

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
Ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche Scientifique
Université Mouloud Mammeri de Tizi- Ouzou

Facultés des sciences biologiques et des sciences Agronomiques
Département De Biologie



Mémoire de fin d'études

En vue de l'obtention du diplôme de Master en Sciences
Biologiques

Option : **Biologie et physiologie de la reproduction**

Thème

**Etude des effets d'un pesticide sur les aspects
qualitatifs du lait chez la lapine.**

Réalisé par :

M^{elle} DENGAR Fadhila

Membres de jury :

M^r MOULOUA A.K.	MCA (UMMTO)	Président
M^{me} DAOUDI ZERROUKI N.	Professeur (UMMTO)	Promotrice
M^{elle} AROUN R.	Enseignante vacataire Doctorante (UMMTO)	Co-promotrice
M^r KALEM A.	MCA (ISV-U.Blida)	Examineur
M^{me} TLILI T.	Enseignante vacataire Doctorante (UMMTO)	Examinatrice

Promotion 2021/2022

Remerciements

Je remercie Dieu, le tout puissant, pour m'avoir donné la force et la volonté de mener ce travail à terme.

*Je tiens à exprimer mes vifs remerciements à ma promotrice **Mme ZERROUKI DAOUDI N.** professeur à l'UMMTO de Tizi –Ouzou, pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de m'encadrer, pour son aide, sa disponibilité et sa patience, mais aussi pour ses conseils et ses remarques successives qui m'ont permis d'améliorer mon travail.*

*Je tiens aussi à exprimer ma reconnaissance envers ma co – promotrice **M^{elle} AROUN R.** doctorante enseignante vacataire à l'UMMTO de Tizi –Ouzou pour l'aide qu'elle m'a apporté.*

*Je remercie également les membres de jury ; le président **M^r MOULOUA A.K.** maitre de conférence de classe A à l'UMMTO de Tizi –Ouzou, l'examineur **M^r KALEM A.** maitre de conférence de classe A à l'Institut des sciences vétérinaire de l'Université de Blida 1, ainsi que l'examinatrice **M^{me} TLILI T.** doctorante enseignante vacataire à L'UMMTO de Tizi –Ouzou d'avoir accepté d'examiner mon mémoire, salutation distinguées.*

DEDICACES

Je dédie ce modeste travail

*A ma mère qui a toujours su être à mes côtés pour me soutenir,
m'encourager et surtout m'écouter. Je t'aime très fort.*

*A mon père qui a toujours su me remonter le moral avec ses précieux
conseils.*

A mon adorable tante.

A mes chères sœurs.

A mes nièces et neveux.

*A mes meilleures amies Louiza et Chabha qui ont toujours cru en moi
et qui m'ont toujours épaulées, je vous souhaite beaucoup de succès
dans votre vie.*

A mes enseignants.

*A toutes les personnes qui m'ont soutenue de près ou de loin pour la
réalisation de ce travail.*

Fadhila

Liste des figures

Figure 1 : Structure des mamelles composée (1) et simple (2).....	06
Figure 2 : Glandes cutanées et mamelles de lapine.....	07
Figure 3 : Schéma général du développement mammaire.....	08
Figure 4 : Régulation neuro-endocrinienne de la mammogénèse.....	10
Figure 5 : Contrôle hormonal de la lactogénèse.....	12
Figure 6 : Réflexe neuroendocrinien d'entretien de la lactation.....	15
Figure 7 : Réflexe neuroendocrinien de l'éjection de lait.....	16
Figure 8 : Schéma d'un acinus mammaire.....	16
Figure 9 : Schéma d'une cellule épithéliale mammaire en lactation.....	17
Figure 10 : Principales adipokines sécrétées par les adipocytes.....	18
Figure 11 : Evolution de la teneur en lactose totale au cours d'une lactation.....	22
Figure 12 : Evolution de la teneur en matières grasses au cours d'une lactation.....	23
Figure 13 : Structure des micelles de caséines.....	24
Figure 14 : Evolution de la teneur en matières azotées au cours d'une lactation.....	25
Figure 15 : Evolution de la production laitière de lapines simplement allaitantes ou simultanément gestantes et allaitantes.....	28
Figure 16 : Système endocrinien.....	30
Figure 17 : Structure chimique de l'abamectine.....	36
Figure 18 : Incision de la peau pour prélèvement et détachement de la glande mammaire.....	44
Figure 19 : Tissu mammaire prélevé.....	44
Figure 20 : Microscope optique VIOLA.....	46
Figure 21 : Poids moyens avant traitement des lapines des deux lots témoin (Tm) et traité (Tr), exprimés en gramme (g).....	49
Figure 22 : Poids moyens au sacrifice des lapines des deux lots témoin (Tm) et traité (Tr), exprimés en gramme (g).....	49
Figure 23 : Poids totale moyens de la glande mammaire pour les deux lots témoins (Tm) et traité (Tr), exprimé en gramme (g).....	49
Figure 24 : Poids relatif moyen de la glande mammaire pour les deux lots témoins (Tm) et traité (Tr), exprimé en gramme (g).....	49
Figure 25 : Coupes histologique du tissu mammaire d'une lapine allaitante de souche synthétique témoin (A) et traité (B) colorées à l'HE et observées au grossissement 10.....	53
Figure 26 : Coupes histologique du tissu mammaire d'une lapine allaitante de souche synthétique témoin (A) et traité (B) colorées à l'HE et observées au grossissement 40.....	53

Figure 27 : Coupes histomorphométriques du tissu mammaire d'une lapine allaitante de souche synthétique témoin (A) et traité (B) colorées à l'HE et observées au grossissement 10.....	54
Figure 28 : Diamètres moyens des acini mammaires dans les deux lots.....	55
Figure 29 : Surfaces moyennes des acini mammaires dans les deux lots.....	55
Figure 30 : Surfaces moyennes de la lumière des acini et mammaires dans les deux lots.....	56
Figure 31 : Surfaces moyennes de l'épithélium des acini mammaires dans les deux lots.....	56

Liste des tableaux

Tableau I : Nombre et situation des mamelles chez les mammifères.....	06
Tableau II : Principales hormones impliquées dans la lactation.....	14
Tableau III : Composition comparée du lait de vache, de chèvre, de brebis et de lapine.....	19
Tableau IV : Composition en acides gras du lait de lapine.....	22
Tableau V : Composition minérale du lait de lapine comparée aux laits bovin, caprin et ovin.....	25
Tableau VI : Concentration des vitamines dans le lait de lapine.....	26
Tableau VII : Quelques familles chimiques de pesticides et leur classement selon leur cible.....	33
Tableau VIII : Poids vifs moyens des lapines appartenant aux deux lots (témoin et traité).....	48
Tableau IX : Résultats des taux moyen des teneurs des paramètres biochimiques du lait des lapines des deux lots (Tm : témoin, Tr : traité) durant les trois premières semaines de lactation.....	50
Tableau X : Résultats moyens du pH et de la densité des laits de lapines des deux lots (Tm: témoin, Tr: traité) durant les trois premières semaines de lactation	51
Tableau XI : Résultats morphométriques des différents paramètres de la glande mammaire chez les lapines les deux lots (témoin et traité).....	54

LISTE DES ABREVIATIONS

- ABM** : Abamectine.
- ABC** : ATP Binding Cassette.
- Acc** : Accouplement.
- Ach** : Acétylcholine.
- AG** : Acide gras.
- APFO** : Acide perfluorooctanoïque.
- BPS** : Bisphénol S.
- C** : Carbone.
- CAP** : Chlorantraniliprole.
- CE** : Commune européenne.
- CEM** : Cellules épithéliales mammaires.
- CHU** : Centre hospitalo-universitaire.
- CL50** : Concentration létale 50.
- °D** : Degrés Dornic.
- DDT** : Dichlorodiphényltrichloroéthane.
- DJA** : Dose journalière admissible.
- DL50** : Dose létale 50.
- ED** : Echappement de diesel.
- EGF** : EpidermalGrowth Factor.
- ESD** : Extrait sec dégraissé.
- ESM** : Erreur standard à la moyenne.
- EST** : Extrait sec total.
- FSH** : FollicleStimulating Hormone.
- G** : Grossissements.
- g** : gramme.
- GABA** : Acide Gamma-Aminobutyrique.
- GH** : Growth hormone.
- GnRH** : Gonadotrophin Releasing Hormone.
- g/kg** : gramme par kilogramme.
- g/jour** : gramme par jour.
- HPL** : Hormone placentaire lactogène.
- IA** : Insémination artificielle.

