et FADD, puis des procaspases 8 et 10 pour former un complexe de signalisation induisant la mort (Death-Inducing Signaling Complex, DISC). Les procaspases 8 et 10 s'auto-activent et clivent ensuite les procaspases 3 et 7 en leurs formes matures responsables du déclenchement de l'apoptose. La voie intrinsèque, quant à elle, est dépendante de l'intégrité des mitochondries. En réponse à un stress, le potentiel membranaire mitochondrial chute. Les protéines BAX et BAK provoquent alors la formation de pores mitochondriaux et le relargage de protéines pro-apoptotiques (cytochrome C, DIABLO/SMAC) dans le cytoplasme de la cellule. L'association du cytochrome C avec la protéine APAF forme l'apoptosome permettant le clivage de la procaspase-9. Une fois activée, la caspase-9 active les procaspases 3 et 7 effectrices de l'apoptose. D'autre part, la protéine DIABLO interagit avec les protéines inhibitrices de l'apoptose (IAP), les rendant inactives (Magusto et al., 2020).

II.4.2. La nécrose hépatique

La nécrose passive survient lorsque les cellules sont irrémédiablement endommagées par des forces extérieures. Elle est caractérisée par un gonflement rapide de la cellule, une dilatation des organelles ainsi qu'une rupture de la membrane plasmique. La perméabilisation de la membrane plasmique libère des molécules associées aux dégâts (Damage-Associated Molecular Patterns, DAMP) qui peuvent alors déclencher une forte réponse inflammatoire. Des découvertes récentes ont mis en évidence de nouvelles formes de nécrose, telles que la nécroptose, la pyroptose et la

ferroptose, qui partagent les caractéristiques morphologiques de la nécrose passive, mais qui ont des mécanismes d'activation propres et hautement programmés comme c'est le cas pour l'apoptose. (Magusto et al., 2020).

Un grand une grande attention s'est portée sur le rôle des mitochondries dans la nécrose, car la déplétion en ATP due à la perte de la phosphorylation oxydative mitochondriale est une caractéristique biochimique de la nécrose.

Le dysfonctionnement mitochondrial en cas de nécrose est caractérisé par MPT (202). Le MPT entraîne un effondrement des gradients ioniques à travers la membrane mitochondriale interne, provoquant une baisse du le potentiel de membrane mitochondriale, un composant essentiel de la force motrice des protons qui entraîne la phosphorylation oxydative. La perte de phosphorylation oxydative est associée à épuisement rapide de l'ATP cellulaire, empêchant le maintien de l'ion pompes, homéostasie du calcium intracellulaire et autres cellules processus (238). La caractérisation moléculaire du MPT reste controversée. Bien que l'anion dépendant de la tension canal et le transporteur de nucléotides adénine ait été impliqués dans le MPT, l'inactivation de l'un ou l'autre gène n'empêche pas le MPT (285, 366). Cependant, l'inactivation de la cyclophiline D, un composant du pore qui régule la dépolarisation mitochondriale, inhibe le MPT et limite les lésions tissulaires ischémiques (Guicciardi et al., 2013).

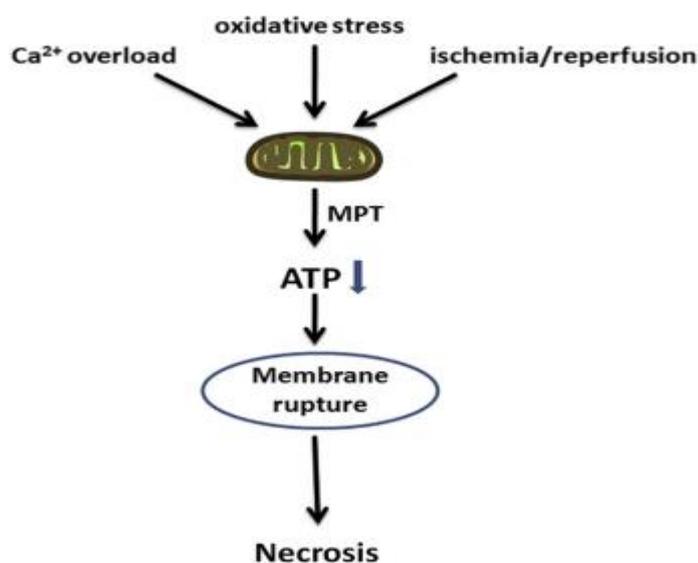


Figure 19 : Signalisation médiée par la nécrose. Ischémie/reperfusion, le stress oxydatif, la surcharge en Ca₂p et d'autres stress convergent vers les mitochondries pour induire une transition de perméabilité mitochondriale (MPT). Si là le statut d'apparition du MPT est rapide et synchrone, adénosine triphosphate (ATP) s'épuisera par l'activation de l'ATPase stimulée par le découplage mitochondrial. Dans ce cas, l'activation de la caspase est bloquée et une nécrose est initiée.

Cependant, avec l'exploration plus approfondie du mécanisme de mort cellulaire, un grand nombre d'études suggèrent que la nécrose n'est pas simplement comme un sous-programme accidentel de mort cellulaire. Une différenciation nette entre l'apoptose et la nécrose est peu pratique (Xia et al., 2017).

Morphologiquement, les cellules de nécrose sont caractérisées par oncose (gonflement cellulaire), caryolyse et rupture du plasma membrane (Fayaz et al., 2014). La nécrose est le plus souvent le résultat d'une lésion métabolique entraînant un épuisement de l'énergie (ATP). Ce n'est pas comme l'apoptose qui est un processus dépendant de l'énergie et est étroitement associé à la régulation du processus enzymatique et à l'activation de la cascade des caspases. Par conséquent, certains chercheurs suggèrent que le statut d'apparition du MPT pourrait être un facteur déterminant. Facteur crucial dans le processus d'apoptose et de nécrose. Si l'apparition du MPT est rapide et synchrone, ce qui est généralement induit par des stress (ischémie/ reperfusion, stress oxydatif, surcharge en Ca²⁺), les cellules sont généralement meurent selon un schéma nécrotique (Xia et al., 2017).

II.4.3. La stéatose hépatique

La stéatose hépatique est un excès de graisse au niveau des cellules du parenchyme hépatique (les hépatocytes), à savoir plus de 5 % du poids du foie ou plus de 5% des hépatocytes chargés de gouttelettes lipidiques à l'histologie (Lanthier, 2018).

II.4.4. La fibrose hépatique

La fibrose hépatique est la réponse de cicatrisation tissulaire à diverses agressions chroniques du foie qu'elles soient d'origine virale, parasitaire. Elle peut évoluer vers une cirrhose et, si elle n'est pas évitée, elle peut entraîner un cancer du foie et une insuffisance hépatique. La fibrogène hépatique est une conséquence physiopathologique des lésions hépatiques chroniques caractérisées par une accumulation excessive de protéines de la matrice extracellulaire (Dhar et al., 2020).

Phénotypiquement, la fibrose correspond à une augmentation de la rigidité de la matrice extracellulaire due à un dépôt en quantité excessive de collagène de type I qui forme des fibrilles. Cette cicatrisation incontrôlée empêche le foie de remplir ses fonctions physiologiques (Rouchon et al., 2017).

Il résulte de l'activation des cellules étoilées périsinusoidales (et éventuellement fibroblastes) et la production de matrice par ces cellules. En réponse à une lésion prolongée des hépatocytes, cellules épithéliales biliaires, ou cellules endothéliales, cytokines pro-fibrotiques produites par les cellules hépatiques résidentes et les leucocytes infiltrants activent les cellules étoilées autrement quiescentes. Cellules étoilées activées deviennent des myofibroblastes, qui acquièrent une capacité

contractile et produisent du collagène et d'autres protéines de la matrice extracellulaire (Ivan et *al.*, 2021).

II.4.5. La Cirrhose

La cirrhose résulte d'une fibrose progressive et est le résultat final de toute maladie hépatique chronique (Nusrat et *al.*, 2014). Il s'agit d'une affection diffuse et irréversible du foie caractérisée par une fibrose cicatricielle qui détruit l'architecture hépatique lobulaire normale associée à la formation de nodules de structure anormale. Les trois principales conséquences de la cirrhose sont :

- une insuffisance hépatocellulaire secondaire à la perte des hépatocytes et à leur mauvaise vascularisation ;
- une hypertension portale liée à l'augmentation de la pression des vaisseaux en amont du foie avec notamment un ralentissement du flux de la veine porte.
- un état précancéreux car la cirrhose fait le lit de l'hépatocarcinome (Sinegre et Lebreton, 2017).

II.5. Les lésions hépatiques aiguës et chroniques

Les lésions hépatiques aiguës sont un problème clinique courant. Dans les cas les plus graves, une lésion aiguë entraîne une perte écrasante d'hépatocytes, une condition clinique connue sous le nom d'insuffisance hépatique aiguë ; cependant les blessures aiguës sont spontanément résolutive (en supposant que le processus physiopathologique sous-jacent se résorbe) et n'entraînent donc généralement pas de dommages à long terme. En revanche, les lésions hépatiques chroniques surviennent au fil des ans, entraînant un dysfonctionnement hépatique par le développement de cicatrices graves ou de cirrhose. Bien que les patients puissent vivre avec une maladie hépatique chronique pendant de longues périodes, des dommages progressifs entraînant une perte de plus de ~70 à 80 % des fonctions des hépatocytes ce qui peut entraîner une insuffisance hépatique. Une conséquence courante des lésions hépatiques chroniques de toutes causes est le développement d'un carcinome hépatocellulaire (Stanger, 2015).

II.6. Les marqueurs biochimiques hépatique

II.6.1. Les transaminases

Ce sont des enzymes intracellulaires impliquées dans le métabolisme des acides aminés (Raynor et *al.*, 2022). Leurs activités augmentent dans les cytolyses hépatique, cardiaque, musculaire et rénale (Baudin, 2017). Ces enzymes sont libérées dans la circulation en cas de lésions cellulaires, donnant une bonne indication du fonctionnement du foie. Elles sont abondantes dans le foie et les

muscles (Berthélémy et Stéphane 2015). Les transaminases sont les enzymes majeurs de la cytolysse hépatique. Elles sont libérées dans le sang lorsque la membrane de l'hépatocyte est lésée. Il en existe deux types :

• **Alanine aminotransférase ALAT**

Egalement appelée glutamate pyruvate transaminase (GPT), est une enzyme synthétisée par les hépatocytes et relâchée en cas de lésion ou nécrose hépatocellulaire. L'ALAT est exprimée en très faible concentration dans les autres tissus et est considérée comme spécifique aux lésions hépatocellulaires (Dos Santos Bragança et Tran, 2017). La demi-vie de l'ALAT est de 45 heures (Dos Santos Bragança et Tran, 2017).

• **Aspartate-aminotransférase ASAT**

Egalement appelée glutamate oxaloacétique transaminase (GOT), est une enzyme non seulement exprimée par les hépatocytes, mais aussi par le cœur, le muscle squelettique, le cerveau et le sang. Donc cette enzyme, en plus d'être moins sensible dans la détection de pathologies hépatiques, est moins spécifique que l'ALAT (Dos Santos Bragança et Tran, 2017). Chez l'homme, l'ASAT existe sous forme de deux gènes génétiquement et isoenzymes immunologiquement distinctes : ASAT cytoplasmique et ASAT mitochondriale et les deux formes sont trouvées en circulation. L'ASAT joue un rôle clé dans le métabolisme des acides aminés, maintien du rapport NAD⁺/NADH dans les cellules, activité du cycle de Krebs, synthèse de purine/pyrimidine bases, synthèse d'urée et de protéines et gluconéogenèse (Ndrepepa, 2021). La demi-vie de l'ASAT est de 17 heures (Dos Santos Bragança et Tran, 2017).

II.6.2. Gamma-glutamyltransférase

Est un enzyme microsomal qui se trouve dans les hépatocytes et les cellules épithéliales biliaires, mais aussi dans les cellules des tubes rénaux et le pancréas sur la surface externe des membranes cellulaires. Le GGT contribue au maintien des concentrations physiologiques de glutathion cytoplasmique et de défense cellulaire contre le stress oxydatif via le clivage du glutathion extracellulaire et une disponibilité accrue des acides aminés pour sa synthèse intracellulaire. Une activité GGT accrue est un marqueur de l'insuffisance antioxydante et une augmentation du stress oxydatif. Biologiquement, le GGT est très sensible pour le diagnostic d'une lésion hépatique, bien que l'induction enzymatique puisse entraîner une perte de spécificité pour les dommages et signalé comme un marqueur de la maladie biliaire, en partie dû à son association avec la phosphatase alcaline, un autre marqueur biochimique indirect de la cholestase (Overbeck et Helbling, 2014; Ndrepepa et Kastrati, 2016; Brennan et al., 2022).

II.6.3. La bilirubine

La bilirubine est un produit de dégradation de l'hémoglobine, conjuguée dans l'hépatocyte par l'UDP-glycuronyltransférase (UGT1A1), excrétée au pôle biliaire. Le taux sérique normal est inférieur à 17 μ mol (Bertrand, 2018). Elle est un pigment jaune, synthétisée par le système réticulo-endothélial des cellules hépatiques, transportée dans le sérum, conjuguée dans le foie et excrétée dans la bile et le tractus intestinal, elle est aussi transformée en pigments biliaires qui sont, dans un second temps, réabsorbés ou éliminés dans les selles (Berthélémy, 2015).

II.6.4. La phosphatases alcalines

Présente dans le foie, l'intestin, l'os, le placenta et les reins. C'est un marqueur de la cholestase (Berthélémy, 2015).

II.6.5. Le lactate déshydrogénase (LDH)

Est une enzyme de la glycolyse catalysant la conversion réversible du pyruvate en lactate. La LDH est ubiquitaire, donc son élévation n'est pas spécifique d'une atteinte du foie, par contre elle est précoce ce qui en fait un marqueur sensible. On mesure l'activité LDH selon la réaction de réduction du pyruvate en lactate utilisant une coenzyme nicotinique absorbant à 340 nm (Baudin et Bruno 2017).

Chapitre III : Hépatotoxicité induit par deltaméthrine et bifenthrine

III.1. Généralité

Le foie est le premier organe rencontré par les substances toxiques pénétrant dans l'organisme. Il remplit de nombreuses fonctions, notamment le métabolisme, la détoxification, le transport et la biosynthèse, qui peuvent toutes être altérées par des produits chimiques. Normalement, les xénobiotiques sont convertis par le foie en métabolites non toxiques ou moins toxiques, qui sont ensuite excrétés en toute sécurité par le corps (Zhang *et al.*, 2015). Des études récentes montrent que l'exposition aux insecticides est impliquée dans la survenue et le développement des maladies du foie (Yang et Park, 2018). Le métabolisme hépatique rapide des PYRs limite considérablement leur toxicité chez l'homme (Aissaoui *et al.*, 2013). Mais cela ne cache pas les dommages que les PYRs infligent au système biologique généralement et au foie surtout, parce qu'il s'agit d'une masse de vaisseaux et d'enzymes, et à son niveau il y a des interactions chimique et absorption de différents PYRs. Comme nous l'avons déjà connu, La DLM et la BF principalement métabolisé dans le foie qui est facilement attaqué par des substances toxiques. Dans ce cas, le foie est l'une des principales cibles de l'exposition au DLM et au BF (Li *et al.*, 2021). Ce chapitre, est intéressé par la détermination des différents effets de ces deux substances sur le système hépatique.

III.2. L'effet de la DLM sur le système hépatique

Le foie est le principal organe cible de la DLM, parce qu'il joue un rôle majeur dans son métabolisme (Li *et al.*, 2021). Afin de montrer et de confirmer la toxicité de la DLM pour le foie, nous avons sélectionné un groupe d'études à partir d'articles scientifiques montrant les indicateurs et les niveaux d'intoxication hépatique de cette molécule.

III.2.1. Effet sur le poids :

Dans les études de Chargui *et al* (2012) qui fait des traitements à la DLM sur des rates.

La DM a été administré aux animaux dans de l'éthanol à 70 %. Les rates traitées ont ensuite été répartis en trois groupes chacun de six animaux. La DLM a été injecté par voie sous-cutanée aux rats femelles pubères par les doses (0,003 mg/kg pc/j), (0,03 mg/kg pc/j) , (0,3 mg/kg pc/j) pendant 30,45 et 60 jours respectivement.

Les résultats montrent qu'aucun changement significatif du poids absolu du foie ($P \geq 0,05$) n'a été observé après 30, 45 et 60 jours d'injection sous-cutanée de la DLM chez les rats traité par rapport aux témoins non traités (figure 20).

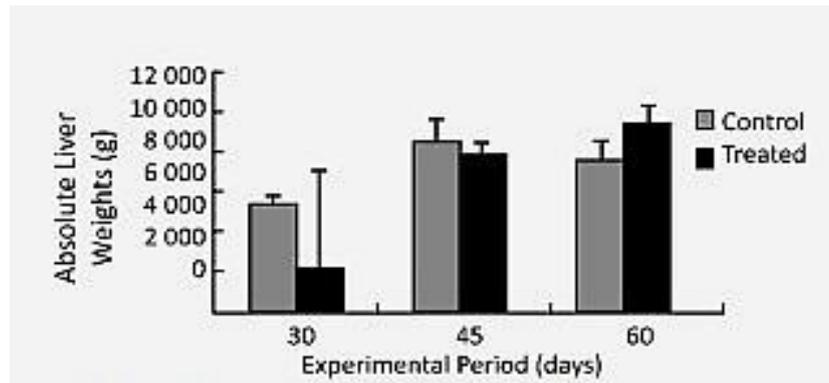


Figure 20 : Mesure du poids absolu du foie chez les rats femelles témoins et rats traités par la DLM (Chargui et *al.*, 2012).

D'autres résultats de Maalej et *al.*, (2017) n'ont présenté aucun changement significatif au niveau du poids relatif du foie après 30 jours d'administration de DEM à faible dose. Une autre étude similaire a été constatée aussi que l'administration de la DLM chez le rat n'a entraîné aucune différence significative dans le poids absolu du foie (Chargui et *al.*, 2012 ; Maalej et *al.*, 2017).

Les études des doses élevées de la DLM est ces résultats sur le poids du foie sont très peu. L'étude de Rjeibi et *al.*, 2016 a montré une diminution significative des poids absolu et relatif du foie dans les groupes des rates traités par la DLM (à la dose de 1/10 de la DL₅₀ (15 mg/kg)) par rapport aux groupes témoins non traité. La diminution du gain de poids chez les animaux traités à la DLM peut être expliquée non seulement par un simple reflet d'une diminution de la consommation alimentaire, mais plutôt due à la toxicité du DLM, qui provoque une malabsorption des nutriments induite par les effets sur le tractus gastro-intestinal comme l'inhibition de la synthèse des protéines (Saoudi et *al.*, 2011).

III.2.2. Effets sur l'histologie

Les études de Sharma et *al.*, (2014) montrent que l'effet toxique de la DLM dépend de sa dose. Après l'administration des doses variables chez des rats femelles Wistar par voie orale, l'effet sur la structure de foie est illustré dans la figure 20.

L'histo-architecture du foie dans un groupe B des rats Wistar à une dose de DLM de 1/10 de la DL₅₀ (6 mg/kg pc) pendant 28 jours a montré que les veines centrales étaient dilatées et congestionnées. Une partie de la veine centrale présentait une nécrose infiltrée de cellules mononucléaires. De plus, les hépatocytes ont perdu leur architecture normale et une vacuolisation est apparue dans le cytoplasme (figure 20b).

Dans un groupe C de DLM 1/20 de la DL₅₀ (3 mg/kg pc) pendant 28 jours l'histo-architecture du foie a également montré une congestion et une dilatation des veines centrales. La dégénérescence cellulaire et les débris cellulaires ont été mis en évidence par la section du

foie. Les hépatocytes ont également été dégénérés et vacuolisés et les sinusoides et les noyaux apparaissent également (figure 21c).

Mais le groupe de faible dose de la DLM 1/30 de la DL₅₀ (2 mg/kg pc) pendant 28 jours, l'architecture hépatique du groupe D a montré de légères variations comme la dilatation des veines centrales et Hépatocytes (figure 21d).

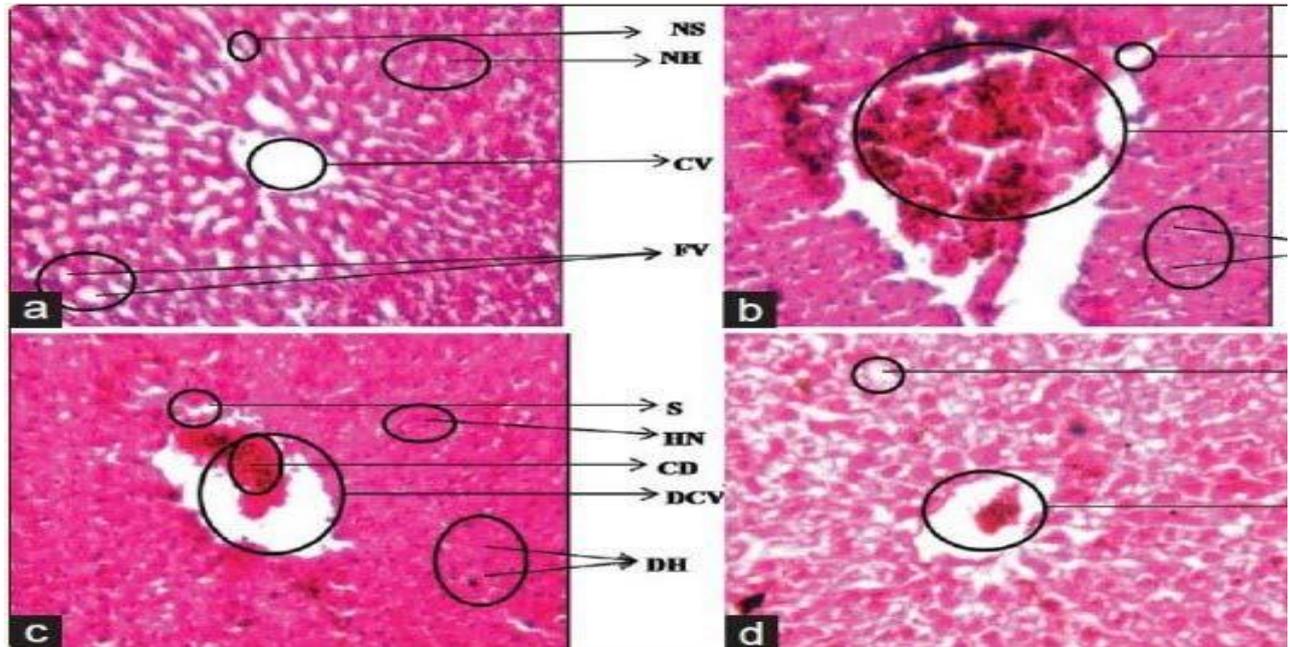


Figure 21 : Effet de la DLM sur l'histoologie du foie chez les rats Wistar (Sharma et al., 2014).

D'autres recherches ont confirmé les variations histologiques du foie atteints par la DLM, des découvertes pathologiques ont été obtenues dans le foie de grenouilles exposées à la DLM (figure 22). Les résultats présentent une augmentation des agrégats mélanomacrophages (figure 22b), parenchyme hépatocytaire non homogène (figure 22c), dilatations sinusoidales (figure 22d), infiltration (figure 22d) (Alnoaimi et al., 2021).

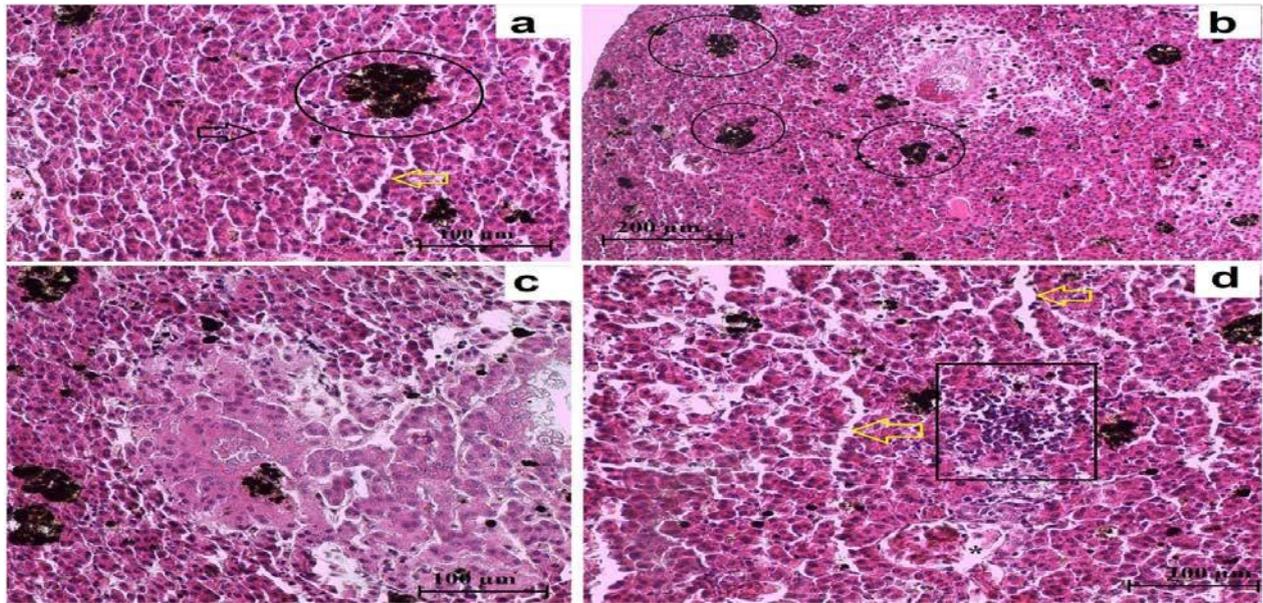


Figure 22 : (a) Section de foie de grenouille normale dans le groupe témoin ; veine centrale (astérisque), hépatocytes (flèche noir) , sinusoïdes (sinusoïdes (flèche jaune) et agrégats mélanomacrophages (cercle). (b) Coupe de foie de 0,625 mg/kg groupe ; l'augmentation des agrégats mélanomacrophages (cercles). (c) Foie section du groupe 1,25 mg/kg ; parenchyme hépatocytaire non homogène. (d) Coupe de foie du groupe 2,5 mg/kg ; dilatations sinusoïdales (flèches jaunes) et infiltration (carré) (Alnoaimi et al., 2021).

Ces résultats de Sharma et al (2014) et Alnoaimi et al., (2021) sont suffisant pour montrer les anomalies histopathologiques du foie exposée aux DLM : l'augmentation des agrégats mélanomacrophages, le parenchyme hépatocytaire non homogène, les dilatations sinusoïdales, l'infiltration, la dégénérescence épithéliale vasculaire, la dégénérescence de la veine centrale. Ces modifications structurelles des hépatocytes peuvent entraîner un déséquilibre du système hépatique et de ses fonctions.

III.2.3. Effet sur le système oxydative hépatique

Le foie est le principal organe endommagé par le stress oxydatif causé par la DLM (Lu et al., 2019), il est considéré comme le site de multiples réactions oxydatives et de la génération maximale de radicaux libres (Ensibi et al., 2013). Le stress oxydatif est le reflet du déséquilibre entre la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) et la capacité de piégeage du système antioxydant. Un excès de ROS, interfère avec le fonctionnement normal des cellules spécifiques du foie et joue vraisemblablement un rôle dans la pathogenèse hépatique. Une fois exposées à des stimuli nocifs, les cellules de Kupffer (KC) sont les principaux effecteurs responsables de la génération de ROS, qui affectent par conséquent les cellules étoilées hépatiques (CSH) et les hépatocytes (Luangmonkong et al., 2018).

Lu et al (2019) ont examiné si la DLM utilisée seuls à des doses faibles ou élevées induit des dommages oxydatifs dans le foie de rat, en utilisant comme critères les niveaux de SOD, CAT, GSH-Px et produits de peroxydation lipidique (MDA) dans le foie de rat après 16 semaines d'exposition. Les rats exposés à la DLM présentent une diminution significative des activités enzymatiques CAT, SOD, GR et GPx.

Les résultats obtenus par Ensibi et al., 2013 indiquent les différents changements des paramètres de stress oxydative hépatique. Il a été affirmé que, lors du traitement à la DLM, la concentration de MDA et les défenses antioxydantes dans le foie diffèrent de celles des témoins. La teneur croissante en MDA (figure 22) après exposition à 0,8 g/L de la DLM aux jours 30 suggère qu'il y a une production accrue d'espèces réactives de l'oxygène (ROS). L'augmentation de la production de ROS peut donc être associée au métabolisme de la DLM, ce qui conduit à la peroxydation des lipides membranaires du foie.

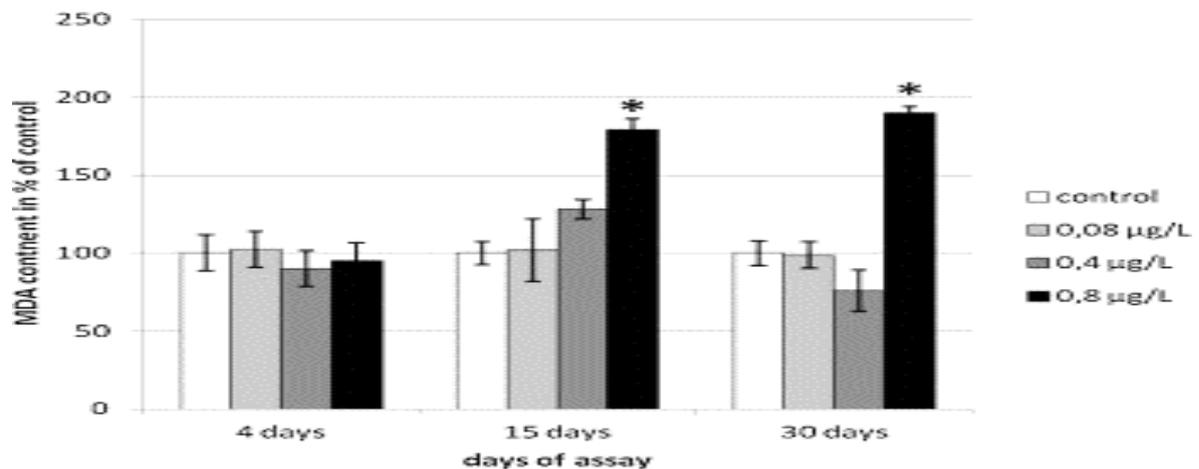


Figure 23: Teneur en MDA du foie chez le poisson *Cyprinus carpio L.* exposé à la DLM (0,08, 0,4 ou 0,8 g/L) en condition semi-statique après 4, 15 et 30 jours d'exposition (Ensibi et al., 2013).

Le système de défense contre les ROS comprend des enzymes antioxydantes, tels que CAT, GR et GST. L'activité de CAT a augmenté après 4 jours d'exposition avec une augmentation maximale de 34,9% pour le 0,4g/L et 38,8% pour la concentration 0,8g/L, aussi on a noté une croissance importante après 15 jours à la concentration de 0,4 g/L (46,8 %) (figure 24).

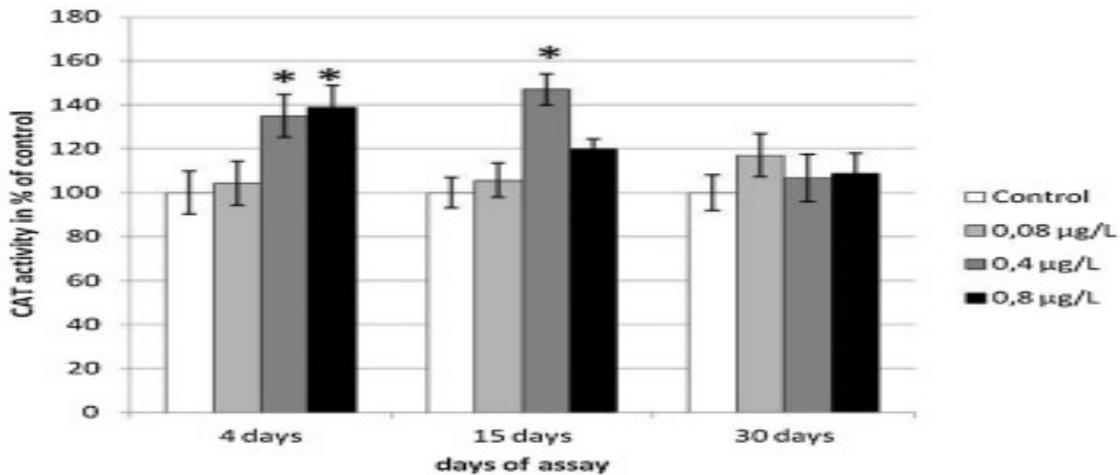


Figure 24: Activité de la catalase hépatique chez *Cyprinus carpio L.* exposés à la DLM (0,08, 0,4 ou 0,8 g/L) en milieu semi-statique condition après 4, 15 et 30 jours d'exposition (Ensibi et al., 2013).

Le GSH, la SOD, la CAT et la TAC du foie ont diminué de manière significative (64,6, 43,3, 34,6 et 71,4 %, respectivement) tandis que le MDA du foie a augmenté de manière significative (222 %) dans le groupe intoxiqué par la DLM par rapport au groupe témoin non traité.

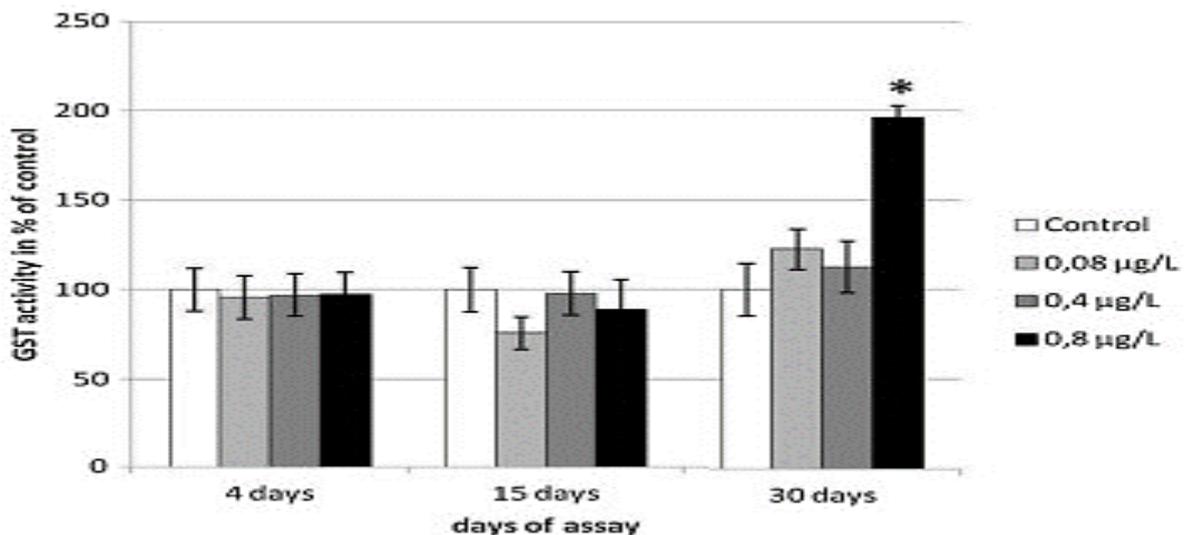


Figure 25 : Activité glutathion-S-transférase hépatique chez *Cyprinus carpio L.* exposé à la DLM (0,08, 0,4 ou 0,8 g/L) en condition semi-statique après 4, 15 et 30 jours d'exposition (Ensibi et al., 2013)

L'activité de GR a été augmentée dans le foie des poissons traités à la DLM seulement après 4 jours d'exposition à la concentration de 0,4g/L et 0,8g/L. Cette activation de GR, joue probablement un rôle important dans la prévention de l'altération du statut GSH lors des premiers jours d'exposition à la DLM (figure 26).