-Ig : Immunoglobulines.
-IGF1 : Insulin Growth Factor-1.
-IL-1 β : Interleukine 1 β .
-IL-6 : Interleukine 6.
-IL-8 : Interleukine 8.
-INRA : Institut National de Recherche Agronomique.
-ITELV : Institut Technique des Elevages.
-LD : Jour de lactation.
-LH : Luteinizing Hormone.
-MA : Matière active.
-MB : Mise bas.
-MG : Matière grasse.
-mg/kg : milligramme par kilogramme
-ml : millilitre.
-NA : Noradrenaline.
-ng/ml : nanogrammes par millilitre.
-NS : Différence non significative.
-NSO : Noyau supra optique.
-NPV : Noyau parvo ventriculaire.
-OMS : Organisation Mondiale de la Santé.
-PB : Population blanche.
-PC : Poids corporel.
-PE : Perturbateurs endocriniens.
-PP : Post partum.
-PPP : Produits phytopharmaceutiques.
-PRL : Prolactine.
-RyR : Récepteurs de la ryanodine.
-S : Semaine.
-SE : Système endocrinien.
-SNC : Système nerveux centrale.
-SS : Souche synthétique.
-TGF α : Transforming Growth Factor.
-TGF- β : Transforming Growth Factor.
-Tm : Témoin.
-TNF- α : Tumor Necrosis Factor- α .

-Tr : Traité.

-µg : microgrammes.

-µm : micromètre.

-µm² : micromètre carré.

-WAP : Whey Acidic Protein.

TABLE DES MATIERES

Liste des figures.

Liste des tableaux.

Abréviations.

Introduction.....01

ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

Chapitre I : RAPPELS PHYSIOLOGIQUES DE LA LACTATION.

1-Rappels sur la physiologie de la reproduction de la lapine.....	03
1-1-Particularités de la physiologie de la reproduction chez la lapine.....	03
1-2-Différenciation sexuelle et ovogenèse.....	03
1-3-Puberté.....	03
1-4-Ovulation.....	03
1-5-Pseudo-gestation.....	04
1-6-Fécondation.....	04
1-7-Gestation.....	04
1-8-Mise bas (parturition).....	04
1-9-Lactation et l'allaitement.....	05
2-Glande mammaires.....	05
2-1-Développement de la glande mammaire.....	08
2-1-1-Mammogenèse.....	09
2-1-2-Regulation hormonale de la mammogenèse.....	10
2-1-3-Lactogenèse.....	11
2-1-4-Regulation hormonale de la lactogenèse.....	11
2-1-5-Galactopoïèse.....	12
2-1-6-Phase d'involution.....	12
2-2-Régulation neuroendocrinienne de la lactation.....	12
2-2-1-Regulation hormonale.....	13
2-2-2-Regulation autocrine.....	14

2-3-Mécanisme de lactation.....	14
2-3-1-Mecanisme d'entretien de lactation.....	14
2-3-2-Mecanisme de secretion du lait.....	15
2-4-Structure de la glande mammaire en lactation.....	16
2-4-1-Cellules épithéliales mammaires.....	17
2-4-2- Cellules myoépithéliales.....	18
2-4-3-Cellules progénitrices.....	18
2-4-4-Adipocytes.....	18

Chapitre II: LE LAIT.

1-Lait de la lapine.....	19
1-1-Comparaison du lait de lapine aux autres laits mammifères.....	19
2-Aspect qualitatif du lait de la lapine.....	19
2-1-Caractéristiques organoleptiques.....	19
2-2-Caractéristiques physiques.....	20
2-2-1-PH.....	20
2-2-2-Densité.....	20
2-2-3-Point de congélation.....	20
2-2-4-Point d'ébullition.....	20
2-2-5-Masse volumique.....	20
2-2-6-Acidité de titration.....	20
2-3-Caractéristiques biochimiques.....	21
2-3-1-Eau.....	21
2-3-2-Colostrum.....	21
2-3-3-Lactose.....	21
2-3-4-Matière grasse.....	22
2-3-5-Matière azotée.....	23
2-3-6-Sels minéraux.....	25
2-3-7-Vitamines.....	25
3-Facteurs déterminants la composition biochimique du lait de lapine.....	26
3-1-Stade de lactation.....	26
3-1-1-Stade colostrum.....	26
3-1-2-Stade lait mature.....	26

3-2-Alimentation.....	27
3-3-Rythme de reproduction et état physiologique.....	27
3-4-Effet de la race.....	27
3-5-Effet de la saison.....	28
4-Aspect quantitatif du lait de la lapine.....	28
4-1-Méthodes de mesure de la production laitière.....	29
4-1-1-Mesure par pesées de la mère ou de la portée.....	29
4-1-2-Mesure par échographie.....	29
4-1-3-Mesure par traite de la lapine.....	29

CHAPITRE III : Généralités sur les perturbateurs endocriniens et les pesticides

1-Perturbateurs endocriniens.....	30
1-1-Système endocrinien.....	30
1-2-Définition des perturbateurs endocriniens.....	31
1-3- Cible et mécanismes de perturbation.....	31
2-Pesticides.....	31
2-1-Définition.....	31
2-2-Classification des pesticides.....	32
2-3-Voies d'exposition aux pesticides.....	33
2-3-1-Voie oculaire.....	33
2-3-2-Voie digestive.....	33
2-3-3-Voie respiratoire.....	34
2-3-4-Voie cutanée.....	34
2-4-Toxicité aux pesticides.....	34
2-4-1-Toxicité aigüe.....	34
2-4-2-Toxicité chronique.....	35
2-5-Effet sur la reproduction et le développement.....	35
3-Abamectine.....	36
3-1-Définition.....	36
3-2-Mode d'action.....	36
3-3-Toxicité.....	37

ETUDE EXPERIMENTALE

CHAPITRE I : Matériel et méthodes

1-Site du déroulement de l'expérimentation.....	38
2-Animaux.....	38
3-Pesticide utilisé.....	39
4-Mise en lot des lapines.....	39
5-Méthodologie.....	39
5-1-Prélèvement des échantillons du lait.....	39
5-2-Evaluation des paramètres physico-chimiques du lait des lapines.....	39
5-2-1-Analyse des caractéristiques physiques du lait.....	40
5-2-2-Analyse des caractéristiques biochimiques du lait.....	41
5-3-Sacrifice des lapines et récolte du tissu mammaire.....	43
5-4-Etude histologique.....	45
5.4.1. Fixation.....	45
5.4.2. Déshydratation.....	45
5.4.3. Imprégnation.....	45
5.4.4. Inclusion.....	45
5.4.5. Mise en bloc.....	45
5.4.6. Confection des coupes.....	45
5.4.7. Coloration hématoxyline –éosine.....	46
5.4.8. Montage et observation microscopique.....	46
5-5-Etude morphométrique.....	47
6-Analyse statistique.....	47

CHAPITRE II : Résultats et discussion

7-Résultats.....	48
7-1-Données pondérales.....	48
7-1-1-Poids des lapines au début et à la fin de l'expérimentation.....	48
7-1-2-Poids de la glande mammaire.....	49
7-2-Paramètres physicochimique du lait.....	50
7-2-1-Paramètres physiques.....	50
7-2-2-Paramètres biochimiques.....	51

7-3-Etude histo-morphométrique de la glande mammaire.....	52
7-3-1-Etude histologique.....	52
7-3-2-Etude morphométrique.....	53
8-Discussion.....	57
8-1-Données pondérales.....	57
8-2-Paramètres physicochimique du lait.....	58
8.2.1. Paramètres physiques.....	58
8.2.2. Paramètres biochimiques.....	59
8-3-Etude histo-morphométrique de la glande mammaire.....	60
Conclusion et perspectives	61
Références bibliographiques.	
Résumé.	

Introduction

Notre travail entre dans le cadre des travaux de thèse de doctorat de l'équipe de recherches « **Ressources Génétiques et Physiologie Animale** » dirigée par **Pr DAOUDI ZERROUKI Nacira** au sein du laboratoire « **Ressources Naturelles** » de l'université Mouloud Mammeri de Tizi Ouzou et du projet de recherche **PRFU** inscrit sous le code **D01N01UN150120200002**, agréé à partir du 01/01/2020 et ce dans le cadre de l'évaluation de l'effet d'une formulation pesticide à base d'abamectine sur la qualité du lait (les aspects qualitatifs) chez des lapines de souche synthétique suivies durant la lactation.

Ce pesticide est une formulation à base d'abamectine ; un biopesticide utilisé comme insecticide et acaricide dans de nombreuses régions du monde et dont la matière active appartenant à la famille chimique des avermectines (**Bokreta et al., 2021**).

Etant un organe en développement, la glande mammaire est connue pour être sensible aux perturbateurs endocriniens qui peuvent avoir des impacts sur sa fonction qui est la lactation (**Gore et al., 2015**).

Le lait maternel est l'aliment qui répond le mieux aux besoins du jeune. Sa composition est primordiale et affecte l'état de santé du lapereau. L'ingestion d'un lait qui ne présenterait pas toutes les caractéristiques nutritionnelles ou sanitaires appropriées entraînerait un retard de croissance et/ou augmenterait le risque de développer une affection (**Boucher et al., 2007 ; Lebas, 2007**).