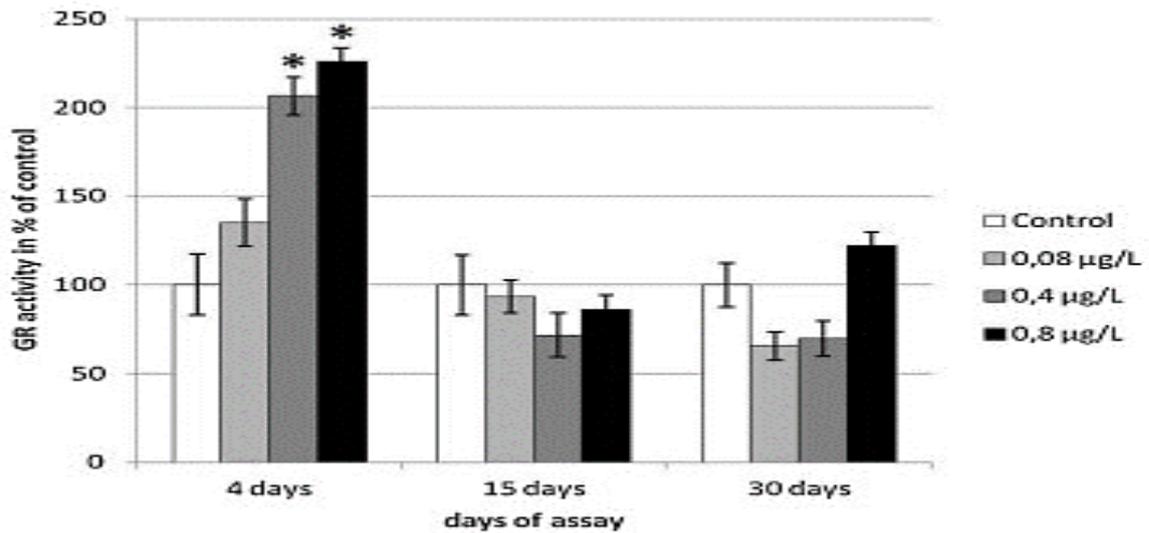


Figure 26: Activité glutathion réductase hépatique chez *Cyprinus carpio L.* exposés à la DLM (0,08, 0,4 ou 0,8 g/L) en condition semi-statique après 4, 15 et 30 jours d'exposition (Ensibi et al., 2013).

Les changements observés dans les paramètres de stress après une administration de la DLM soit par augmentation ou par diminution sont des signes d'induction de stress dans le foie, selon Han et al., 2020 dans plusieurs maladies du foie, le stress oxydatif est la principale cause des lésions et maladies hépatiques. Dans le foie, les ROS stimulent la nécrose et l'apoptose des hépatocytes, ce qui provoque des lésions hépatiques, de plus ils induisent des lésions mitochondriales (Li et al., 2021) et conduisent à la progression des maladies hépatiques en phase terminale (Luangmonkong et al., 2018) comme la fibrose hépatique, résultante de la formation et de l'accumulation de tissu cicatriciel principalement composé de collagène protéique. L'excès de ROS entraîne une réponse inflammatoire grave. L'étude de Han et al., 2020 présente l'induction de fibrose hépatique par la DLM par la voie de signalisation TGF- β 1/Smad, une voie très importante dans le développement de la fibrose. Des caillies mâles en bonne santé ont été réparties au hasard en quatre groupes (n = 10 par groupe) et ont reçu une solution saline à 0,9 % comme témoin ou différentes doses journalières de DLM (15, 30, 45 mg kg⁻¹ 108) par voie intragastrique pendant 3 mois. Les résultats montrent que le foie des caillies traitées à la DLM contient des niveaux significativement élevés de protéines cascades de signalisations de la voie de TGF- β 1/Smad : Col-I, α -SMA, p-Smad2 et p-Smad3, et cela s'est produit de manière dose-dépendante par rapport au groupe témoin (figure 27).

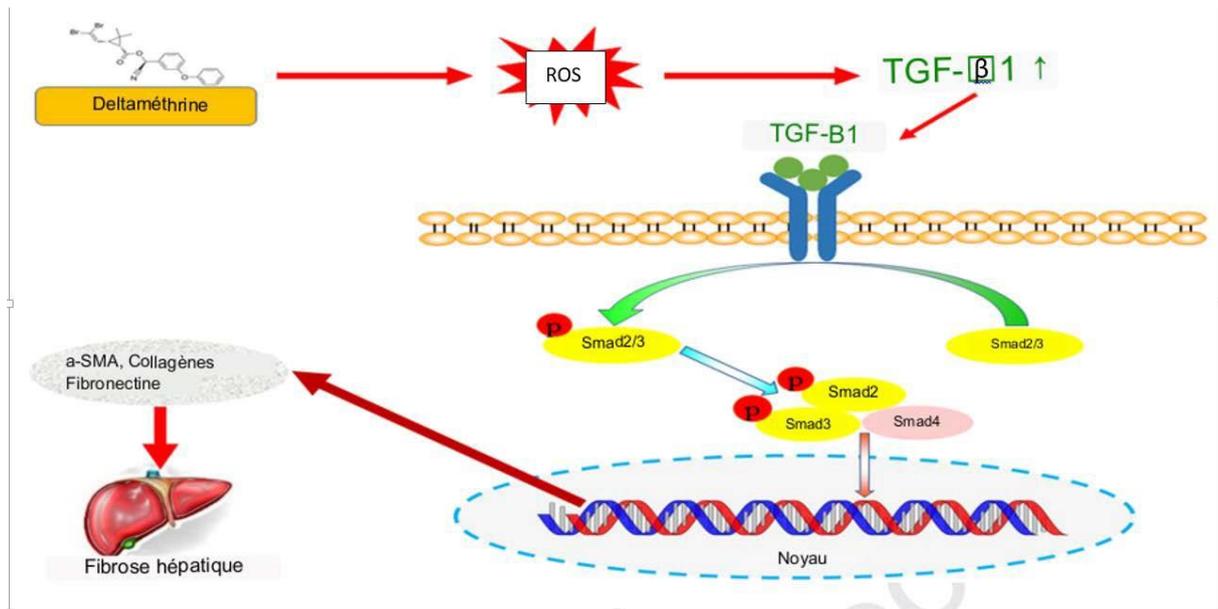


Figure 27 : induction de fibrose hépatique par le stress oxydatif induit par la DLM (Han et al., 2020).

II.2.4. Effet sur les paramètres biochimiques

L'ASAT et l'ALAT sont des enzymes hépatiques importantes, qui font partie des paramètres couramment utilisés dans la détermination de la toxicité dans les hépatocytes. Ce sont des indicateurs de dysfonctionnement hépatique et de lésions hépatiques (Rjeibi et al., 2016). Il y a d'autres paramètres comme la concentrations des lipides totaux (CTL), de cholestérol, de bilirubine totale (TBIL) ; ainsi les activités enzymatiques des phosphatases (ACP et ALP), de la lactate déshydrogénase (LDH) (Abdou et al., 2014 ; Tewari et al., 2018).

Selon les résultats montrés par Kiraççakali et Oğuz (2020), les taux d'ASAT augmentent 24 et 48 h après l'administration de la DLM. Cette augmentation était statistiquement significative avec 1 et 10 μM de DLM (figure 28a).

Les niveaux d'ALAT ont été significativement augmentés avec seulement 10 μM à 24 h par rapport au groupe témoin. Les niveaux d'ALAT ont augmenté avec des doses de DLM de 0,1, 1 et 10 μM pendant 48 h (figure 28b).

Des résultats identiques par Han et al., 2020 sont trouvés; l'intoxication par DLM a entraîné une augmentation significative de la fonction hépatique sérique des marqueurs enzymatique : ASAT, ALAT et ALP de manière dose-dépendant. L'augmentation des niveaux d'ASAT et d'ALAT, indiquent clairement des dommages liés au foie.

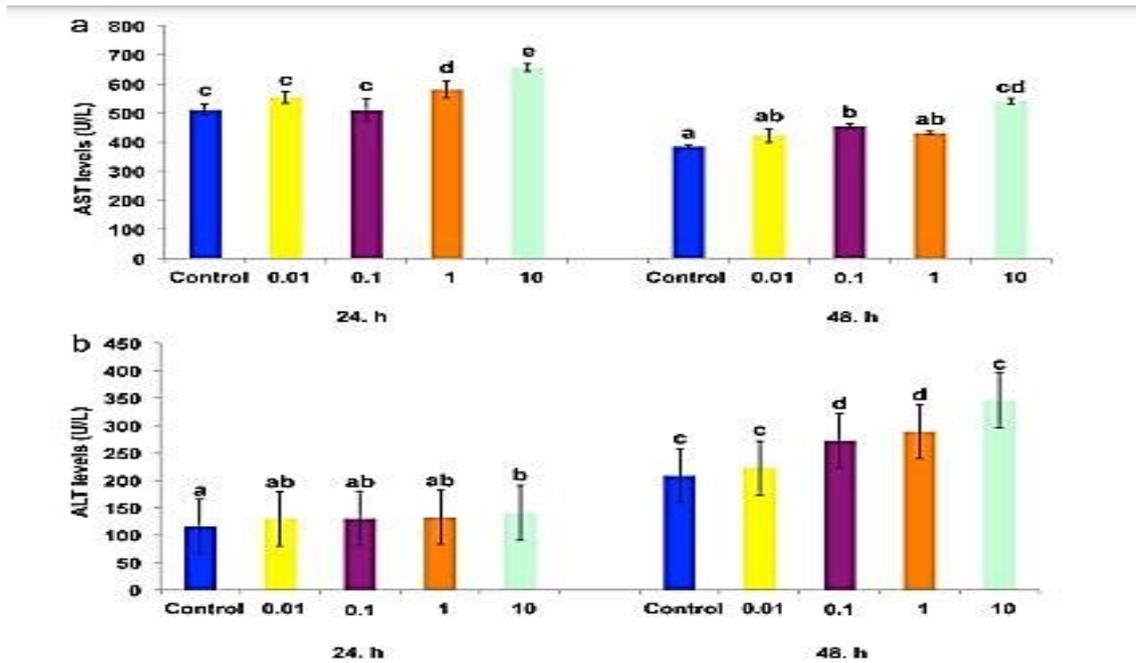


Figure 28 : Effet de différentes concentrations (0,01 à 10 μM) de la DLM sur l'ASAT et l'ALAT dans la culture primaire d'hépatocytes de poissons du lac de Van (Kıraççakali et Oğuz, 2020).

Dans l'études de Dubey et *al.*, 2013 ; l'activité de l'ALP et l'ASAT était significativement élevée dans le plasma des animaux exposés au DLM. Les taux sériques anormalement élevés d'ALAT et d'ASAT sont un marqueur sensible d'une altération de la fonction hépatique. Cependant, dans les groupes exposés au DLM, une atteinte hépatique exacerbée provoque une fuite de très fortes concentrations d'enzymes hépatiques, d'aminotransférases et de phosphatases, dans le sang. Selon Li et *al.*, 2021 l'augmentation des activités sériques ASAT et ALAT induite par la DLM est la conséquence de la rupture de l'intégrité membranaire ou la nécrose des hépatocytes. El Golli-Bennour et *al.*, 2019 ont trouvés une augmentation des taux sériques de cholestérol et de CTL ce qui indique la possibilité de provoquer un stéatose hépatiques qui est caractérisée par un accuulation de goutelette lipidique dans le foie (Lanthier, 2018) et de la bilirubine totale. Ces perturbations des paramètres biochimiques hépatiques étaient probablement les conséquences des modifications pathologiques, hépatiques induites par la toxicité de la DLM.

II.2.5. Effet sur l'ADN des cellules hépatique

Le test des comètes est considéré comme une technique bien sensible pour la mesure des dommages à l'ADN et de l'apoptose dans les cellules individuelles (El Golli-Bennour et *al.*, 2019). Après la préparation des suspensions des hépatocytes on fait la lyse des membranes

cellulaires et nucléaires des cellules pour le déroulement de l'ADN. Les comètes ont été détectées et marquées à l'aide d'un microscope à fluorescence.

Les résultats de dommage d'ADN selon El Golli-Bennour et *al.*, (2019) au cours de la recherche sur les effets protecteurs du kéfir contre l'hépatotoxicité induite par la DLM chez le rat sont présentés dans la figure 29.

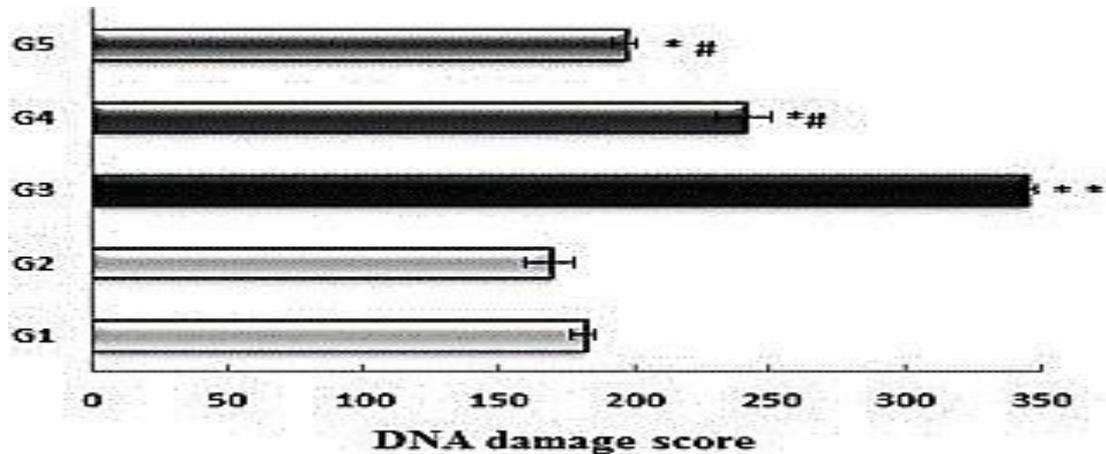


Figure 29 : les dommages d'ADN des hépatocytes des rats. (G 3) Total des dommages à l'ADN induite dans les hépatocytes de rats traités avec DLM seul (25 mg/kg pc). (G 4) Effet préventif du kéfir sur la fragmentation de l'ADN ; effectué en co-administration avec la DLM (25 mg/kg pc) ou en pré-administration de 1 h suivie de traitement de la DLM (25 mg/kg pc) (G5) (El Golli-Bennour et *al.*, 2019).

El Golli-Bennour et *al.*, 2019 ont montré que la DLM induit de manière significative des dommages à l'ADN, par conséquent, la capacité du DLM à provoquer la fragmentation de l'ADN peut être due à son potentiel à déclencher une série de processus de signalisation de la mort cellulaire, qui conduit finalement à l'apoptose.

II.2.6. Effet sur l'inflammation hépatique et induction d'apoptose

Bien que les PYRs aient été initialement considérés comme non dangereux pour les mammifères et la santé humaine, d'autres études sur les PYRs synthétiques ont révélé une activité génotoxique possible dans un large éventail d'organismes. En effet, lors du mécanisme toxique des PYRs, du stress oxydatif, des espèces réactives de l'oxygène et des espèces azotées peuvent jouer un rôle critique dans l'induction de dommages induits par les PYRs aux lipides, à l'ADN et aux protéines chez les vertébrés et invertébrés.

D'après les résultats de Maalej et *al.*, (2017) qui ont étudié l'effet des composés phénoliques d'olive (OFE et OLE) sur l'expression de cox-2, p53 et bcl-2 contre l'inflammation rénale et hépatique induite par le DEM ; et l'apoptose. Après une période d'adaptation d'une semaine, des

rats mâles Wistar ont été aléatoirement répartis en deux groupes, chaque lot reçoit respectivement : 0, 15, (mg/kg) de la DLM par voie orale par gavage gastrique et poursuivis pendant 30 jours.

Les niveaux d'expression des protéines cox-2, bcl-2 et p53 dans les tissus hépatiques ont été évalués par analyse Western blot (Figure 30 et 31).

Comme le montre la figure 30 l'expression des protéines cox-2 et p53 a augmenté de manière significative en réponse à l'administration de la DLM. Cependant, le traitement par la DLM a entraîné une diminution d'expression de bcl-2.

L'effet inflammatoire se produit dans le foie des rats intoxiqués par la DLM. Ce trouble inflammatoire pourrait être dû à la régulation de la hausse de cyclooxygénase-2 (cox-2). En fait, cette protéine agit par l'accélération de la production de certains messagers chimiques, jouant ainsi un rôle clé dans la promotion de l'inflammation. D'autre part, la capacité du DLM à provoquer la mort des cellules hépatocytaires peut être due à sa capacité à initier une série d'événements de signalisation de mort cellulaire, y compris l'activation de p53, conduisant à la fragmentation de l'ADN et à l'apoptose. En effet, Kumar et *al.*, (2015) ont rapporté que la DLM fait induire la voie de signalisation de la protéine suppresseur de tumeur p53 par la modification de l'équilibre entre les facteurs pré-apoptotiques et pro-apoptotiques, entraînant l'apoptose, par une régulation positive de p53 et une régulation négative de Bcl-2.



Figure 30 : Effet de la DLM sur l'expression de cox-2 et p53 dans les tissus hépatiques (Maalej et al., 2017).