C'est dans ce contexte que s'insère cette étude qui fait partie de l'expérimentation réalisée par les doctorantes et qui consiste en la recherche d'un effet de ce pesticide administré quotidiennement par voie orale aux lapines de souche synthétiques âgées de 4 mois sur l'aspect qualitatif du lait produit. L'expérimentation est basée sur l'étude des variations physicochimiques du lait en fonction des différentes semaines de lactation ainsi que les modifications histomorphométriques du tissu mammaire durant la lactation.

Ce travail est scindé en deux parties :

- La première partie est consacrée aux rappels bibliographiques sur la physiologie de lactation ; le lait de lapine et les perturbateurs endocriniens.
- La deuxième partie consiste en un aperçu sur le travail expérimental proprement dit et comprend trois parties : matériel et méthodes où sont détaillés le protocole de l'étude et les différentes méthodes d'analyses physico-chimiques du lait, résultats et discussion

dédiée à l'interprétation et l'illustration des différents résultats obtenus et enfin la conclusion et perceptives.

Première partie

Synthèse bibliographique

Chapitre I

Rappels physiologiques de la lactation

1. Rappels sur la physiologie de la reproduction de la lapine

La lactation est considérée comme la suite naturelle de la gestation dans la mesure où il existe un fond commun d'hormones qui président la gestation et qui régulent la lactation (**Martinet et Houdebine, 2006**). C'est dans cette optique, qu'un rappel de quelques caractéristiques de la reproduction chez la lapine s'impose avant d'aborder la fonction de lactation.

1.1. Particularités de la physiologie de la reproduction chez la lapine

La lapine est une femelle polytoque ayant une durée de gestation de 31 jours et dont l'ovulation est induite par l'accouplement et contrairement à de nombreux mammifères elle ne présente pas d'anoestrus post-partum, elle est, à l'inverse, très réceptive dans les heures qui suivent la parturition (**Fortun-Lamothe et Gidenne, 2008**).

Selon **Fortun-Lamothe et Bolet (1995)**, la réceptivité de la lapine décroît pour atteindre son minimum à 3-4 jours de lactation, puis augmente progressivement jusqu'à 12-14 jours de lactation, mais elle ne retrouve son état initial qu'après le sevrage.

Les femelles peuvent accepter l'accouplement, pour la première fois, vers l'âge de 10 à 12 semaines, mais cet accouplement n'entraîne pas encore l'ovulation (**Lebas, 2002**).

1.2. Différenciation sexuelle et ovogenèse

La différenciation sexuelle des fœtus lapins a lieu au 16^{ème} jour après la fécondation. Chez les femelles, l'ovogenèse débute peu après la différenciation sexuelle, vers le 21^{ème} jours de la vie fœtale, se poursuit pendant une partie de la vie intra-utérine puis subit une longue interruption pour reprend ensuite à la puberté (**Lebas, 2002**).

Contrairement à la plupart des mammifères (brebis, vache...), le stock de follicules primordiaux chez la lapine, comme chez la rate, n'est pas déterminé pendant la vie fœtale mais s'établit pendant la période néonatale, lors des premières semaines qui suivent la naissance (**Fortun-Lamothe et al., 2015**).

1.3. Puberté

La puberté se définit par l'âge auquel la lapine est apte à ovuler (**Boussit, 1989**), et il n'est pas possible de déterminer cet âge au première œstrus comme chez les autres espèces, c'est pour cela qu'on se base sur d'autres critères qu'on qualifie d'indirects et qui dépendent plus du type de population de lapines que des individus eux-mêmes (**Lebas, 2016**).

1.4. Ovulation

À l'inverse de la plupart des espèces de mammifères où l'ovulation intervient de façon

spontanée au cours du cycle de reproduction, chez la lapine, elle est provoquée par l'accouplement (**Fortun-Lamothe et al., 2015**) et a lieu 10 à 12 heures plus tard (**Theau-Clement et Roustan, 1992**).

Cependant, l'existence d'ovulations spontanées de manière ponctuelle n'est pas exclue chez la lapine ce qui expliquerait les cas de pseudo-gestation inexpliqués (**Salvetti, 2008**).

1.5. Pseudo-gestation

La pseudo-gestation a lieu si les ovules libérés ne sont pas fécondés ; elle dure 15 à 18 jours. Durant cette période, la lapine n'est pas fécondable (**Lebas et al., 1996**).

Le développement de la glande mammaire chez la lapine en pseudo gestation est très similaire à celui observé durant la première moitié de la gestation, rendant ainsi possible l'utilisation du tissu mammaire pseudogestant à des fins expérimentales pour des études ex vivo (**Strong et al., 1972**).

1.6. Fécondation

Après l'ovulation, l'ovocyte II libéré est pénétré par un spermatozoïde qui entraîne le durcissement de la zone pellucide, aucune pénétration polyspermique n'est possible (**Salvetti, 2008**).

1.7. Gestation

La gestation est la période comprise entre la fécondation et la mise bas qui dure en moyenne 30 à 32 jours dans la majorité des cas avec des extrêmes de 29 à 35 jours, et cette durée varie selon l'effectif de la portée (**Lebas, 2000**).

Au cours de la gestation, les femelles reproductrices subissent de grandes variations dans la composition corporelle, les dépôts de tissus de réserve et l'énergie (**Parigi-Bini et al., 1990**).

1.8. Mise bas (parturition)

A la fin de la gestation, un comportement maternel spécifique à l'espèce est observé où la lapine prépare un nid à l'aide de litière de paille, de foin ou de copeaux de bois, ainsi que de poils qu'elle s'arrache du ventre. Elle dégage également les mamelles pour faciliter l'accès aux jeunes (**Periquet, 1998**).

Ce comportement est lié à une augmentation du rapport œstrogènes / progestérone et à la sécrétion de prolactine (**Lebas, 2002**).

De plus, il semble que les corticostéroïdes sécrétés par les surrénales des fœtus constituent un signal de déclenchement de la parturition (**Lebas, 2002 ; Theau-Clément,**

2008).

1.9. Lactation et allaitement

A la naissance, les lapereaux sont sourds et aveugles et leurs fonctions motrices sont peu développées. Leur alimentation est exclusivement lactée dans les deux premières semaines de vie (**Hassan, 2005**).

La lapine allaite normalement ses petits une fois par jour pendant plusieurs minutes, généralement tôt le matin ou le soir, et cela quelque soit le nombre de petits présents ou le nombre de fois qu'ils tentent de téter. Le rendement laitier est normalement compris entre 160 et 220 g/jour (**Anderson et al., 2015**).

La survie des lapereaux dépend donc de leur capacité à localiser rapidement la tétine maternelle lors de l'unique allaitement quotidien (**Lebas, 2002**). Ce challenge, qui sollicite fortement le système olfactif, intervient dans un contexte de compétition intense au sein de la portée (**Coureaud et al., 2000**).

2. Glande mammaires

La glande mammaire, caractéristique des mammifères, est une glande complexe d'origine ectodermique et endodermique bien organisée qui permet à la femelle de produire un aliment de haute valeur nutritive qui est le lait ; servant à l'alimentation de sa progéniture tout en lui transférant les anticorps indispensables à son immunité durant les premières semaines de sa vie (**Akers, 2002**).

Chez le mâle, elle demeure à l'état d'ébauche, chez la femelle elle acquiert un développement considérable représentant le caractère sexuel secondaire le plus typique (**Vaissaire, 1977**).

Embryologiquement, c'est une glande sudoripare modifiée, dépendante de l'appareil génital (**Barone, 1978**).

Le nombre de glandes mammaires est variable selon les espèces ; une paire pectorale chez l'humain, 5 paires thoraco-inguinales chez la souris ou encore de 4 à 6 paires ventrales chez la lapine. La quantité de lait synthétisé est extrêmement variable en fonction des espèces et des individus (**Tableau I**).

Tableau I : Nombre et situation des mamelles chez les mammifères (Raynaud, 1969 ; Arvy, 1974).

Espèce	Mamelles	
	Nombre (paires)	Situation
Lapine	4-5	1 pectorale, 2-3 abdominale, 1 inguinale
Vache	2	Inguinale
Brebis	1	Inguinale
Souris	5	2 axillaires, 1 pectorale, 2 inguinales
Ratte	6	3 pectorales, 1 abdominale, 2 inguinales

Les mamelles se divisent en deux grandes catégories :

- Les mamelles simples, qui sont formées par une seule glande avec un seul canal excréteur ainsi que des citernes du trayon et de la glande.
- Les mamelles composées que l'on rencontre chez la majorité des espèces placentaires, tel que la lapine dont les mamelles sont dépourvues de citernes, où chaque lobe simple conserve son individualité et débouche par un canal galactophore dans l'axe du mamelon par autant de canaux excréteurs qu'il y a de glande élémentaire (Raynaud, 1969) (Figure 1).