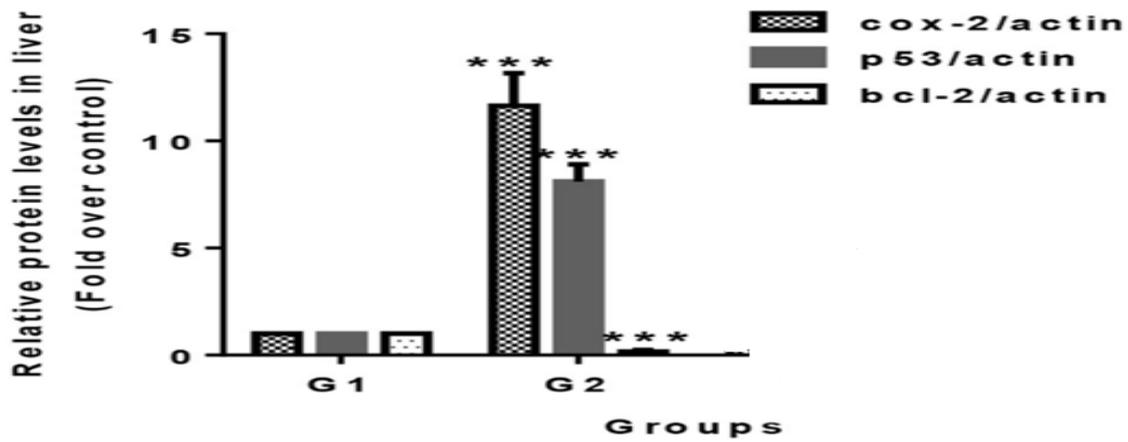


Figure 31 : Les histogrammes du niveau d'expression relative d'expression normalisée des protéines (Maalej et al., 2017).

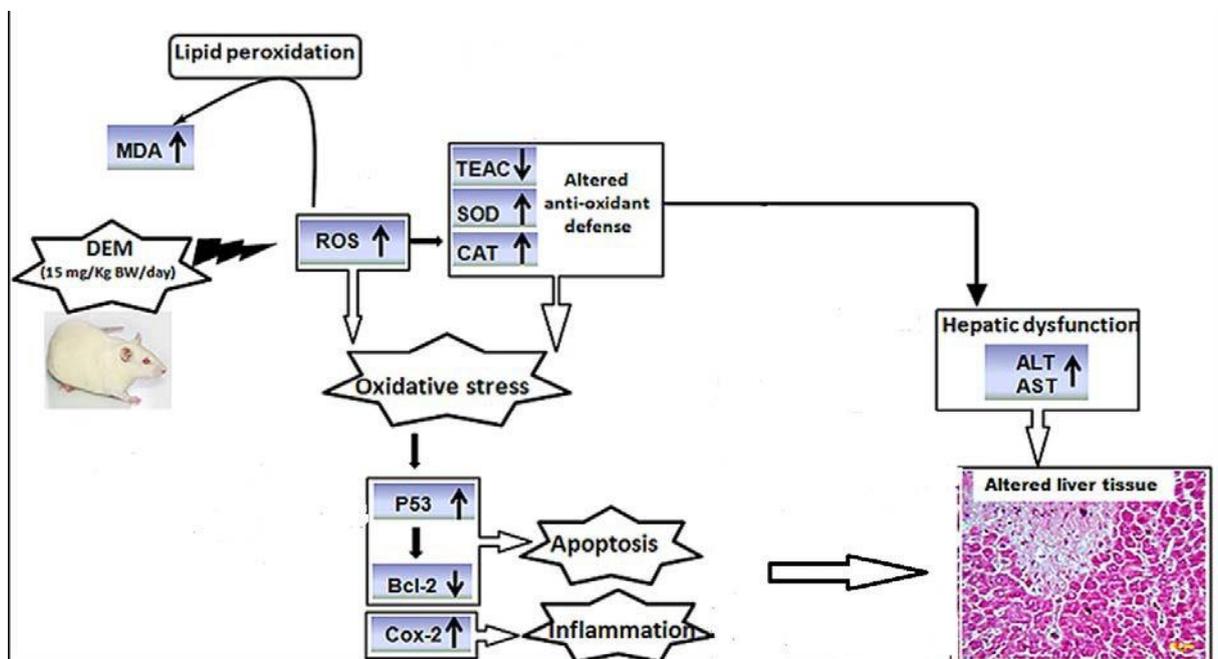


Figure 32 : Schéma récapitulatif des principaux effets de la DLM sur le foie. (Maalej et al., 2017).

III.3. Effets de la BF sur le foie

Plusieurs études récentes ont montré que la BF a un effet sur la fonction hépatique, et cela est confirmé par les études mentionnées ci-dessous.

III.3.1. Effet de la BF sur les enzymes et les marqueurs biochimiques du foie

Afin d'évaluer l'effet du BF sur les enzymes et les marqueurs biochimiques du foie, Ikram et *al.*, 2021 a mené une étude des effets d'administration orale de la BF sur les paramètres biochimiques et histologiques du foie des rats mâles. Différentes concentrations de BF mélangées à de l'huile de moutarde ont été administrées par voie orale à des rats à divers intervalles. Des échantillons de sang avec l'utilisation de l'anticoagulant de tous les animaux ont été prélevés à différents moments pour une analyse immédiate.

Ikram et *al.*, 2021 ont montré que une concentration plus élevée de la BF fait augmenter le taux de cholestérol et de l'ALP dans tous les groupes traités tandis que le taux de l'HDL diminue par contre le taux de la LDL dans le groupe traité était plus élevé par rapport aux rats normaux. De plus, une concentration élevée de doses de la BF montre une tendance à la baisse de la concentration de protéines sériques totales, d'albumine sérique et de globulines (**tableau 04**).

Memon et *al.*, 2021 ; Ils ont fait une étude sur un groupe d'oiseaux où il a donné des doses orales de 1/20e et 1/15e de la DL50 (22 mg et 30 mg/kg/jour) de BF ont été administrées à chaque oiseau du groupe test pendant 40 jours consécutifs en ajoutant 5 ml d'eau distillée tandis que le groupe témoin recevait de l'eau du robinet pendant la même période. Ils ont trouvé des niveaux plus élevés d'ASAT et d'ALAT chez les rats traités par rapport au groupe normal en fonction du temps et des doses utilisées.

Farag et *al.*, 2022 ils ont trouvé des mêmes résultats avec les études précédentes qui sont mentionné dans le (tableau 04).

Tableau 4 : Les variables biochimiques de poissons d' *O. niloticus* exposé au BF (1/10ème CL50 ; 0,68 µg/L) pendant 60 jours (Farag et al., 2022).

Variabes biochimiques	Contrôle	BF
ALT (U/L)	26,79 ± 0,42 cd	82,58 ± 5,31a
AST (U/L)	53,08 ± 0,46c	151,57 ± 0,44a

Glycogène (µg/ml)	74,3 ± 0,27a	43,71 ± 0,67c
Cholestérol total (mg/dl)	177,04 ± 7,89b	214,55 ± 2,50a
Triglycérides (mg/dl)	93,68 ± 7,80c	119,77 ± 2,13a

Les variables biochimiques du sang ont été considérées comme des indicateurs de stress pertinents de dommages cellulaires, et sont des indices de lésion des tissus hépatiques et des paramètres de blessure. L'élévation des taux sériques de cholestérol total et de triglycéride chez les poissons exposés au BF. L'hypercholestérolémie peut indiquer une atteinte hépatique, une cholestase. L'hypertriglycéridémie peut résulter d'un dysfonctionnement hépatique et du stress. Les activités des transaminases peuvent également être élevées en raison du catabolisme actif des acides aminés pour faire face au besoin immédiat d'énergie sous stress pyréthrinoïde, une élévation significative des activités sériques d'ALAT, d'ASAT et d'ALP, reflétant une hépatotoxicité avec une fuite d'enzymes du cytosol des hépatocytes dégénérés vers la circulation sanguine (Frag et *al.*, 2022). L'activité élevée de l'ALP il est peut-être en raison d'une rupture de perméabilité de membrane des hépatocytes, de plus, les niveaux améliorés d'ALP dans le sang montre qu'il s'agit d'un indicateur de cholestase. L'hyperbilirubinémie chez rats intoxiqués par les pyréthrinoïdes résultant en un problème de l'excrétion de la bile a été perturbée (Ikram et *al.*, 2021).

III.3.2. Effet de la BF sur l'histologie hépatique

Dans l'étude d'Ikram et *al.*, 2021, les rats du groupe témoin (A) n'ont montré aucune altération histologique du foie. Le groupe traité avec un débit de dose de 60 mg.kg⁻¹ (en poids corporel) présentait une hyperplasie modérée des voies biliaires accompagnée de modifications dégénératives des hépatocytes, tandis que le groupe traité avec un débit de dose de 70 mg.kg⁻¹ présentait un noyau condensé d'hépatocytes et hépatocytes nécrosés.

Cette étude a également révélé qu'aux doses plus élevées, ces changements deviennent plus rigoureux et répandus, avec un gonflement au niveau des cellules et un schéma confus comme le cordon hépatique (tableau 05). Le 4ème groupe traité à la dose de 85 mg.kg⁻¹ a présenté une nécrose des voies biliaires et des hépatocytes (figure 32).

Tableau 5 : Diverses doses de la BF administrées à des rats montrent des signes d'incidence et de prévalence de lésions histologiques dans le foie (Ikram et *al.*, 2021).

Lésion	Groupe (dose BF : mg.kg-1b.wt)							
	A (Contrôle)		B(60)		C(70)		D(85)	
	Fréquence	Incidence	F	I	F	I	F	I
Hyperplasie des voies biliaires	+-----	10	++++	20	++++	40	++++ +	80
Dégénérescence	+-----	10	++++	30	++++	60	++++ -	90
Vacuolisation du cytoplasme	+-----	10	++++	60	++++	80	++++ -	100

Différentes concentrations de la BF avec de l'huile de moutarde ont été administrées aux rats à différentes périodes. À des fins histologiques, des lames préparées et conservées pour noter la lésion globale à partir d'échantillons de tissus hépatiques dans chaque groupe ont été mesurées sur la base de la gravité (- - - - à ++++). En conséquence, les forces générales des lésions ont été notées de manière collective. Le groupe témoin A présente une lésion très négligeable. Des modifications dégénératives ont été observées dans les études histopathologies du foie du rat (figure 32), ce qui s'explique en termes de fréquence et incidence qui a montré la quantité de foie endommagé dans les groupes traités et le nombre de rats atteints de foie respectivement.

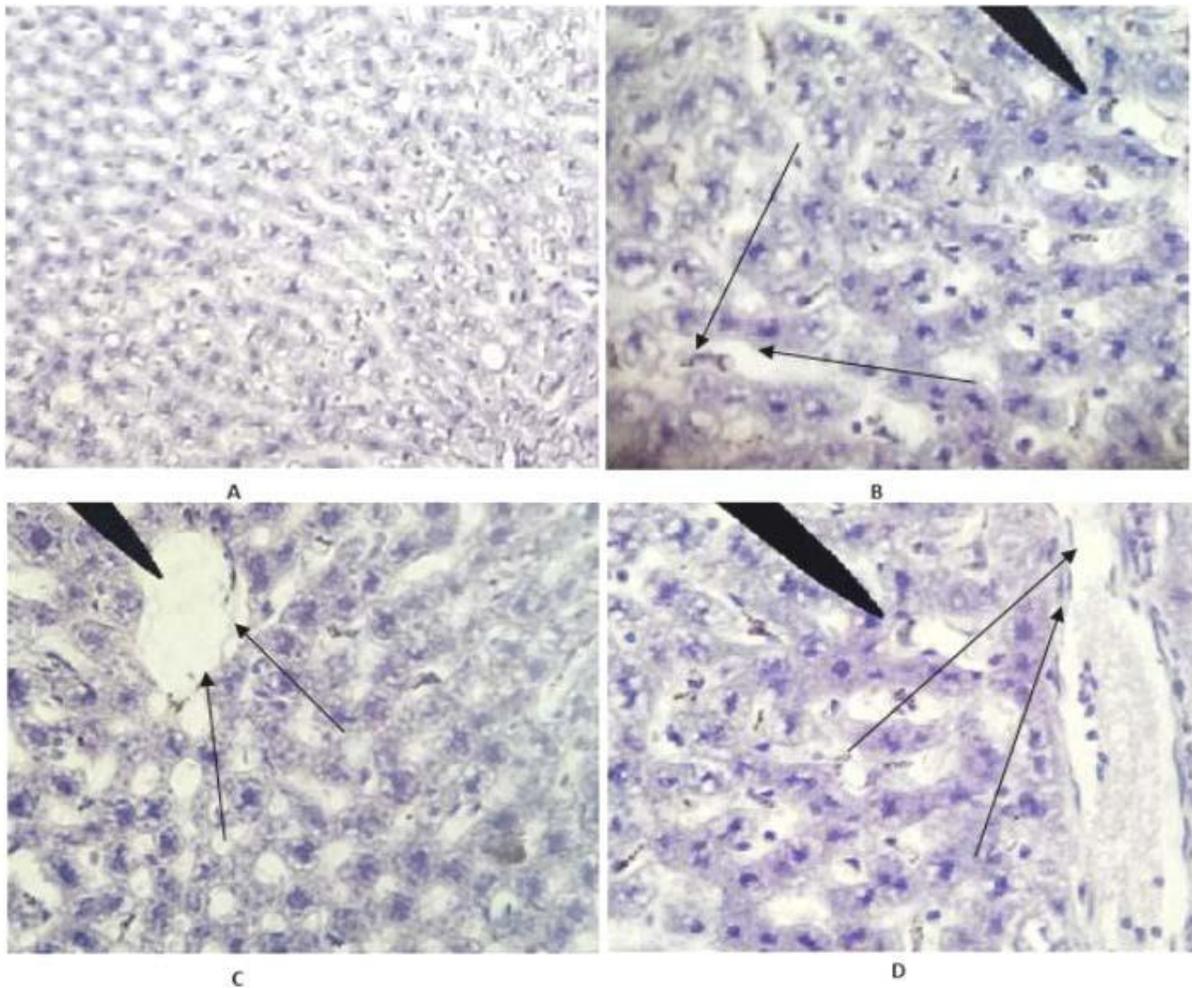


Figure 33 : Coupe histopathologique de foie exposé au BF A) Le groupe témoin présente une lésion très négligeable. B) Le groupe traité à une dose de 60 mg.kg⁻¹ corps/poids présente une hyperplasie modérée des voies biliaires ainsi que des modifications dégénératives des hépatocytes. C) Le groupe traité à la dose de 70 mg.kg⁻¹ présente des noyaux d'hépatocytes condensés et des hépatocytes nécrosés. D) Le groupe traité à la dose de 85 mg.kg⁻¹ présente une nécrose des voies biliaires et des hépatocytes (Ikram et al., 2021).

Memon et al., 2021 montrent que l'exposition à l'insecticide BF produit des hépatocytes élargis, des espaces sinusoidaux accrus, une vacuolisation des hépatocytes, des noyaux pycnotiques et des cellules inflammatoires avec hypertrophie chez la plupart des poissons traités. Dans la présente étude, les mêmes changements microscopiques ont été observés dans le foie des oiseaux du groupe A recevant la dose orale de la BF (22 mg/kg/jour) pendant 40 jours consécutifs (figure 34).

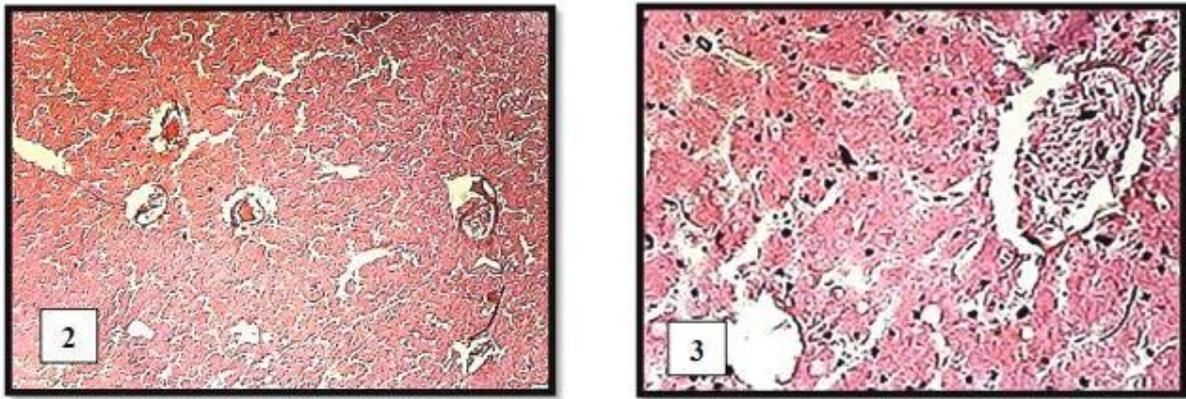


Figure 34 : Coupe histopathologique du foie montrant des hépatocytes hypertrophiés avec inflammation, vacuolisation et congestion des canaux chez les pigeons traités Groupe A, (H & E, x10 & x40) (Memon et al., 2021)

Le foie est l'organe métabolique vital pour la détoxification et la toxicité hépatique des produits agrochimiques pyréthrinoïdes est associée à une nécrose. Alors qu'à la dose orale de la BF (30 mg./kg./jour) pendant la même durée a exercé des changements histopathologiques marqués dans le foie des oiseaux du groupe B. La sévérité des lésions dans le foie a montré une hypertrophie, une détérioration des hépatocytes, des hémorragies, une fibrose hépatique et une nécrose des hépatocytes (figure 35).