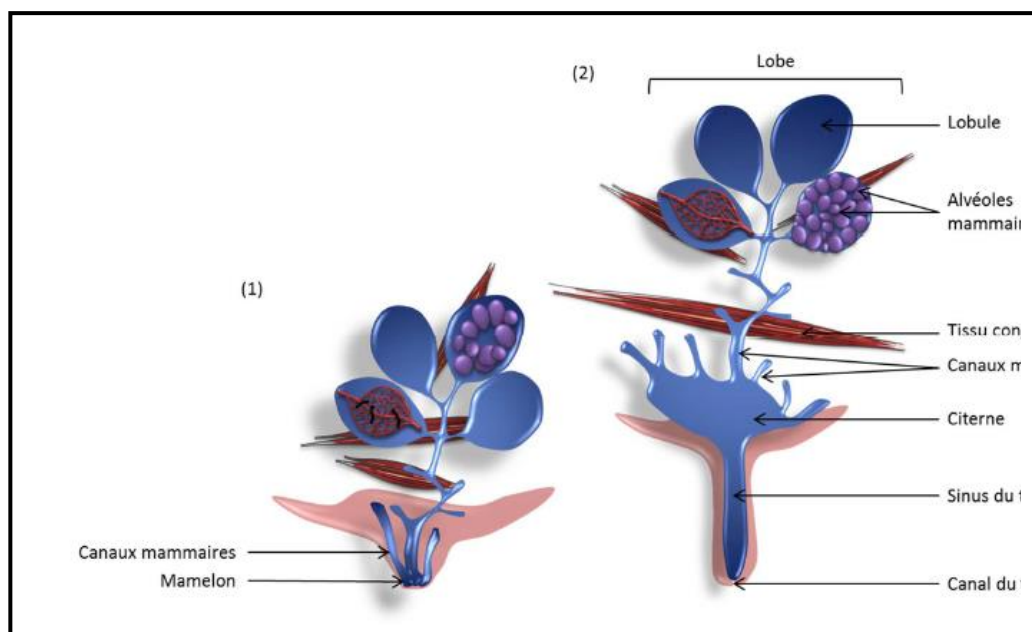


Figure 1 : Structure des mamelles composée (1) et simple (2) (De Louis *et al.*, 2001).

Chez la lapine, deux rangées de 4 à 5 et exceptionnellement 6 mamelles sont situées sur la face ventrale du corps. Le nombre de mamelles fonctionnelles peut ne pas être réparti de façon symétrique et présenter un nombre pair (8 ou 10 tétines) ou impair (9 ou beaucoup plus rarement 11 tétines) (**Boussit, 1989**) (**Figure 2**).

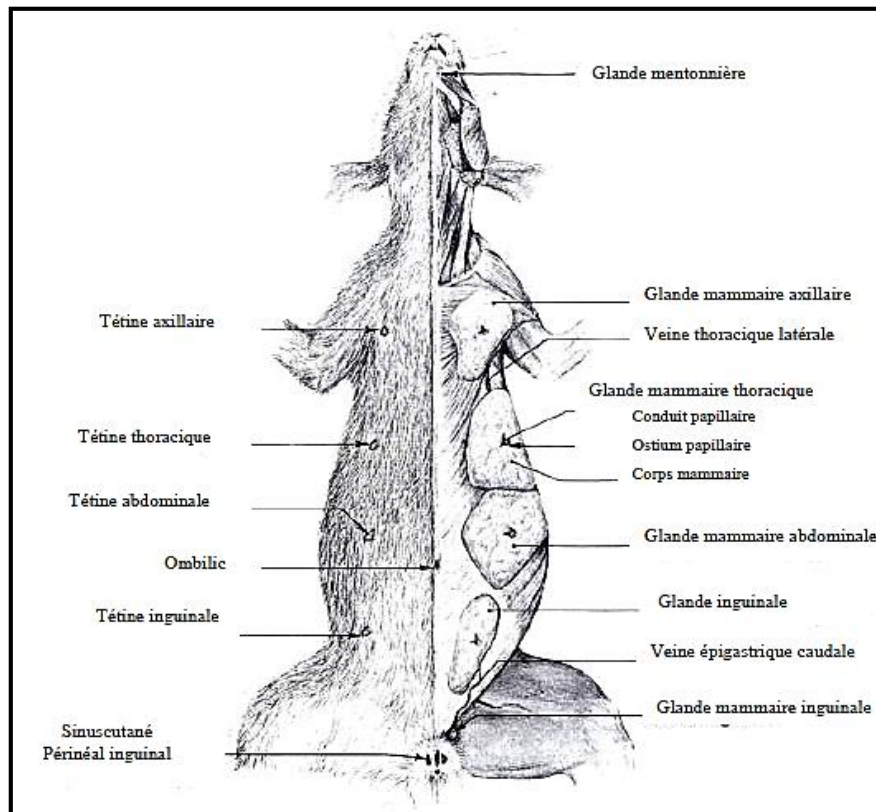


Figure 2 : Glandes cutanées et mamelles de lapine (Baroneet *al.*, 1973).

Quel que soit le nombre de tétines, on retrouve systématiquement une paire axillaire, localisée entre les pattes avant au niveau de la 7^{ème} et 8^{ème} côtes, une paire inguinale située entre les cuisses. Les variations concernent donc les paires de tétines ventrales auxquelles les lapereaux ont le plus facilement accès (**Arvy, 1974 cité par Vaissaire, 1977**).

Le nombre de tétines fonctionnelles est déterminant pour la survie des lapereaux, quand il est inférieur au nombre de nés vivants (**Morces *et al.*, 2000**).

La tétée est très brève et il n'est pas possible à tous les lapereaux d'atteindre une tétine. Ceux qui ne tètent pas seront plus chétifs et meurent souvent de faim (**Rochambeau, 1998**).

2.1. Développement de la glande mammaire

Selon **Briskin et O'malley (2010)**, le développement de la glande mammaire est un processus séquentiel très long qui se décrit en deux phases :

- La première phase est considérée comme étant hormono-indépendante et a lieu avant la puberté.
- La seconde phase est hormono-dépendante et débute à partir de la puberté. Elle est en partie cyclique puisqu'après chaque lactation la glande mammaire va subir une involution après le sevrage, avant un nouveau cycle de développement à la gestation suivante.

Le développement de la glande mammaire débute pendant la vie fœtale, se poursuit lors de la puberté et se termine à la première lactation. Il peut être divisé en quatre périodes : Mammogénèse, lactogénèse, galactopoïèse et involution (**Figure 3**).

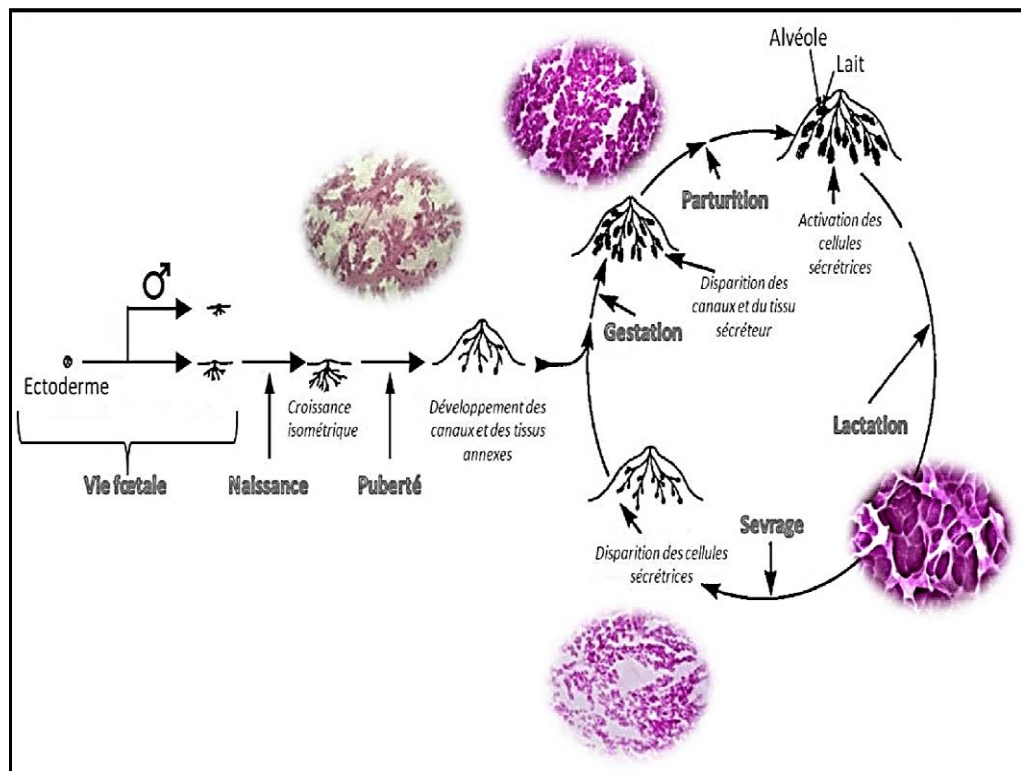


Figure 3 : Schéma général du développement mammaire (Martinet et Houdebine, 2006).

2.1.1. Mammogénèse

La Mammogénèse correspond à la première et à la plus longue des périodes du développement de la glande mammaire et en constitue l'étape cruciale ; elle démarre lentement au cours de l'embryogénèse ; se poursuit à la puberté et s'achève à la première gestation (**Amroun, 2018**).

En effet les ébauches mammaires commencent à se former dès le stade fœtal par un processus d'induction à partir de l'ectoderme ventral du fœtus et sont constituées essentiellement d'une arborisation rudimentaire de canaux secondaires qui seront à l'origine des futurs canaux lobulaires. Cette arborisation est entourée de cellules mésenchymateuses qui forment le stroma. Ce réseau primitif est, à ce stade, entouré d'adipocytes et de cellules endothéliales dérivées du mésoderme (**De louis et al., 2001**).

A la naissance, la glande est réduite à un court système de conduits lactifères qui par la suite s'allongeront et se ramifieront (**Charles, 2001**).

De la naissance à la puberté, la glande mammaire va subir une évolution lente et régulière de façon isométrique, c'est-à-dire à la même vitesse que les autres organes de l'individu (**Martinet et Houdebine, 2006**).

Au cours de la puberté, qui intervient entre 10 et 12 semaines chez la lapine, et sous le contrôle des stéroïdes ovariens, le développement et l'arborisation des canaux mammaires s'accroissent pour former un réseau plus dense qui s'étend alors dans le tissu adipeux environnant. A l'extrémité de ces canaux commence à apparaître des cellules épithéliales qui s'organisent pour former les bourgeons précurseurs des alvéoles. Le tissu adipeux constitue une réserve qui apportera un complément d'énergie aux cellules épithéliales pendant la gestation (**De louis et al., 2001**).

Dans le cas du développement post-pubertaire de la glande mammaire, la croissance est allométrique, l'organe se développant plus rapidement que le reste de l'organisme. Pendant la gestation, le compartiment épithélial s'étend et les acini bourgeonnent à partir des canaux. Le tissu conjonctif et la vascularisation du tissu adipeux se développent également (**Brisken et O'Malley, 2010**).

Lors de cette étape appelée « mammogénèse », on observe une augmentation du volume de la glande et durant la seconde moitié de la gestation, les cellules épithéliales mammaires vont se multiplier et s'organiser en acini. Un réseau lobulo-alvéolaire dense se met en place alors que le tissu adipeux régresse (**Neville et al., 1998**).

2.1.2. Régulation hormonale de la mammogénèse

Plusieurs hormones à rôles essentiels ont été mises en évidence lors de la mammogénèse. L'œstradiol et la progestérone, sécrétés au début de gestation par le corps jaune, agissent directement au niveau des cellules souches épithéliales situées aux extrémités des canaux mammaires. La prolactine, même à faible concentration comme c'est le cas en début de gestation ainsi que certains facteurs de croissance (EGF, TGF α , IGF1) stimulent la multiplication de ces cellules. La progestérone est un frein puissant de la sécrétion lactée au cours de la gestation, favorisant ainsi la concentration de l'effort énergétique vers les phénomènes de croissance tissulaire du fœtus et de la mamelle (**Martinet et Houdebine, 2006**).

L'œstradiol agit par ses récepteurs, constitutifs dans les cellules épithéliales mammaires souches, pour diminuer les récepteurs de la progestérone, cette dernière inhibe le nombre de récepteurs de la prolactine et elle peut aussi occuper, avec une très mauvaise affinité, les récepteurs des glucocorticoïdes. Ainsi, la progestérone limite l'effet lactogène de la prolactine et des corticoïdes pendant la mammogénèse. L'œstradiol seul n'est pas capable d'assurer la croissance mammaire, il intervient uniquement pour potentialiser l'effet de la prolactine ; cette action directe au niveau de la cellule épithéliale mammaire est d'autant plus efficace que le nombre de ses récepteurs augmente (**De louis et al., 2001**) (**Figure 4**).

Les hormones du métabolisme général, insuline et thyroxine jouent aussi un rôle dans le développement de la glande mammaire où elles ont des récepteurs (**De louis et al., 2001**).

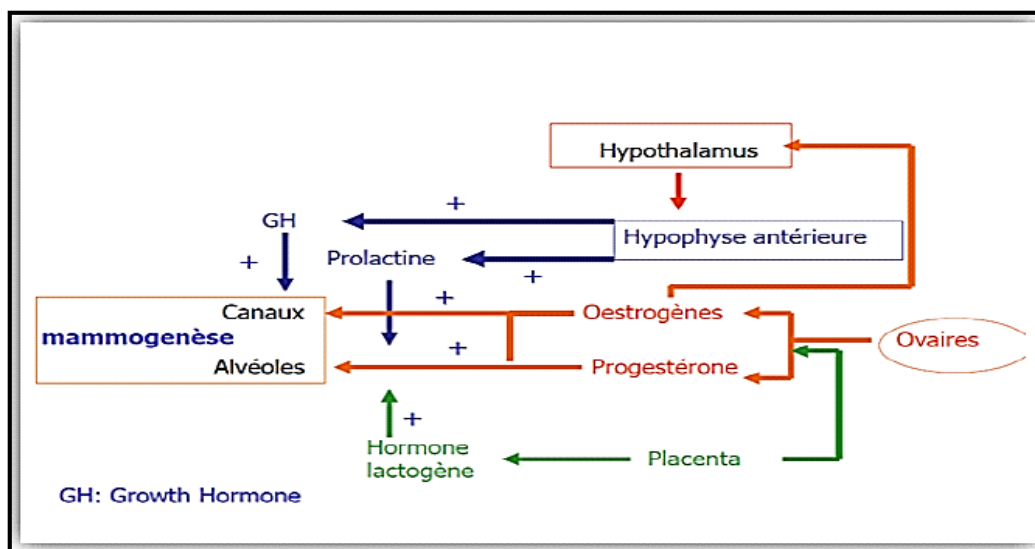


Figure 4 : Régulation neuro-endocrinienne de la mammogénèse (**De louis et al., 2001**).

2.1.3. Lactogénèse

Selon **Johnson et Everitt (2002)**, le terme lactogénèse serait utilisé pour décrire l'ensemble des phénomènes et des facteurs associés avec l'initiation de la lactation et la synthèse du lait.

Cette seconde étape du développement mammaire correspond à la différenciation des cellules épithéliales alvéolaires, c'est-à-dire l'acquisition de la capacité de synthèse et de sécrétion du lait. Ainsi, à la fin de la gestation, quelques jours avant la parturition, les cellules épithéliales s'hypertrophient et se polarisent afin de pouvoir capter les précurseurs du lait par leur pôle basal. Elles acquièrent des caractéristiques structurales de cellules différenciées capables d'une importante synthèse protéique et d'une intense sécrétion (**De Louis et al., 2001**).

La lactogénèse est une cascade d'événements cellulaires qui se culminent par la production abondante de lait. On distingue deux phases : lactogénèse I et lactogénèse II.

-La lactogénèse I, qui commence dès la naissance et où se produit une différenciation cellulaire et des changements enzymatiques nécessaires à la production d'une quantité limitée de lait ; les éléments du lait restent dans la lumière des alvéoles.

-La lactogénèse II se produit durant la période pré-parturition et conduit à une sécrétion abondante du lait (**Charles et al., 2001**).

2.1.4. Régulation hormonale de la lactogénèse

La lactogénèse est sous la dépendance de la prolactine pendant la gestation (**Lebas, 2002**), mais elle est inhibée par les œstrogènes et la progestérone (**Johnson et Everitt, 2002**).

Les caractéristiques de la lactation sont variables suivant les espèces aussi bien par la durée de la période de lactation que par la fréquence de l'allaitement : une vingtaine de jours chez les rongeurs avec un allaitement quasi continu, un mois chez la lapine mais à raison d'une fois par jour et jusqu'à plusieurs années chez la femme selon différentes fréquences. La lactation s'interrompt lors du sevrage des petits avec la baisse progressive de la fréquence des tétées ou des traites chez les ruminants laitiers (**Macias et Hinck, 2012**).

A la parturition, il y a diminution rapide de la teneur en progestérone et, sous l'effet de la libération d'ocytocine, l'action de la prolactine est stimulée, ce qui permet la montée laiteuse dans une glande prédéveloppée (**Thibault et Levasseur, 1991 ; Johnson et Everitt, 2002**) (**Figure 5**).