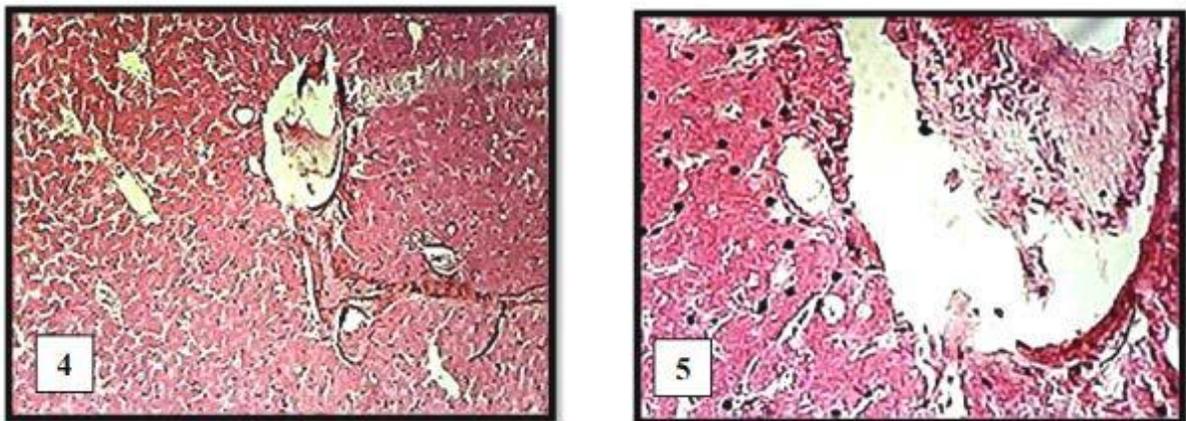


Figure 35 : Section du foie montrant une hypertrophie, une détérioration des hépatocytes et une augmentation du diamètre des voies biliaires dans le groupe de test B, (H & E, x10 & x40) (Memon et al., 2021).

Aucun changement significatif n'a été observé dans les coupes de foie du groupe C. Hépatocytes normaux avec de nombreux espaces sinusoidaux et parois des sinus ayant des cellules de Kupffer (figure 36).

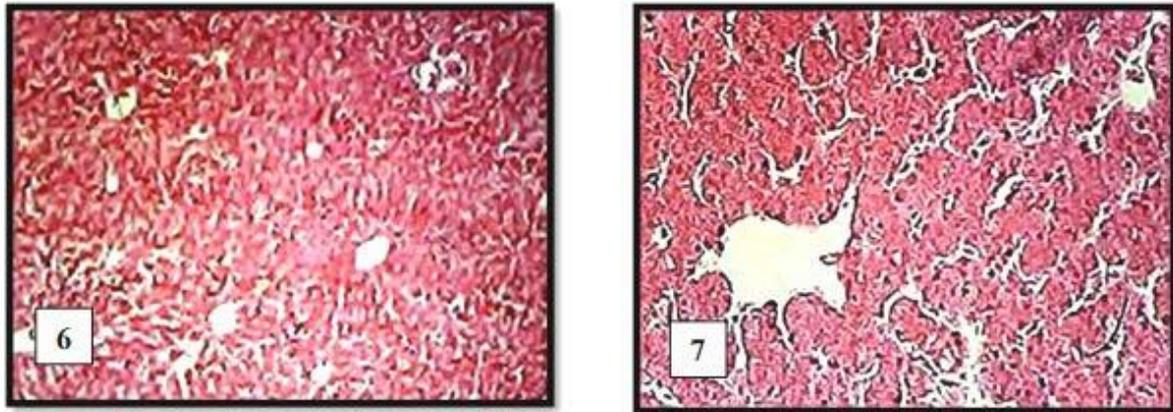


Figure 36 : Coupe du foie des pigeons du groupe témoin montrant une structure histologique normale des cellules hépatiques avec un espace sinusoidal approprié ayant des cellules de Kuppfer. Cela montre également le diamètre normal de la bile conduite (H & E, x10 & x40) (Memon et al., 2021).

Suleman et al., 2017 ; dans leur étude montre qu'il y a des pathologies caractéristiques du foie observées dans les groupes BF comprenaient des veines portes hépatiques endommagées et une fibrose abondante des zones veineuses périportales, un rétrécissement des sinusoides, un désalignement des cordons, en particulier aux marges, et une nécrose des hépatocytes. Il est conclu que les effets indésirables de l'insecticide BF ont induit des lésions hépatiques graves, une altération et un dysfonctionnement des fonctions métaboliques, immunitaires et mécanisme de désintoxication.

III.3.3. La BF et induction de stress oxydatif

Dar et al., 2017 ; ont réalisé une étude qui vise à évaluer le potentiel de stress oxydatif de la BF et ses effets sur l'acétylcholinestérase dans le foie de rats wistar après son application cutanée répétée pendant une période de 30 jours. Les groupes I et III ont servi de contrôle et ont été appliqués avec de l'eau distillée à 1,8 ml/Kg/jour alors que les animaux des groupes II et IV ont reçu une application cutanée de BF à 45 mg/Kg/jour pendant 20 et 30 jours respectivement.

Cette étude montre qu'il y a une augmentation significative des taux de MDA et une diminution significative de la SOD a été observée dans le foie après le 20e et le 30e jour de traitement dermique. La lésion oxydative a été affirmée par l'élévation enregistrée du malondialdéhyde hépatique (MDA), la protéine carbonyle (PC), accompagnée d'un épuisement de la teneur en GSH et de la répression de l'activité des deux enzymes antioxydantes (SOD et CAT). En outre, l'analyse RT-PCR des gènes médiés par le stress a montré une expression régulée à la hausse

de la protéine suppresseur de tumeur (P53), de la caspase-3 et de la protéine de choc thermique-70 (HSP-70) dans le tissu hépatique.

La même étude montre que le glutathion peroxydase (GPX) a diminué significativement alors que les activités de GST et CAT ont fortement diminué après 20e et 30e jours d'application cutanée. Une diminution non significative de l'AchE a été observée chez homogénats de foie.

Une autre étude de Farag *et al.*, 2022 a prouvé les mêmes résultats avec l'étude précédente (figure 37) et (figure38).

Les poissons de cette étude exposés à l'insecticide BF (1/10e LC50) pendant 60 jours consécutifs, ont manifesté un haut degré d'agressivité.

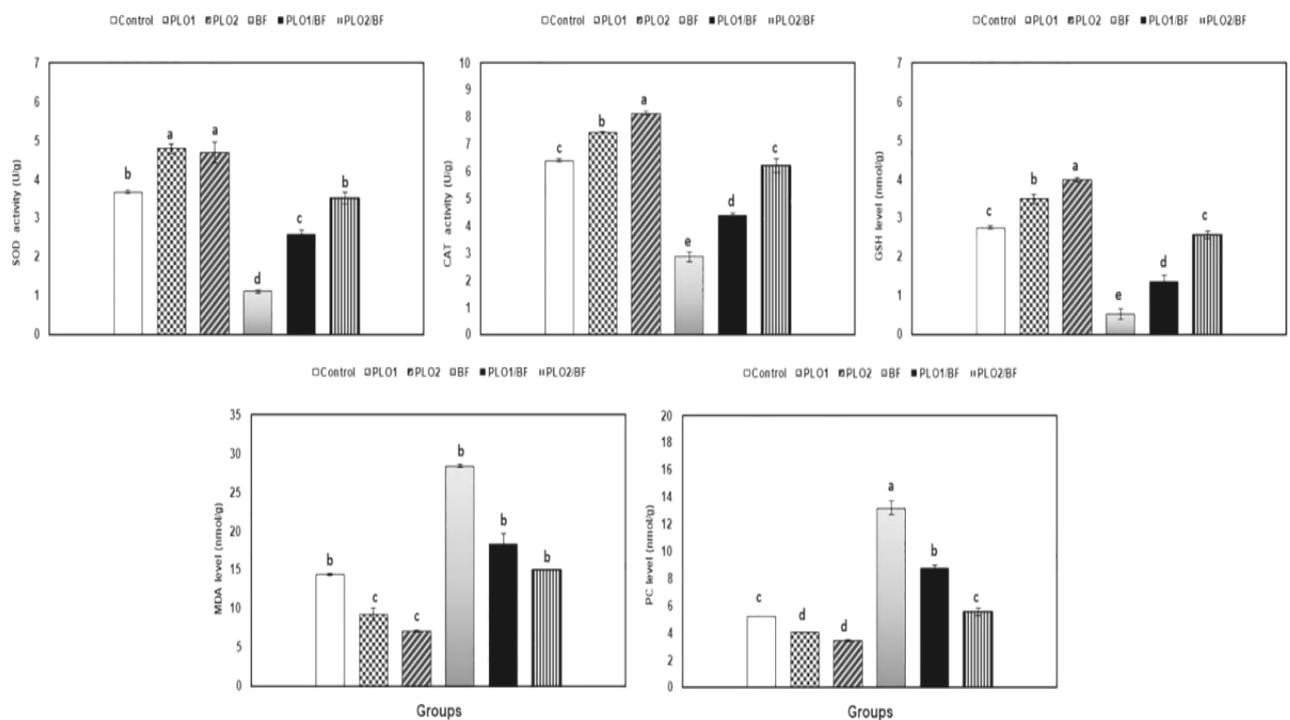


Figure 37 : Effet de la supplémentation en parsley (*Petroselinum crispum*) PLO (réduit le niveau d'agressivité de BF) sur le statut antioxydant et les variables oxydatives dans le tissu hépatique des poissons *O. niloticus* exposés au BF pendant 60 jours consécutifs. Les valeurs sont moyennes \pm SE, les barres ne partagent pas une lettre en exposant commune (a, b, c, d) différent significativement à $p < 0,05$ (Farag *et al.*, 2022).

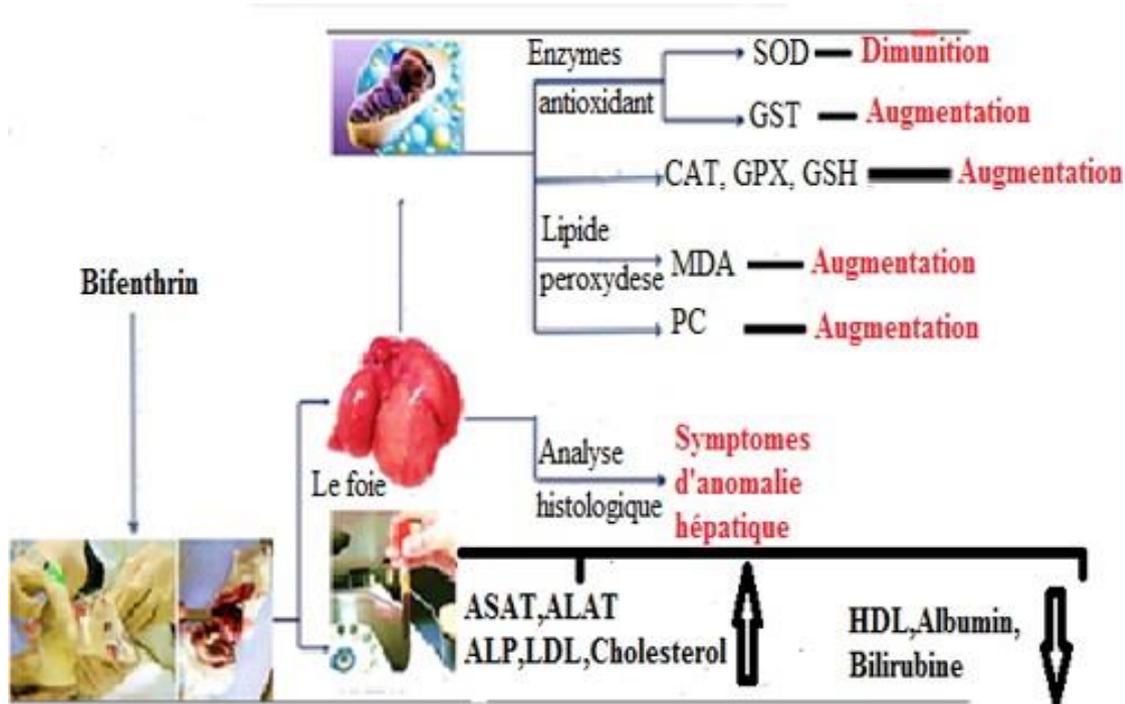


Figure 38 : Effet de la bifenthrin sur le stress et les paramètres biochimiques de foie.

Zhang et *al.*, 2015 ; montre que le stress oxydatif a été induit et les caspases (cysteinyl-aspartate-cleaving proteases) ont été activées en réponse à l'augmentation des concentrations de BF. L'exposition au BF a également modifié de manière significative les niveaux d'expression des gènes liés à l'apoptose mitochondriale dans des relations dose-dépendantes. Les résultats des puces à ADN ont montré que le BF pouvait perturber le profil métabolique et induire largement des gènes liés au stress oxydatif, notamment la famille du cytochrome P450, les glutathion peroxydases, les glutathion s-transférases et les kinases. Dans le modèle *in vivo*, le BF a induit des lésions hépatiques par le biais de la caspase.

La mort cellulaire dépendante des mitochondries, un processus étroitement lié au stress oxydatif (figure 37), même en l'absence de biomarqueurs cliniques classiques du dysfonctionnement hépatique. Les résultats de cette étude suggèrent que les évaluations classiques ne sont pas adéquates pour la toxicité hépatique des pyréthrinoïdes et soulignent la nécessité d'une évaluation plus complète des risques pour la santé de ces pesticides largement utilisés.

Donc le stress oxydatif est le principal mécanisme de toxicité induite par le BF, car ces biomarqueurs sont des indicateurs fiables de l'induction de l'oxydation des protéines et des lipides dans le stress oxydatif, qui conduit éventuellement à des lésions tissulaires (Farag et *al.*, 2022).

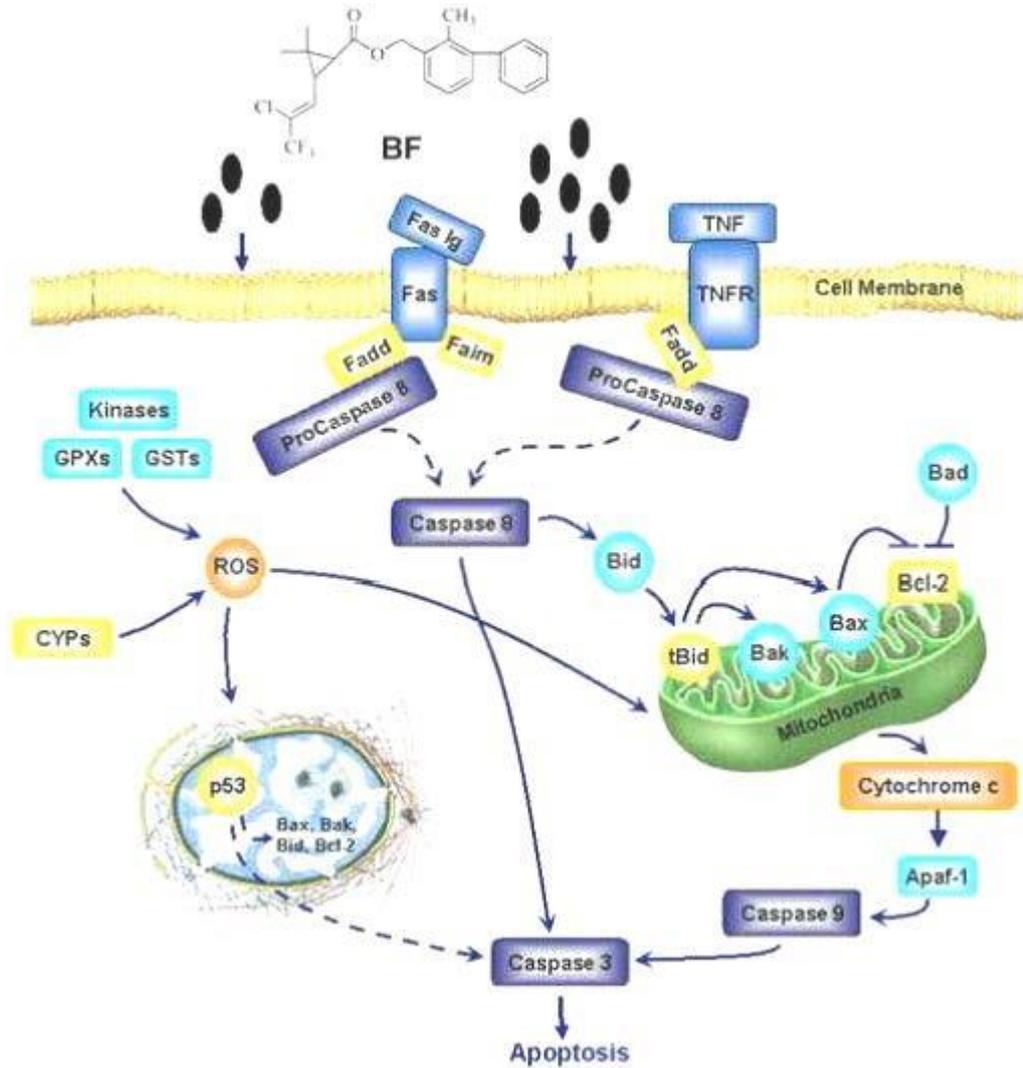


Figure 39 : Résumer graphique de l'apoptose induit par bifenthrin (Zhang et al., 2015).

Farag et al., 2022 évalué l'expression des gènes liés au stress (figure 40). Chez les poissons exposés au BF, l'expression des gènes P53, Caspase-3 et HSP-70 était significativement régulée positivement, par rapport à leurs témoins correspondants, de 5,54, 5,06 et 3,66 fois, respectivement.