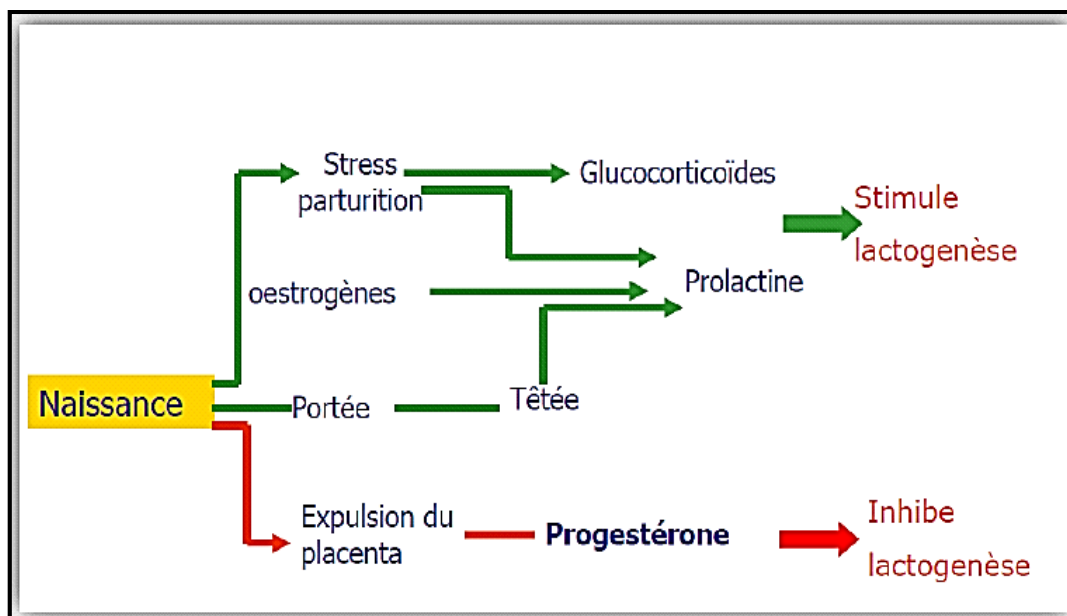


Figure 5 : Contrôle hormonal de la lactogénèse (Delouis *et al.*, 2001).

2.1.5. Galactopoïèse

La galactopoïèse correspond à l'entretien de la lactation (colostrum puis lait) pendant toute la durée de l'allaitement, et résulte d'une action neurohormonale dont l'origine est le stimulus de succion ou la palpation du trayon (De louis *et al.*, 2001).

2.1.6. Phase d'involution

La phase d'involution est une étape de remodelage de la glande mammaire due à l'accumulation du lait produit dans cette dernière et qui va conduire à la régression du tissu alvéolaire par apoptose (Macias et Hinck, 2012).

Les adipocytes du stroma se développent et colonisent l'espace ainsi laissé par le tissu épithélial. À la fin de l'involution, la glande mammaire retrouve une morphologie proche de celle observée après la puberté et retourne dans un état de quiescence jusqu'à la gestation suivante, du moins chez les rongeurs car l'involution est moins marquée chez les bovins (Watson, 2006).

2.2. Régulation neuroendocrinienne de la lactation

La production de lait et l'éjection du lait sont les deux paramètres modulables pour réguler la lactation. La régulation est hormonale (ou endocrine) d'une part, et autocrine d'autre part.

2.2.1. Régulation hormonale

Prolactine

La prolactine est synthétisée par les cellules lactotropes de l'antéhypophyse, sous forme d'un précurseur : la pré prolactine. Elle se compose de 199 acides aminés et est libérée de façon pulsatile dans le sang par un phénomène d'exocytose à un rythme circadien, avec un taux maximal la nuit et minimal en journée (**Touraine et Goffin, 2005**).

C'est une hormone qui est présentes chez tous les vertébrés et son action là mieux connue chez les mammifères, est celle exercée sur le développement de la glande mammaire et la lactogènes, c'est-à-dire la production des protéines (caséines, lactalbumine) et des lipides du lait. Ces effets s'exercent en association avec d'autres hormones, comme l'œstradiol, la progestérone, les glucocorticoïdes, la GH, l'hormone lactogène placentaire, l'insuline, les hormones thyroïdiennes et les facteurs de croissance (**Kelly *et al.*, 1990**).

Ocytocine

L'ocytocine est une hormone synthétisée dans l'hypothalamus et elle est stockée dans la posthypophyse. Comme la prolactine, l'ocytocine est sécrétée de façon pulsatile. Au niveau mammaire, elle induit la contraction des cellules myoépithéliales des alvéoles et des canalicules galactophores pour permettre l'éjection du lait. La succion du nouveau-né engendre des signaux qui seront transmis à l'hypothalamus par l'intermédiaire de la moelle épinière et il s'en suivra une libération d'ocytocine. Le stress et les émotions peuvent provoquer une diminution de la sécrétion d'ocytocine voire une inhibition complète. Elle dispose aussi de récepteurs sur les cellules lactotropes, et augmente la sécrétion de la prolactine par l'intermédiaire de ceux-ci (**Pratelli, 2014**).

Autres hormones

Selon **James et Djiane (1988)**, il existe d'autres hormones impliquées dans le déroulement de cette lactation (**Tableau II**).

Tableau II : Principales hormones impliquées dans la lactation (Jammes et Djiane, 1988).

Organes responsable de la sécrétion	Hormone sécrétée	Fonction mammaire
Hypophyse antérieure	Hormone de croissance (GH)	-Développement de la glande mammaire -Initiation et maintien de la lactation -Stimulation de la production laitière
Ovaires (follicules) (corps jaune)	œstradiol Progesterone	-Développement des canaux mammaires -Développement du système lobulo-alvéolaire, initiation de la lactogenèse
Surrénales (médullo) (cortico)	Epinéphrine ou Norépinéphrine Glucocorticoïdes minéralocorticoïdes	-Initiation de l'éjection du lait -Initiation et maintien de la lactation -Métabolisme minéral
Thyroïde	Hormones thyroïdiennes (thyroxine, triiodothyronine)	-Stimulation de la synthèse protéique et de la production laitière
Pancréas	Insuline	-Contrôle du transport du glucose -Stimulation de la lactogenèse
Placenta	Hormone placentaire lactogène (hPL)	- favorise la lactation en agissant en synergie avec la prolactine.

2.2.2. Régulation autocrine

Il s'agit d'une régulation locale. L'état de remplissage des lactocytes influe sur leur sécrétion de lait. Lorsqu'un lactocyte est plein, les cellules le délimitant s'écrasent et s'étirent, ce qui provoque une baisse de la synthèse lactée, voire une suspension totale, comme c'est le cas dans un engorgement. Inversement, lorsqu'une alvéole est vide, les cellules la délimitant sont cylindriques, il en découle une production de lait accrue (Berrebi *et al.*, 1997).

2.3. Mécanisme de lactation

2.3.1. Mécanisme d'entretien de la lactation

Les hormones hypothalamiques libérées par voie réflexe au moment de la tétée provoquent une augmentation des concentrations plasmatiques en hormones hypophysaires :

PRL, ACTH, TSH, GH. Ces hormones interviennent au niveau de différents tissus qui participent à l'entretien du métabolisme général de la femelle laitière. La GH participe en particulier à la répartition de l'énergie venant de la ration entre la glande mammaire et les tissus de réserve (De louis *et al.*, 2001) (Figure 6).

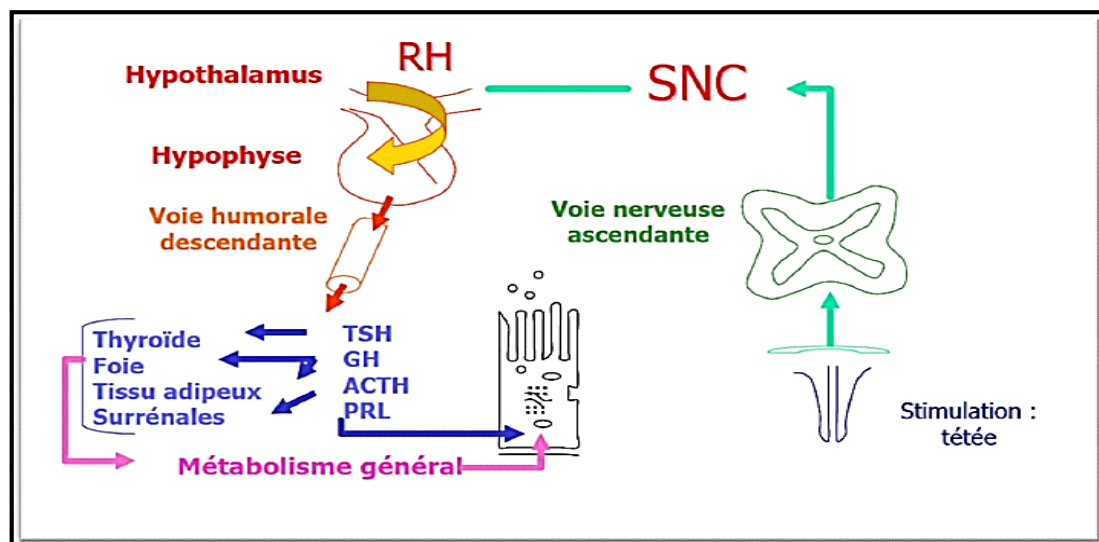


Figure 6 : Le réflexe neuroendocrinien d'entretien de la lactation (De louis *et al.*, 2001).

2.3.2. Mécanismes de sécrétion du lait

Les stimuli créés par la tétée provoquent la sécrétion immédiate d'ocytocine (Figure 7), la pression intra-mammaire augmente induisant l'éjection du lait qui sera consommé par les lapereaux (Lebas, 2002).

Mais la seule succion exercée par les lapereaux n'est pas suffisante pour déclencher la décharge d'ocytocine. Il faut la volonté de la mère. La synthèse du lait et son accumulation dans les glandes mammaires se fait à une vitesse constante pendant les 23 heures et demi à 24 heures suivant un allaitement. Ensuite la synthèse du lait s'arrête très rapidement si les lapereaux ne tètent pas. Ainsi il a été démontré que plusieurs allaitements au cours du cycle de 24 heures n'augmentent pas la quantité de lait disponible pour les lapereaux (Lebas, 2002). Cinq minutes après la fin de la tété, on constate une décharge de prolactine dans le sang dont le taux reste élevé pendant 2 à 3 heures (Lebas, 2002).

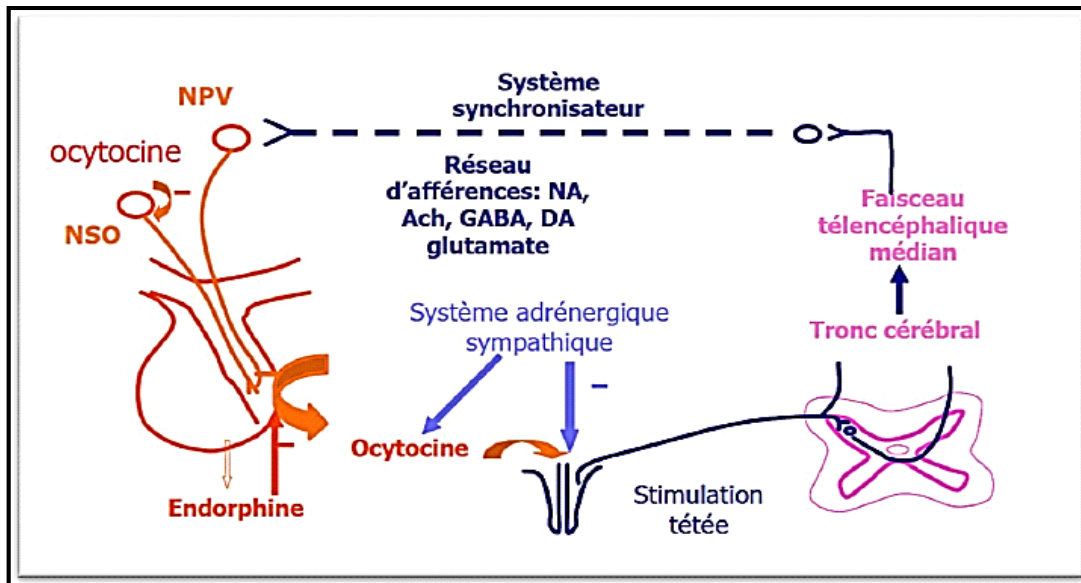


Figure 7 : Reflexe neuroendocrinien de l'éjection de lait (Thibault et Levasseur, 2001).

2.4. Structure de la glande mammaire en lactation

La glande mammaire apparaît comme un tissu complexe composé de différents types cellulaires, entre autres, de cellules épithéliales, de cellules myoépithéliales, de cellules progénitrices et entourée d'adipocytes (Figure 8).

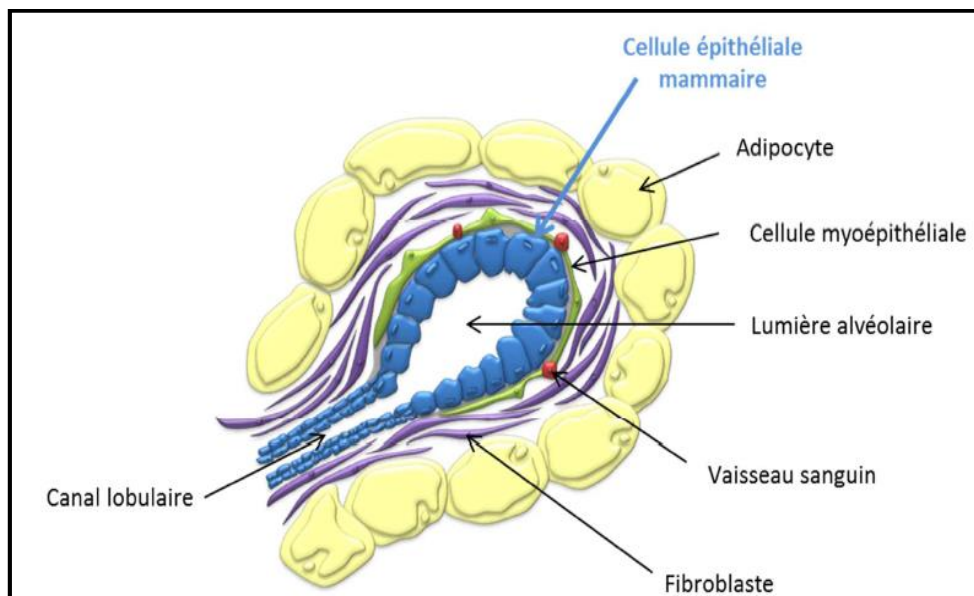


Figure 8 : Schéma d'un acinus mammaire (De Louis et al., 2001).

2.4.1. Cellules épithéliales mammaires

Les cellules épithéliales mammaires (CEM) sont polarisées (**Figure 9**) : leur pôle basal est situé du côté de la matrice extracellulaire, lieu de réception des informations hormonales responsables de la stimulation de la synthèse du lait, grâce aux récepteurs qui sont présents au niveau de la membrane plasmique. Dans la partie basale de la cellule on retrouve également le noyau, ainsi que le réticulum endoplasmique rugueux (**Hue-Beauvais, 2014**).

Le pôle apical quant à lui, est situé du côté de la lumière alvéolaire, et constitue le lieu de sécrétion des composants du lait. Dans le cytoplasme, proche du pôle apical, se trouve l'appareil de Golgi ainsi que les gouttelettes lipidiques et les vésicules de sécrétion (**Mather et Keenan 1998**).

La synthèse des lipides du lait a lieu au niveau du réticulum endoplasmique où les gouttelettes se forment entre les deux couches lipidiques de la membrane, puis migrent vers le pôle apical de la CEM où elles vont s'entourer de membrane et bourgeonner avant d'être libérées dans la lumière sous forme de globules lipidiques. Les protéines du lait sont synthétisées par les ribosomes à la surface du réticulum endoplasmique, puis subissent leur maturation post-traductionnelle dans l'appareil de Golgi. Elles sont ensuite organisées en micelles, pour une majorité d'entre elles, avant d'être incluses dans des vésicules qui, en fusionnant avec la membrane apicale de la cellule, libèrent les micelles de caséines dans la lumière des acini. Le lactose, quant à lui, est synthétisé au sein de l'appareil de Golgi et s'accumule dans les vésicules de sécrétion au niveau du pôle apical de la cellule (**Mather et Keenan 1998**).

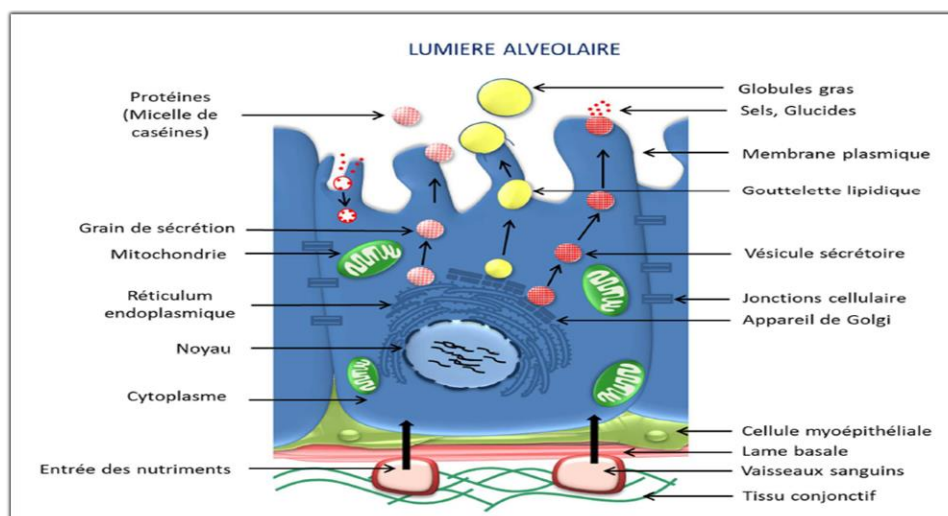


Figure 9 : Schéma d'une cellule épithéliale mammaire en lactation (**De Louis et al., 2001**).

2.4.2. Cellules myoépithéliales

Les cellules myoépithéliales sont situées entre les cellules épithéliales et la membrane basale, elles enserrent les unités sécrétrices de glandes exocrines comme, par exemple, les glandes salivaires, mammaires ou sudoripares et sous contrôle du système nerveux autonome. La contraction de ces cellules favorise une expulsion du produit de sécrétion, par exemple le lait dans le cas de la glande mammaire. Les cellules myoépithéliales sont souvent caractérisées par l'expression de l'actine du muscle lisse, ou celle du récepteur de l'ocytocine (Hue-Beauvais, 2014).