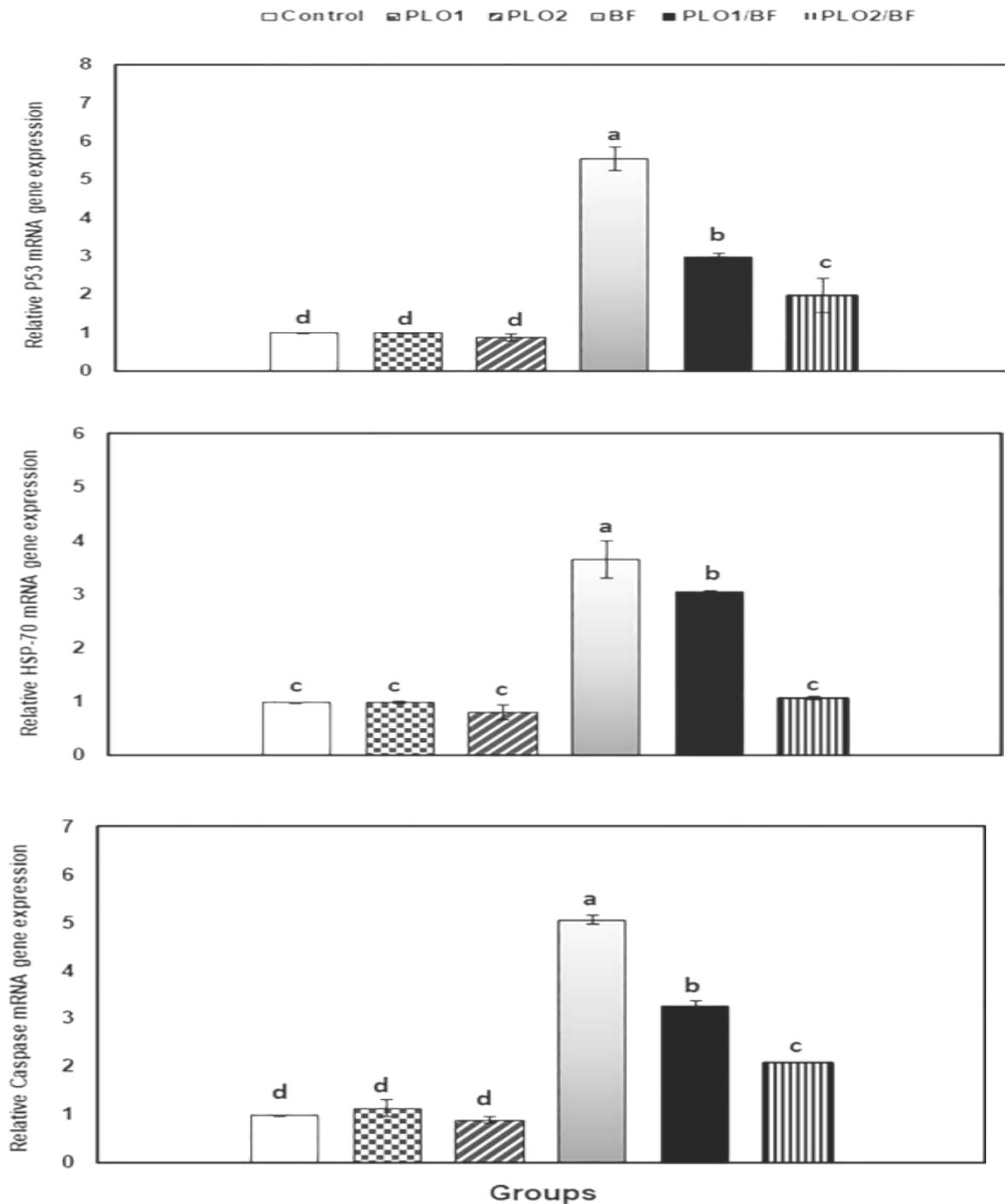


Figure 40: Effet de la supplémentation en PLO sur le schéma d'expression des gènes liés au stress dans le tissu hépatique de poissons *O. niloticus* exposés au BF pendant 60 jours successifs. Les valeurs sont moyennes \pm SE, les barres ne partagent pas une lettre en exposant commune (a, b, c, d) diffèrent significativement à $p < 0,05$ (Farag et al., 2022).

III.3.4. Effet de la bifenthrin sur le poids hépatique

Après une administration orales 1/20 e et 1/15ème de la DL5 (Dose létale 50) (22mg. et 30mg./kg./jour) de la BF groupe test A et B respectivement pendant 40 jours consécutifs, alors que les oiseaux du groupe C ont été gardés comme témoins. Memon et al., 2021 ; ont montré

qu'il y a une augmentation significative du poids du foie dans le groupe de test A et B par rapport aux oiseaux du groupe C (figure 41).

Cette augmentation du poids du foie peut être due à une hyperplasie modérée des voies biliaires, d'un gonflement au niveau des cellules (Ikram *et al.*, 2021) ou inflammation avec hypertrophie des hépatocytes (Memon *et al.*, 2021).

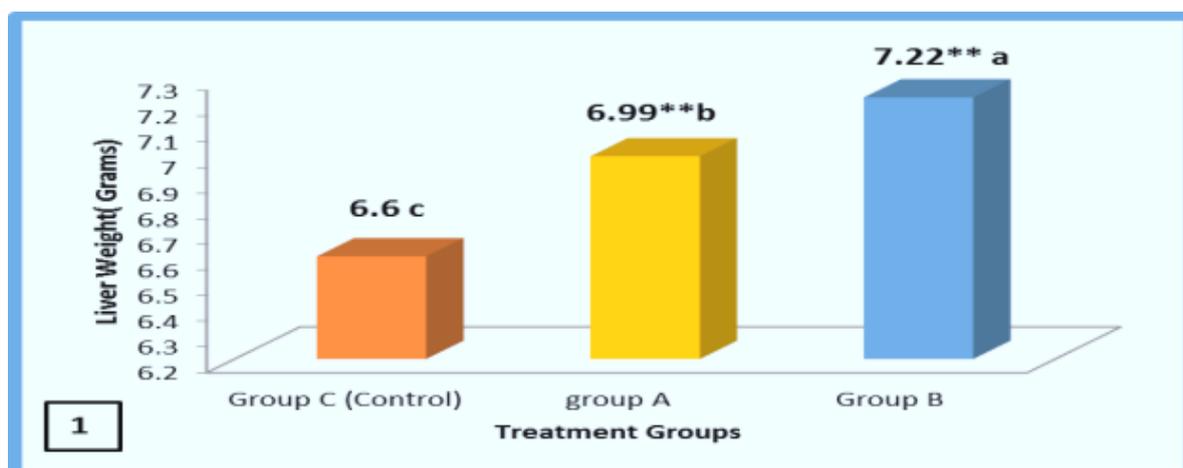


Figure 41 : Montrant le poids du foie chez les pigeons traités des groupes A et B avec une augmentation très significative ($P < 0,01$) ** par rapport au groupe c (groupe témoin). Les valeurs qui ne partagent pas les mêmes lettres sont significativement différentes les unes des autres (Memon *et al.*, 2021).

Une autre étude contradictoire de Zhang *et al.*, 2015 a trouvé que des différences non significatives ont été trouvées dans les rapports de poids du foie au corps. Dans cette étude, des souris BALB/c ont reçu des injections intrapéritonéales de 0, 2, 4 ou 8 mg/kg de BF pendant 7 jours. Donc la BF n'affecte pas le poids du foie sauf si il administré en dose élevée et à long période.

III.3.5. Effet de la BF sur les gènes lié au système immunitaire

Après administration de BF par voie orale (10 ou 20 mg/kg) quotidiennement pendant 3 semaines à tous les groupes, tandis que le groupe témoin n'a reçu que la solution véhicule. Tous les animaux ont été maintenus sous une lumière normale cycle (14 h de lumière/10 h d'obscurité) et sacrifié le dernier jour de traitement.

Jin *et al.*, 2014 ; montrent que le traitement BF n'a pas modifié significativement les niveaux d'ARNm de tous les gènes sélectionnés du système immunitaire dans le foie de n'importe quel groupe. Les niveaux d'ARNm du Facteurs de nécrose tumorale (TNF) et Interleukine 2 (IL2)

dans la rate ont augmenté significativement dans la rate de souris adolescentes traitées avec 20 mg/kg de BF (figure 42).

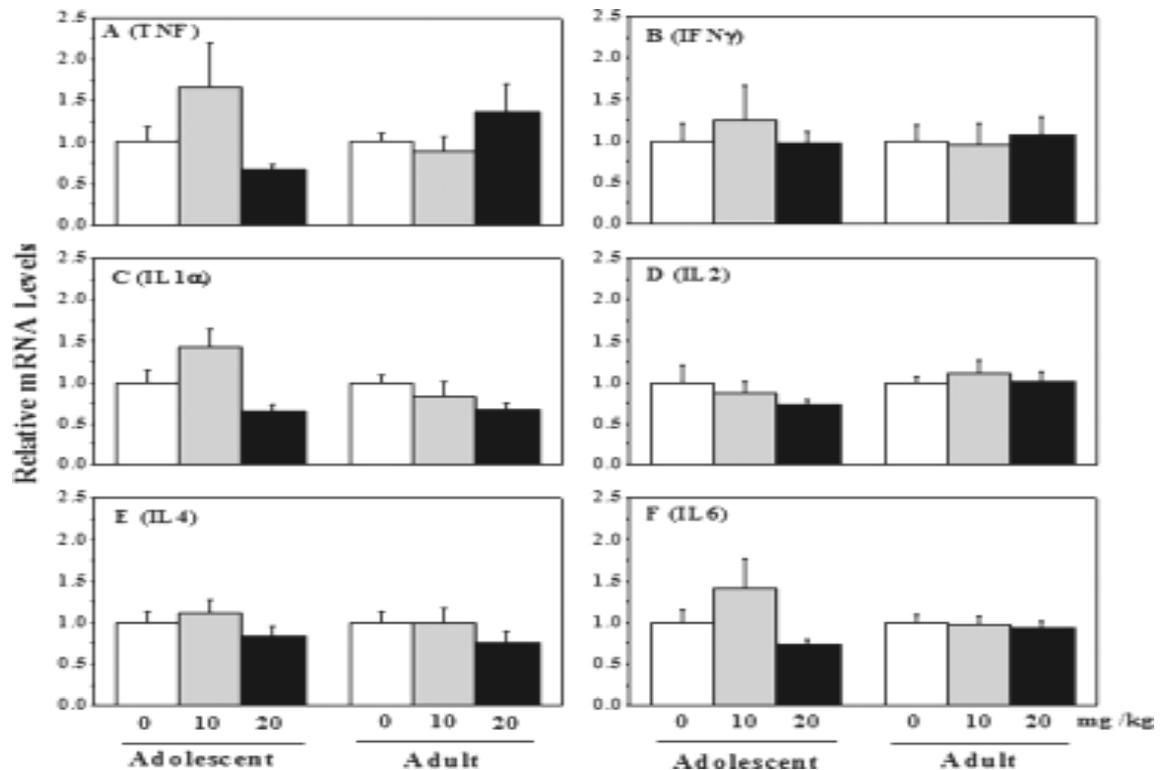


Figure 42 : Effets de l'exposition au BF sur la transcription des gènes liés au système immunitaire, notamment le TNF (A), l'IFN γ (B), l'IL1 (C), l'IL2 (D), l'IL4 (E) et l'IL6 (F) dans le foie de souris ICR mâles adolescentes et adultes. Des adolescents mâles (âgés de 4 semaines) et des souris adultes (âgées de 7 semaines) ont reçu par voie orale du BF (10 et 20 mg/kg) quotidiennement pendant 3 semaines. Les valeurs ont été normalisées par rapport à GAPDH (utilisé comme gène domestique) et représentent les valeurs moyennes d'expression d'ARNm \pm 6 SD (n 5 7) par rapport à celles des témoins. Les différences ont été évaluées à l'aide d'une ANOVA unidirectionnelle et la signification statistique a été indiquée par $p < 0,05$ (Jin et al., 2014).

L'hépatotoxicité induite par le BF pourrait être impliquée dans l'effet immunosuppresseur, puisque le foie joue un rôle central dans la phagocytose non spécifique et la destruction des cellules, la production de protéines du complément et de la phase aiguë, en plus d'éliminer les agents pathogènes et les molécules produites en réponse à l'inflammation.

III.3.6. Dysfonctionnement mitochondrial causé par le BF

L'étude visait à corrélérer l'association de la toxicité de la BF avec la variation du nombre de copies d'ADN mitochondrial chez le poisson comestible *Punitussophore* (figure 43). Le

poisson a été traité avec des doses sublétales ($1/10$ et $1/3$ de CL50 (concentration létale 50); 0,34 $\mu\text{g/L}$, 0,68 $\mu\text{g/L}$) de BF pendant 15 jours. Les résultats de Das et *al.*, 2023 ; ont montré que le BF réduisait le niveau d'ARNm du Mt-COI (Mitochondrially Encoded Cytochrome C Oxidase I) dans les groupes traités, entravait l'activité du complexe IV et augmentait la génération de ROS entraînant des dommages oxydatifs. L'ADNmt a diminué dans le foie après le traitement au BF.

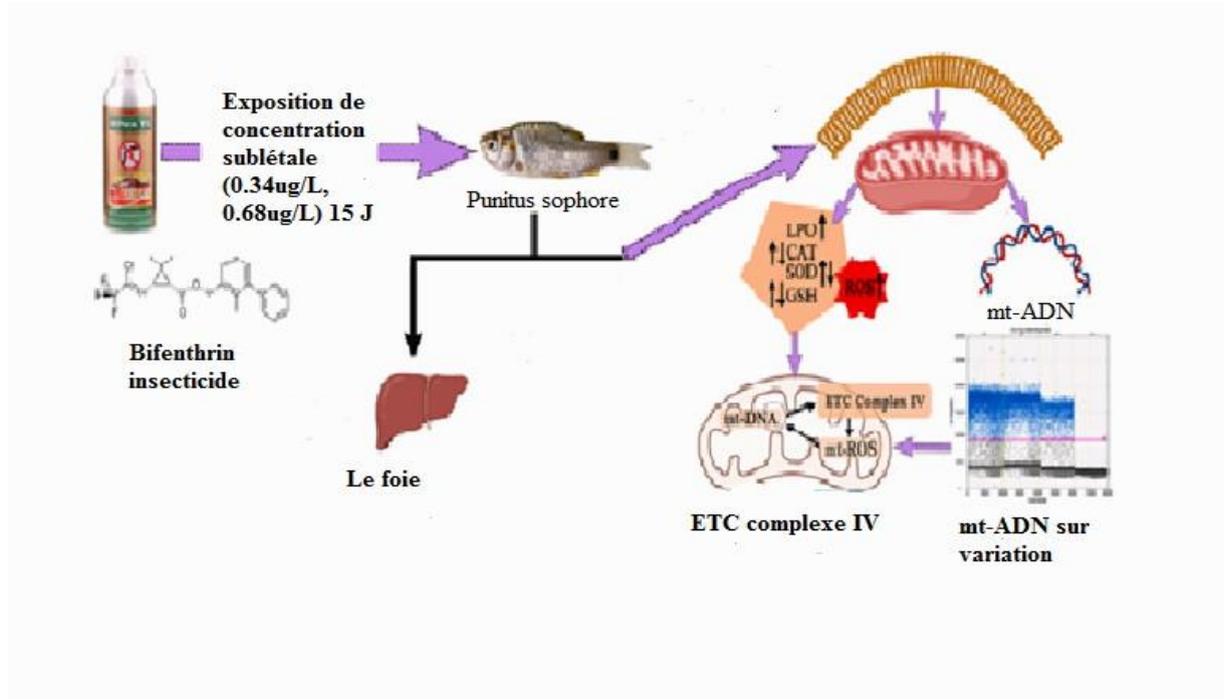


Figure 43 : Dysfonctionnement mitochondrial causé par le BF (Das et *al.*, 2023).

Conclusion générale

Conclusion

Avec les grands développements de l'utilisation des pesticides dans de nombreux milieux et à des fins différentes, le danger résultant de l'exposition à ceux-ci, quel que soit leur type, ne cesse d'augmenter. Pour cette raison, les chercheurs doivent étendre les études autour d'eux. Comme nous l'avons noté dans nos recherches, l'effet des PYRs ne dépend pas seulement des insectes, mais d'autres organismes. Nous avons également constaté que la DLM et la BF ne se limitent pas au seul système nerveux, mais aussi atteindre des organes non cibles, comme le foie. La documentation consultée dans cette étude n'a pas fourni suffisamment d'informations sur les mécanismes d'action au niveau histologique, biochimique et génétique par lesquels la DLM et la BF, altèrent l'intégrité structurale et fonctionnelle des cellules hépatiques chez l'organisme animal.

Nos résultats nous a permis de conclure que la perturbation de la fonction biochimique représente la cause de l'altération des différents aspects de la fonction hépatique par les PYRs. Parmi les mécanismes identifiés conduisant à des désordres fonctionnels au niveau du foie : la cytolysse par la rupture de la membrane plasmique des hépatocytes et l'augmentation des enzymes cytosolique dans la circulation sanguine, la cholestase par l'altération de la fonction de transporteur hépatocellulaire ou des dommages au réseau des voies biliaires extra-hépatiques, une insuffisance hépatique qui résulte de la mort cellulaire massive d'hépatocytes.

La BF et la DLM perturbantes encore la fonction mitochondriale des hépatocytes qui est la principale source de radicaux libres générés dans le foie (par CYP 450), la perturbation du transport des électrons augmente la production de superoxyde dans les cellules, entraînant des maladies hépatiques, des dommages à l'ADN mitochondrial et finalement l'apoptose ou la mort cellulaire. La perturbation de l'histologie hépatique due à une nécrose et hyperplasie des hépatocytes et des voies biliaires.

Ce travail peut être complété et soutenu par d'autres études plus mécanistiques comme :

- La nécessité d'envisager une mesure systématique des marqueurs biochimiques hépatiques, d'identifier les paramètres les plus sensibles pour évaluer les troubles hépatiques, et de mener des analyses plus fines et des études longitudinales en termes d'épidémiologie.

- En raison de l'importance des changements dans les niveaux de ces marqueurs chez les mammifères, d'autres études sur leur dosimétrie, la dose-réponse, les mécanismes d'interaction et les caractéristiques synergiques sont nécessaires pour déterminer les effets potentiels sur la santé et les risques de ces pesticides.

- Des études expérimentales sur des animaux de laboratoire pour étudier les effets de ces PYRs sur les aspects anatomiques et fonctionnels du foie.

- Élargir les études sur les substances et les molécules actives capables de réduire ou d'inhiber l'activité des PYRs comme l'examen de l'effet des composés phénoliques d'olive (OFE et OLE) et de la PLO où ils réduisent l'effet toxique de la DLM et la BF sur l'expression des gènes.

- En raison préventif, une utilisation raisonnée, une sensibilisation et une prise de conscience du danger de ces matériaux doivent être prise en considération.

Référence bibliographique

A

- Abou Seif, H. S. (2016). Physiological changes due to hepatotoxicity and the protective role of some medicinal plants. Beni-suef University journal of basic and applied sciences, 5(2), 134-146.
- Abreu-Villaca, Y., & Levin, E. D. (2017). Developmental neurotoxicity of succeeding generations of insecticides. Environment international, 99, 55-77. Defenitionpdf
- Acker C.I., Souza A.C. G., Santos M .P . d., Mazzanti .C. M., Nogueira C.W. (2012). Diphenyl diselenide attenuates hepatic and hematologic toxicity induced by chlorpyrifos acute exposure in rats Environ Sci Pollut Res 19:3481–3490 DOI 10.1007/s11356-012-0882-4
- Ahamad, A., & Kumar, J. (2023). Pyrethroid pesticides: An overview on classification, toxicological assessment and monitoring. Journal of Hazardous Materials Advances, 100284
- Aissaoui, Y., Kechna, H., Boughalem, M., & Kamili, N. D. (2013). Une intoxication peut en cacher une autre plus grave. Exemple d'une intoxication fatale à l'éthylène glycol masquée par une intoxication à un insecticide pyréthrianoïde. The Pan African Medical Journal, 14(128).
- Alp, H., Pinar, N., Dokuyucu, R., Sahan, M., Oruc, C., Kaplan, I., ... & Ceyran, A. B. (2016). Protective effects of intralipid and caffeic acid phenethyl ester (CAPE) on hepatotoxicity and pancreatic injury caused by dichlorvos in rats. Biochemical genetics, 54(6), 803-815.
- Anand SS, Kim KB, Padilla S, Muralidhara S, Kim HJ, Fisher JW, Bruckner JV (2006). Ontogénie du métabolisme hépatique et plasmatique de la deltaméthrine in vitro : rôle dans la neurotoxicité aiguë dépendante de l'âge. Médicament Metab Dispos. 34(3):389-97

B

- Banerjee, A., & Ramaiah, S. K. (2020). Hepatic toxicology. In An Introduction to Interdisciplinary Toxicology (pp. 153-162). Academic Press.
- Baudin, B. (2017). Exploration biochimique du foie en 2017. Revue Francophone des Laboratoires, 2017(490), 25-33.
- BENAJAH, D., EL ABKARI, M., AQODAD, N., & IBRAHIMI, S. Conduite à tenir devant une perturbation du bilan hépatique.
- Bertrand, V. (2018). Tests biologiques hépatiques. Hépatologie de l'enfant, 7.
- Berthélémy, Stéphane. "Le bilan hépatique." Actualités Pharmaceutiques 54.544 (2015): 59-61.

- Bessagnet, F., & Desmoulière, A. (2021). Le foie. *Actualités Pharmaceutiques*, 60(605), 57-61.
- Bhardwaj, K., Sharma, R., Abraham, J. et Sharma, P. (2020). Pyréthroides : Un produit naturel pour la protection des cultures. *Produits bioactifs naturels dans l'agriculture durable* , 113-130.
- Bhatia, S. N., Underhill, G. H., Zaret, K. S., & Fox, I. J. (2014). Cell and tissue engineering for liver disease. *Science translational medicine*, 6(245), 245sr2-245sr2.
- Bogdanos, D. P., Gao, B., & Gershwin, M. E. (2013). Liver immunology. *Comprehensive Physiology*, 3(2), 567.
- Brennan, P. N., Dillon, J. F., & Tapper, E. B. (2022). Gamma-Glutamyl Transferase (γ -GT)—an old dog with new tricks?. *Liver International*, 42(1), 9-15.

C

- Carotti, S., Morini, S., Carpino, G. et Gaudio, E. (2020). *Histologie hépatique. Maladies du foie : un manuel multidisciplinaire* , 17-28
- Carvalho, F. P. (2017). Pesticides, environment, and foodsafety. *Food and energysecurity*, 6(2), 48-60
- Chargui, I., Grissa, I., Bensassi, F., Hrira, M. Y., Haouem, S., Haouas, Z., & Bencheikh, H. (2012). Oxidative stress, biochemical and histopathological alterations in the liver and kidney of female rats exposed to low doses of deltamethrin (DM): a molecular assessment. *Biomedical and Environmental Sciences*, 25(6), 672-683.
- Chen, M., Du, Y., Zhu, G., Takamatsu, G., Ihara, M., Matsuda, K., ... & Dong, K. (2018). Action de six pyréthrinés purifiés à partir de l'insecticide botanique pyrèthre sur les canaux sodiques de cafard exprimés dans les ovocytes de *Xenopus*. *Biochimie et physiologie des pesticides* , 151 , 82-89.
- Chien, J. M., Liang, W. Z., Liao, W. C., Kuo, C. C., Chou, C. T., Hao, L. J., & Jan, C. R. (2019). Ca^{2+} movement and cytotoxicity induced by the pyrethroid pesticide bifenthrin in human prostate cancer cells. *Human & Experimental Toxicology*, 38(10), 1145-1154.
- Chrustek, A., Hołyńska-Iwan, I., Dziembowska, I., Bogusiewicz, J., Wróblewski, M., Cwynar, A., & Olszewska-Słonina, D. (2018). Current research on the safety of pyrethroids used as insecticides. *Medicina*, 54(4), 61.

- Coster, A., Baeck, M., de Montjoye, L., Tennstedt, D., & Horsmans, Y. (2018). Dermatologie et hépatologie. *Louvain médical*, 137, 91

D

- Dai, P. L., Wang, Q., Sun, J. H., Liu, F., Wang, X., Wu, Y. Y., & Zhou, T. (2010). Effects of sublethal concentrations of bifenthrin and deltamethrin on fecundity, growth, and development of the honeybee *Apis mellifera* ligustica. *Environmental Toxicology and Chemistry: An International Journal*, 29(3), 644-649.
- Dar, M. A., Mir, A. H., Raina, R., & Verma, P. K. (2017). Effects on Oxidative Balance and Acetylcholinesterase in Liver and Brain of Rats Dermal Exposed to Bifenthrin. *Toxicology International*, 244-248.
- Das, A., Bank, S., Chatterjee, S., Paul, N., Sarkar, K., Chatterjee, A., ... & Ghosh, S. (2023). Bifenthrin disrupts cytochrome c oxidase activity and reduces mitochondrial.

DNA copy number through oxidative damage in pool barb (*Puntius sophore*). *Chemosphere*, 332, 138848.

- Debbi, K., Janoray, G., Scher, N., Deutsch, É., & Mornex, F. (2017). Doses aux organes à risque en radiothérapie conformationnelle et en radiothérapie stéréotaxique: le foie. *Cancer/Radiothérapie*, 21(6-7), 604-612.
- Detry, O. (2016, June). L'insuffisance hépatique. In *Cours de Soins Intensifs*.
- Dhall, Manish ; Madan, Anil Kumar (2017). Études thermiques et autres études analytiques sur le complexe de co-inclusion bifenthrine urée. *Journal d'analyse thermique et de calorimétrie*, 127(2), 1639–1653.
- Dhar, Debanjan, et al. "Mechanisms of liver fibrosis and its role in liver cancer." *Experimental Biology and Medicine* 245.2 (2020): 96-108.
- Dos Santos Bragança, A., & Tran, N. T. (2017) ÉLÉVATION DES TESTS HÉPATIQUES.

E

- El Golli-Bennour, E., Timoumi, R., Annaibi, E., Mokni, M., Omezzine, A., Bacha, H., & Abid-Essefi, S. (2019). Protective effects of kefir against deltamethrin-induced hepatotoxicity in rats. *Environmental Science and Pollution Research*, 26, 18856-18865.
- Ensibi, C.; Pérez-López, M.; Soler Rodríguez, F.; Míguez-Santiyán, M.P.; Yahya, M.N. Daly; Hernández-Moreno, D. (2013). Effects of deltamethrin on biometric parameters and

- liverbiomarkers in common carp (*Cyprinus carpio* L.). *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 36(2), 384–391.
- Ensley, SM (2018). Pyréthrinés et pyréthroïdes. Dans *Toxicologie vétérinaire* (pp. 515- 520). Presse académique.

F

- Farag, M. R., Alagawany, M., Khalil, S. R., Abd El-Aziz, R. M., Zagloul, A. W., Moselhy, A. A., & Abou-Zeid, S. M. (2022). Effect of parsley essential oil on digestive enzymes, intestinal morphometry, blood chemistry and stress-related genes in liver of Nile tilapia fish exposed to Bifenthrin. *Aquaculture*, 546, 737322.
- Fejfar, T., Vaňásek, T., & Hůlek, P. (2020). Chronic cholestatic liver diseases-Primary biliary cholangitis and Primary sclerosing cholangitis. *Vnitřní Lekarství*, 66(5), 287- 300.
- Fiore M, Mattiuzzo M, Mancuso G, Totta P, Degrassi F (2013). The pesticide dichlorvos disrupts mitotic division by delocalizing the kinesin Kif2a from centrosomes. *Environ Mol Mutagen* 54:250–260.
- Fredeau, L., Soumoy, L., Quidville, V., Roy, S., Chehade, F., & Robert, C. (2022). Isoformes 1 et 4 du LDH plasmatique comme biomarqueurs pronostiques et de réponse au traitement dans le mélanome. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie- FMC*, 2(8), A97-A98.

G

- Gargouri, B., Boukholda, K., Kumar, A., Benazzouz, A., Fetoui, H., Fiebich, B. L., & Bouchard, M. (2020). Bifenthrin insecticide promotes oxidative stress and increases inflammatory mediators in human neuroblastoma cells through NF- κ B pathway. *Toxicology in Vitro*, 65, 104792.
- Gargouri, B., Yousif, N. M., Attaai, A., Bouchard, M., Chtourou, Y., Fiebich, B. L., & Fetoui, H. (2018). Pyrethroid bifenthrin induces oxidative stress, neuroinflammation, and neuronal damage, associated with cognitive and memory impairment in murine hippocampus. *Neurochemistry International*, 120, 121-133.
- Gómez Aldana, A. J., Tapias, M., & Lúquez Mindiola, A. (2020). Diagnostic and therapeutic approach for cholestasis in the adult. *Revista colombiana de Gastroenterología*, 35(1), 76-
- Gordillo, M., Evans, T., & Gouon-Evans, V. (2015). Orchestrating liver development.

Development, 142(12), 2094-2108.

- Guicciardi, M. E., Malhi, H., Mott, J. L., & Gores, G. J. (2013). Apoptosis and necrosis in the liver. *Comprehensive Physiology*, 3(2).

H

- Hagerman, A., & Karam, O. (2016). Molecular Adsorbent Recirculating System (MARSTM en réanimation pédiatrique. *Réanimation*, 25(2), 239-245.
- Han, B., Lv, Z., Zhang, X., Lv, Y., Li, S., Wu, P., ... & Zhang, Z. (2020). Deltamethrin induces liver fibrosis in quails via activation of the TGF- β 1/Smad signaling pathway. *Environmental Pollution*, 259, 113870.
- Chargui, I., Grissa, I., Bensassi, F., Hrira, M. Y., Haouem, S., Haouas, Z., & Bencheikh, H. (2012). Oxidative stress, biochemical and histopathological alterations in the liver and kidney of female rats exposed to low doses of deltamethrin (DM): a molecular assessment. *Biomedical and Environmental Sciences*, 25(6), 672-683.
- Hedges, L., Brown, S., MacLeod, A. K., Moreau, M., Yoon, M., Creek, M. R., ... & Lake, B. G. (2020). Metabolism of bifenthrin, β -cyfluthrin, λ -cyhalothrin, cyphenothrin and esfenvalerate by rat and human cytochrome P450 and carboxylesterase enzymes. *Xenobiotica*, 50(12), 1434-1442.
- Hénault-Ethier, L., Soumis, N., & Bouchard, M. (2016). Impacts des insecticides pyréthrinoïdes sur la santé humaine et environnementale: ce que l'on sait, ce qu'on ignore et les recommandations qui s'y rapportent. *Équiterre*.
- Hénault-Ethier, L., & Gagné, G. (2016). Document d'information: Les pyréthrinoïdes, utilisés à la maison, mais non sans dangers. *Équiterre* 13p.
- Hughes, MF, Ross, DG, Edwards, C.-B., DeVito, MJ et Starr, JM (2016). Évolution dans le temps des tissus et biodisponibilité de la bifenthrine, un insecticide pyréthrinoïde, chez le rat Long-Evans. *Xenobiotica*, 46 (5), 430-438.
- Hughes, MF, et Edwards, C.-B. (2016). Absorption cutanée in vivo de pesticides pyréthrinoïdes chez le rat. *Journal de toxicologie et de santé environnementale, partie A*, 79 (2), 83-91.

I

- Ikram, M. S., Mehmood, T., Siddique, F., Sattar, I. A., Tabassam, Q., & Jabeen, Z. (2021). 46. Alteration in the blood biochemical parameters and degenerative lesions in

Ratliver by a common pyrethroid insecticide (Bifenthrin). *Pure and Applied Biology (PAB)*, 5(4), 1051-1063

- INRS (2016) Deltamethrine. Base de données fiches toxicologiques. 07pp. [http: www.inrs.fr/fichetox](http://www.inrs.fr/fichetox)
- INRS (2016) Bifenthrine. Base de données fiches toxicologiques. 07pp. [http: www.inrs.fr/fichetox](http://www.inrs.fr/fichetox)
- Ivan Rusyn;Xabier Arzuaga;Russell C. Cattley;J. Christopher Corton;Stephen S. Ferguson;Patricio Godoy;Kathryn Z. Guyton;Neil Kaplowitz;Salman R. Khetani;Ruth A.

J

- Javed, M., Majeed, M.Z., Khaliq, A., Arshad, M. et Bakar, M.A. (2015). Bilan de l'exposition, de l'absorption et de l'élimination des pyréthrinoïdes chez l'homme. *J. EntomolZoolStud*, 3(5), 180-184.
- JiayiLi;HuijieJiang;PengfeiWu;SiyuLi;BingHan;QingyueYang;XiaoqiaoWang;BiqiHan;NingDeng;BingQu;Zhigang Zhang; (2021). Toxicological effects of deltamethrin on quailcerebrum: Weakenedantioxidantdefense and enhancedapoptosis .*Environmental Pollution*, ()
- Jin, Yuanxiang; Pan, Xiuhong; Fu, Zhengwei (2014). Exposure to bifenthrin causes immunotoxicity and oxidative stress in male mice. *EnvironmentalToxicology*,
- Jin, Yuanxiang; Wang, Jiangcong; Pan, Xiuhong; Wang, Linggang; Fu, Zhengwei (2013). cis-Bifenthrin enantioselectively induces hepatic oxidative stress in mice. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 107(1), 61–67.

K

- Kiraççakali, A. N., &Oğuz, A. R. (2020). Determination of cytotoxic, genotoxic, and oxidative damage fromdeltamethrin on primaryhepatocyte culture of Lake Van fish, *Alburnustarichi*. *Chemistry and Ecology*, 36(7), 651-662.

L

- LANTHIER, N. J. L. M. 2018. La NASH en 2018. 137, 308-313.
- Laura Hedges, Susan Brown, A. Kenneth MacLeod, Marjory Moreau, Miyoung Yoon, Moire R. Creek, Thomas G. Osimitz et Brian G. Lake (2020) Métabolisme de la bifenthrine , de la β -cyfluthrine, de la λ -cyhalothrine, de la cyphénothrine et de

l'esfenvalérate par cytochrome P450 de rat et humain et enzymes carboxylestérases, *Xenobiotica*, 50:12, 1434-1442.

• Le Bars, M., Sissako, A., De Montgolfier, A., Sidibe, Y., Diarra, A., Sagara, A., & Koita, O. (2022). Usage des pesticides et impacts sur la santé des applicateurs en zone cotonnière du Mali. *Cahiers Agricultures*, 31, 24.

• Leclercq, I., & Sempoux, C. (2018). Histophysiologie du foie.

• Le Daré, B., Ferron, P. J., & Gicquel, T. (2021). Il était une fois l'hépatotoxicité... *médecine/sciences*, 37(3), 235-241.

• Li, J., Hu, H., Chen, Y., Xie, J., Li, J., Zeng, T., ... & Wang, C. (2021). Tissue specificity of (E)- β -farnesene and germacrene D accumulation in pyrethrum flowers. *Phytochemistry*, 187, 112768.

• Li, J., Jiang, H., Wu, P., Li, S., Han, B., Yang, Q., ... & Zhang, Z. (2021).

Toxicological effects of deltamethrin on quail cerebrum weakened antioxidant defense and enhanced apoptosis. *Environmental Pollution*, 286, 11731

• Li, S., Zheng, X., Zhang, X., Yu, H., Han, B., Lv, Y., ... & Zhang, Z. (2021). Exploring the liver fibrosis induced by deltamethrin exposure in quails and elucidating the protective mechanism of resveratrol. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 207, 111501.

• Luangmonkong, T., Suriguga, S., Mutsaers, H. A., Groothuis, G. M., Olinga, P., & Boersema, M. (2018). Targeting oxidative stress for the treatment of liver fibrosis. *Reviews of Physiology, Biochemistry and Pharmacology*, Vol. 175, 71- 102.

• Lu, Qirong; Sun, Yaqi; Ares, Irma; Anadón, Arturo; Martínez, Marta; Martínez- Larrañaga, María-Rosa; Yuan, Zonghui; Wang, Xu; Martínez, María-Aránzazu (2018). Deltamethrin toxicity: a review of oxidative stress and metabolism. *Environmental Research*, (), S0013935118306819-.

• Lu, Q., Sun, Y., Ares, I., Anadón, A., Martínez, M., Martínez-Larrañaga, MR, ... & Martínez, MA (2019). Toxicité de la deltaméthrine : un examen du stress oxydatif et du métabolisme. *Recherche environnementale*, 170, 260-281.

• Lybrand, D. B., Xu, H., Last, R. L., & Pichersky, E. (2020). How plants synthesize pyrethrins: Safe and biodegradable insecticides. *Trends in plant science*, 25(12), 1240-1251.

M

- Maalej, A., Mahmoudi, A., Bouallagui, Z., Fki, I., Marrekchi, R., & Sayadi, S. (2017). Olive phenolic compounds attenuate deltamethrin-induced liver and kidney toxicity through regulating oxidative stress, inflammation and apoptosis. *Food and Chemical Toxicology*, 106, 455-465
- Magnuson, J. T., Giroux, M., Cryder, Z., Gan, J., & Schlenk, D. (2020). The use of non-targeted metabolomics to assess the toxicity of bifenthrin to juvenile Chinook salmon (*Oncorhynchus tshawytscha*). *Aquatic Toxicology*, 224, 105518.
- Magusto, J., Majdi, A., & Gautheron, J. (2020). Les mécanismes de mort cellulaire dans la stéatohépatite non alcoolique. *Biologie Aujourd'hui*, 214(1-2), 1-13.
- Memon, S. A., Memon, N., Shaikh, S. A., Butt, Z., & Mal, B. (2021). 18. Patho-biochemical biomarkers of hepatotoxicity on exposure to bifenthrin insecticide in birds (*Columba livia*). *Pure and Applied Biology (PAB)*, 4(4), 597-604.
- Mortuza, T., Chen, C., White, C.A., Cummings, B.S., Muralidhara, S., Gullick, D. et Bruckner, J.V. (2018). Toxicocinétique de la deltaméthrine : dépendance à la dose, effets du véhicule et dosimétrie équivalente à l'âge à faible dose chez le rat. *Sciences toxicologiques*, 162(1), 327-336.

N

- Nallani, GC, Chandrasekaran, A., Kassahun, K., Shen, L., ElNaggar, SF et Liu, Z. (2018). Métabolisme in vitro de la bifenthrine en fonction de l'âge dans les microsomes hépatiques du rat et de l'homme. *Toxicologie et pharmacologie appliquée*, 338, 65-72.
- Ndrepepa, G. (2021). Aspartate aminotransferase and cardiovascular disease—a narrative review. *J. Lab. Precis. Med*, 6(6).
- Ndrepepa, G., & Kastrati, A. (2016). Gamma-glutamyl transférase et maladies cardiovasculaires. *Annales de médecine translationnelle*, 4 (24).
- Nieradko-Iwanicka, B., & Borzecki, A. (2016). Comment la deltaméthrine produit un stress oxydatif dans le foie et les reins. *Journal polonais d'études environnementales*, 25 (3), 1367-1371.
- Novo, E., Cannito, S., Paternostro, C., Bocca, C., Miglietta, A., & Parola, M. (2014). Cellular and molecular mechanisms in liver fibrogenesis. *Archives of biochemistry and biophysics*, 548, 20-37.
- Nusrat S, Khan MS, Fazili J, Madhoun MF. Cirrhosis and its complications: evidence based treatment. *World J Gastroenterol*. 2014 May 14;20(18):5442-60.

O

- Overbeck-Rezaeian, K., & Helbling, B. (2014, May). Transaminases: quand les doser—comment les interpréter?. In *Forum Méd Suisse—Swiss Med Forum [Internet]* (Vol. 20.)

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.
- Park, S., Lee, J. Y., Park, H., Song, G., & Lim, W. (2020). Bifenthrin induces developmental immunotoxicity and vascular malformation during zebrafish embryogenesis. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology*, 228, 108671.
- Ping M, Yang W, Qiang, Yaping, Jiaoe, Xin, Xu Y (2013). Oxidative damage induced by chlorpyrifos in the hepatic and renal tissue of Kunming mice and the antioxidant role of vitamin E. *Food and Chemical Toxicology* 58 177–183.
- Pitti Caballero, Javier; Murillo, Laurence; List, Olivier; Bastiat, Guillaume; Flochlay-Sigognault, Annie; Guerino, Frank; Lefrançois, Corinne; Lautram, Nolwenn; Lapied, Bruno; Apaire-Marchais, Véronique (2019). Nanoencapsulated deltamethrin as synergistic agent potentiates insecticide effect of indoxacarb through an unusual neuronal calcium-dependent mechanism. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, (),
- Pitzer, E. M., Williams, M. T., & Vorhees, C. V. (2021). Effects of pyrethroids on brain development and behavior: Deltamethrin. *Neurotoxicology and Teratology*, 87, 106983.
- Pollock, G., & Minuk, G. Y. (2017). Diagnostic considerations for cholestatic liver disease. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 32(7), 1303-1309.

R

- Rani, V., Deep, G., Singh, RK, Palle, K. et Yadav, UC (2016). Stress oxydatif et troubles métaboliques : pathogenèse et stratégies thérapeutiques. *Sciences de la vie*, 148, 183-193.
- Rouchon, Adelin, and Eve-Isabelle Pécheur. "Fibromoduline, stress oxydant, et régulation de la fibrose hépatique." *médecine/sciences* 33.10 (2017): 856-859.

- Ravula, AR, &Yenugu, S. (2021). Pesticides à base de pyréthroides – aspects chimiques et biologiques. Examens critiques en toxicologie , 51 (2), 117-140.
- Raynor, A., Soavelomandroso, A., Robert-Mercier, T., Valla, D., Peoc'h, K., &Raulet-Bussian, C. (2022, June). Valeurs usuelles des transaminases: faut-il les réexaminer et les adapter?. In Annales de Biologie Clinique (Vol. 80, No. 3, pp. 213-222).
- Rusyn I, Arzuaga X, Cattley RC, Corton JC, Ferguson SS, Godoy P, Guyton KZ, Kaplowitz N, Khetani SR, Roberts RA, Roth RA, Smith MT. Key Characteristics of Human Hepatotoxicants as a Basis for Identification and Characterization of the Causes of Liver Toxicity. Hepatology. 2021 Dec;74(6):3486-3496.

S

- Saillenfait, Anne-Marie; Ndiaye, Dieynaba; Sabaté, Jean-Philippe (2015). Pyrethroids: Exposure and health effects – An update. International Journal of Hygiene and Environmental Health, 218(3), 281–292
- Sharma, P., Singh, R. et Jan, M. (2014). Effet dose-dépendant de la deltaméthrine dans les testicules, le foie et les reins de rats Wistar. Toxicologie internationale , 21 (2), 131.
- Shi, W.B., Zhang, D.S., Wang, L., Sreeharsha, N., Ning, Y.S., 2019. Curcuminsynergistically potentiates the protective effect of sitagliptin against chronic deltamethrin nephrotoxicity in rats: impact on pro-inflammatory cytokines and Nrf2/HO-1 pathway. J. Biochem. Mol. Toxicol. 33, e22386.
- Sinegre, T., & Lebreton, A. (2017). Cirrhose et hémostasie. Revue Francophone des Laboratoires, 2017(490), 56-63.
- Stanger, B. Z. (2015). Cellular homeostasis and repair in the mammalian liver. Annual review of physiology, 77, 179-200.
- Sun, W., Shahrajabian, M. H., & Cheng, Q. (2020). Pyrethrum an organic and natural pesticide.
- Syed, F., Awasthi, KK, Chandravanshi, LP, Verma, R., Rajawat, NK, Khanna, VK, ... &Soni, I. (2018). Neurotoxicité induite par la bifenthrine chez le rat : implication du stress oxydatif. Recherche en toxicologie , 7 (1), 48-58.

T

- Tewari, Anita; Banga, RS ; Gill, JPS (2018). Effets chroniques sublétaux de l'exposition alimentaire orale à la deltaméthrine chez des souris albinos suisses. Toxicologie et santé industrielle, (), 074823371875891

- Trefts, E., Gannon, M. et Wasserman, DH (2017). Le foie. *Biologie actuelle*, 27(21), R1147–R1151
- Tudi, M., Daniel Ruan, H., Wang, L., Lyu, J., Sadler, R., Connell, D., ... & Phung, D. T. (2021). Agriculture development, pesticide application and its impact on the environment. *International journal of environmental research and public health*, 18(3), 1112.

V

- Vilar-Gomez, E., Calzadilla-Bertot, L., Wong, V. W. S., Castellanos, M., Aller-de la Fuente, R., Metwally, M., ... & Romero-Gomez, M. (2018). Fibrosis severity as a determinant of cause-specific mortality in patients with advanced nonalcoholic fatty liver disease: a multinational cohort study. *Gastroenterology*, 155(2), 443-457.

W

- Wang, K., & Lin, B. (2013). Pathophysiological significance of hepatic apoptosis. *International*
- Wang, Y., Wen, J., Liu, L., Chen, J., Wang, C., Li, Z., ... & Xu, H. (2022). Ingénierie des trichomes glandulaires de type VI de la tomate pour la biosynthèse de l'acide trans-chrysanthémique, la fraction acide des insecticides naturels à base de pyréthrine. *Ingénierie métabolique*, 72, 188-199.
- Wolansky MJ ; KL McDaniel; VC Moser; KM Crofton (2007). Influence du volume de dosage sur la neurotoxicité de la bifenthrine. , 29(3), 377–384.

X

- Xia, F., Zeng, L., Yao, X. R., & Zhou, B. J. (2017). Hepatic Apoptosis and Necrosis: Mechanisms and Clinical Relevance. In *Liver pathophysiology* (pp. 47-60). Academic Press.
- Xu, H., Li, W., Schillmiller, A. L., van Eekelen, H., de Vos, R. C., Jongsma, M. A., & Pichersky, E. (2019). Pyrethric acid of natural pyrethrin insecticide: complete pathway elucidation and reconstitution in *Nicotiana benthamiana*. *New Phytologist*, 223(2), 751-765.

Y

- Yadav, I. C., & Devi, N. L. (2017). Pesticides classification and its impact on human and environment. *Environmental science and engineering*, 6, 140-158.
- Yang, Y., Wu, N. et Wang, C. (2018). Toxicité de l'insecticide pyréthroïde bifenthrine. *Lettres de chimie environnementale*, 16, 1377-1391.

- Yousfi, A., Djabri, B., Gasmi, S., & Lemita, L. (2022). Bifenthrine & Hymexazol Toxic Effects on *Helix aspersa* and the Evaluation of the Protective Effect of Orange Essential Oils. *Annals of the Romanian Society for Cell Biology*, 26(01), 3270-3284.

Z

- Zhang, J., Song, W., Sun, Y., & Shan, A. (2017). Effects of phoxim-induced hepatotoxicity on SD rats and the protection of vitamin E. *Environmental Science and Pollution Research*, 24(32), 24916-24927
- Zhang, Y., Lu, M., Zhou, P., Wang, C., Zhang, Q. et Zhao, M. (2015). Évaluations à plusieurs niveaux des lésions hépatiques potentielles de la bifenthrine. *Biochimie et physiologie des pesticides*, 122, 29-37.
- Zheng, X., Li, S., Li, J., Lv, Y., Wang, X., Wu, P., ... & Zhang, Z. (2020). Hexavalent chromium induces renal apoptosis and autophagy via disordering the balance of mitochondrial dynamics in rats. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 204, 111061.
- Zhou, Z., Xu, M. J., & Gao, B. (2016). Hepatocytes: a key cell type for innate immunity. *Cellular & molecular immunology*, 13(3), 301-315.
- Zhu, Q., Yang, Y., Zhong, Y., Lao, Z., O'Neill, P., Hong, D., ... & Zhao, S. (2020). Synthesis, insecticidal activity, resistance, photodegradation and toxicity of pyrethroids (A review). *Chemosphere*, 254, 1

Résumé

Les pyrétrénoïdes font partie des insecticides largement utilisés aujourd'hui dans de nombreux domaines, dont l'agriculture, la médecine, etc. L'utilisation amplifiée de ces produits chimiques affecte négativement les espèces non ciblées, comme les humains, le bétail et les animaux constamment exposés à ces PYRs et altère leurs fonctions organiques. A travers cette recherche, nous visons à identifier le côté toxique de la BF et de la DLM d'un point de vue biochimique, histologique et génétique au niveau du foie. Nos résultats dans cette recherche, suggère que la toxicité génétique induit par altération de l'ADN mt hépatique, BF réduisait le niveau d'ARNm du Mt-COI et entravait l'activité du complexe IV, la capacité du DLM à provoquer la fragmentation de l'ADN peut être due à son potentiel à déclencher une série de processus de signalisation de la mort cellulaire, qui conduisent finalement à l'apoptose et augmentait la génération de ROS entraînant des dommages oxydatifs. L'étude histologique illustre des atteintes tissulaires dans le foie, qui se manifestent par une perturbation des cellules hépatique et des voies biliaires par la nécrose et l'hyperplasie, hypertrophie, dilatations sinusoidales, vacuolisation du cytoplasme et une fibrose hépatique. L'altération biochimique de foie est un indicateur de dysfonctionnement et de lésions hépatiques (cholestase, cytolysse). Les variables biochimiques du sang ont été considérées comme des indicateurs de stress pertinents de dommages cellulaires. L'ensemble des résultats obtenus indiquent que la deltaméthrine et la bifenthrine provoquent plusieurs effets néfastes sur le foie dont les plus importants sont la génotoxicité, le stress oxydatif conduisant aux altérations biochimiques et aux destructions tissulaires se traduit par plusieurs maladies hépatiques.

Abstract

Pyrethroids are among the widely used insecticides today in many fields including agriculture, medicine, etc. The amplified use of these chemicals negatively affects non-target species, such as humans, liver stock and animals constantly exposed to these PYRs and impairs their organic functions. Through this research, we aim to identify the toxic side of BF and DLM from a biochemical, histological and genetic point of view in the liver. Our results in this research suggest that genetic toxicity induced by alteration of hepatic mtDNA, BF reduced the level of Mt-COI mRNA and impaired the activity of complex IV, the ability of DLM to cause the fragmentation of the DNA may be due to its potential to trigger a series of cell death signaling processes, which ultimately lead to apoptosis and increased generation of ROS leading to oxidative damage, Histological study illustrates tissue damage in the liver manifested by disruption of hepatic cells and bile ducts by necrosis and hyperplasia, hypertrophy, sinusoidal dilatations, vacuolation of the cytoplasm and hepatic fibrosis. Liver biochemical alteration (increase or decrease in biochemical markers) is an indicator of liver dysfunction and damage (cholestase, cytolysis) Blood biochemical variables have been considered relevant stress indicators of cell damage. All the results obtained indicate that deltamethrin and bifenthrin cause several adverse effects on the liver, the most important of which are genotoxicity, oxidative stress leading to biochemical alterations and tissue destruction resulting in several liver diseases.

ملخص

تعتبر البيريثرينويدات من بين المبيدات الحشرية المستخدمة على نطاق واسع اليوم في العديد من المجالات بما في ذلك الزراعة والطب. ويؤثر الاستخدام المكثف لهذه المواد الكيميائية سلبيًا على الأنواع غير المستهدفة، مثل البشر والحيوانات ووظائفها العضوية. من خلال هذا البحث، نهدف إلى تحديد الجانب السام للبيريثرينويدات من وجهة نظر الكيمياء الحيوية والنسجية والوراثية في الكبد. تشير نتائجنا في هذا البحث إلى أن السمية الوراثية ناتجة عن تغيير في الحمض النووي الميثوكوندري للكبد، البيفانثرين اضعف نشاط رسول الحمض النووي الريبي للمركب Mt-COI، وعرقلة نشاط المركب IV كما تعمل الثالاميثرين على تفتيت الحمض النووي بسبب إمكاناته لإطلاق سلسلة من عمليات إشارات موت الخلايا، والتي تؤدي إلى موت الخلايا المبرمج وزيادة توليد أنواع الاكسجين التفاعلية مما يؤدي إلى تلف مؤكسد، توضح الدراسة النسجية تلف الأنسجة في الكبد الذي يتجلى من خلال اختلال الخلايا الكبدية والقنوات الصفراوية عن طريق النخر والتضخم، اضطراب لقناة الصفراوية، توسع فجوة في السيتوبلازم والتليف الكبدي.

يعتبر التغيير الكيميائي الحيوي مؤشراً على خلل وظيفي في الكبد وتلفه (إنزيم الكوليستاز، انحلال الخلايا) وقد اعتبرت المتغيرات البيوكيميائية في الدم مؤشرات الإجهاد ذات الصلة لتلف الخلايا. تشير جميع النتائج التي تم الحصول عليها إلى أن مادة الدلتامثرين والبيفانثرين تتسبب في العديد من الآثار الضارة على الكبد، من أهمها السمية الجينية والإجهاد التأكسدي الذي يؤدي إلى تغيرات كيميائية حيوية وتدمير الأنسجة مما يؤدي إلى العديد من أمراض الكبد.