2.4.3. Cellules progénitrices

En plus des différents types cellulaires décrits précédemment, la glande mammaire est également composée de cellules souches tissulaires adultes qui sont caractérisées par leur aptitude, à l'état isolé, de régénérer à long terme leur tissu d'origine dans sa structure et sa fonction (Deome *et al.*, 1959).

2.4.4. Adipocytes

Le tissu adipeux mammaire est très abondant et régresse au profit du tissu glandulaire lors de la gestation et surtout, la lactation. Il est formé d'adipocytes blancs, contenant un noyau, des mitochondries et une vacuole lipidique qui représente la majeure partie de la cellule (Amroun, 2018) (Figure 10).

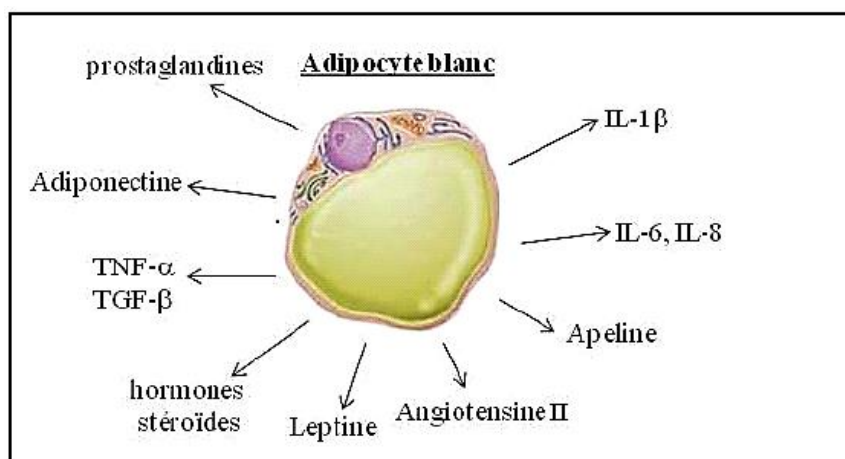


Figure 10 : Principales adipokines sécrétées par les adipocytes (De louis *et al.*, 2001).

En dehors de son rôle dans l'équilibre énergétique, la cellule adipeuse est aussi une cellule endocrine puisqu'elle sécrète la leptine (Zhang *et al.*, 1997) ainsi qu'un très grand nombre de facteurs, regroupés sous le terme d'adipokines (Ronti *et al.*, 2006).

Chapitre II

Le lait

1. Lait de la lapine

Le lait maternel est l'aliment qui répond le mieux aux besoins du jeune. Sa composition est primordiale et se trouve directement liée à l'état de santé du lapereau. En effet, l'ingestion d'un lait qui ne présenterait pas toutes les caractéristiques nutritionnelles ou sanitaires appropriées entraînerait un retard de croissance et/ou augmenterait le risque de développer une affection (**Boucher *et al.*, 2007 ; Lebas, 2007**).

L'étude de la composition du lait revêt une importance capitale dans la mesure où de nombreux travaux démontrent le rôle de cette composition, alliée à l'alimentation in utero, dans le modelage des goûts et des perceptions sensorielles du jeune (**Sting *et al.*, 2006 cité par Hue-Beauvais, 2014**).

1.1. Comparaison du lait de lapine aux autres laits mammifères

Par rapport au lait de vache, de chèvre ou de brebis, celui de la lapine est beaucoup plus concentré (riche en matières énergisantes), à l'exception du lactose (**tableau III**). Pour les minéraux, on doit souligner la très grande richesse relative et absolue en calcium et en phosphore (**Lebas, 2002**).

Tableau III : Composition comparée du lait de vache, de chèvre, de brebis et de lapine (**Lebas, 2002**).

Composants en g/kg de lait	Vache	Chèvre	Brebis	Lapine
- matière sèche	129	114	184	284
- lactose	48	43	44	6
- matières grasses	40	33	73	133
- protéines	33,5	29	58	153
-minéraux totaux (cendres)	7,5	8	9	24
- calcium	1,25	1,30	1,90	5,60
- phosphore	0,95	0,90	1,50	3,38
- magnésium	0,12	0,12	0,16	0,37
- potassium	1,50	2,00	1,25	2,00
- sodium	0,50	0,40	0,45	1,02

2. Aspect qualitatif du lait de la lapine

2.1. Caractéristiques organoleptiques

Le lait est un liquide blanc opaque aqueux, parfois jaunâtre due à la présence de la β carotène composant la matière grasse, avec une odeur peu marquée mais caractéristique à l'espèce (**Hanzen, 2010**).

2.2. Caractéristiques physiques

2.2.1. PH

Le pH mesure la concentration des ions H⁺ en solution, ses valeurs représentent l'état de fraîcheur du lait. Le pH d'un lait frais se situe entre 6,6 et 6,8 (Amiot *et al.*, 2002).

Selon Amroun (2018), le pH moyen du lait de lapine de souche synthétique SS est de 7,01.

2.2.2. Densité

La densité d'un liquide est une grandeur sans dimension qui désigne le rapport entre la masse d'un volume donné du liquide considéré et la masse du même volume d'eau. Elle oscille entre 1,028 et 1,034 et elle doit être supérieure ou égale à 1,028 à 20 °C (Vierling, 2008).

La densité du lait de lapine de souche synthétique SS est de 1,07724 (Amroun, 2018).

2.2.3. Point de congélation

Le lait se congèle à -0,55°C, c'est la caractéristique la plus constante du lait et sa mesure est utilisée pour déceler le mouillage. Si le point de congélation est supérieur à -0,53°C on suspectera une addition d'eau (MAHAUT *et al.*, 2000).

2.2.4. Point d'ébullition

D'après Amiot *et al.*, (2002), on définit le point d'ébullition comme la température atteinte lorsque la pression de vapeur de la substance ou de la solution est égale à la pression appliquée. Il est légèrement supérieur au point d'ébullition de l'eau, soit 100,5°C.

2.2.5. Masse volumique

Le lait contient différents éléments dispersés (micro-organismes) globules gras, micelle de caséine qui peuvent être séparés selon leur masse volumique.

La masse volumique du lait est définie par le quotient de la masse d'une certaine quantité de lait divisée par son volume (Pointurier, 2003).

Le plus souvent elle est exprimée en grammes par millilitre, et varie selon la température, puisque le volume d'une solution varie selon la température (Vignola, 2002).

2.2.6. Acidité de titration (acidité Dornic)

L'acidité de titration indique le taux d'acide lactique formé à partir du lactose, exprimé en degrés Dornic (°D) est de 15 à 18°D (Vignola, 2002).

L'acidité Dornic du lait de lapine mesurée sur les différents échantillons de lait indique une moyenne de 17,40 ± 0,65°D dans le lait PB et une moyenne de 17,30 ± 0,22°D dans le

lait SS. Des résultats plus élevés que ceux mesurés sur les laits bovin et caprin (Amroun, 2018).

2.3. Caractéristiques biochimiques

La composition du lait fait l'objet de nombreuses études et de très nombreux composés ont pu être identifiés et caractérisés dans le lait maternel. L'origine de ces nutriments est variable puisque ceux-ci peuvent être synthétisés *de novo* au niveau des CEM ou peuvent être apportés, *via* le sang, de l'alimentation ou des réserves maternelles (Hue-Beauvais, 2014).

2.3.1. Eau

L'eau est le constituant le plus important du lait, en proportion. La présence d'un dipôle et de doublets d'électrons libres lui confère un caractère polaire. Ce caractère polaire est ce qui lui permet de former une solution vraie avec les substances polaires telles que les glucides, les minéraux et une solution colloïdale avec les protéines hydrophiles de sérum (AMIOT *et al.*, 2002).

La teneur en eau est régulée par la concentration en lactose qui dépend de la vitesse de synthèse de l' α -lactalbumine (Thibault et Levasseur, 2001).

2.3.2. Colostrum

Le colostrum est sécrété pendant un ou deux jours après la naissance. Il fournit aux jeunes lapereaux les anticorps de la mère avant que ses défenses immunitaires soient fonctionnelles. Les principales immunoglobulines sont les IgG, IgA et IgM, elles ne sont pas dégradées au niveau de l'estomac et restent présentes en faible quantité dans le lait. Ces immunoglobulines sont produites par des lymphocytes implantés dans la glande mammaire à un moment précis de la gestation (Thibault et Levasseur, 2001).

2.3.3. Lactose

Le lactose, sucre principale du lait, est un disaccharide synthétisé à partir du glucose et de l'UDP-galactose en présence de galactosyltransferase et d' α -lactalbumine. Il est hydrolysé dans l'intestin du jeune grâce à une lactase (Thibault et Levasseur, 2001).

Cependant la teneur en lactose est quantitativement peu importante, après une augmentation durant les quinze premiers jours, elle chute rapidement pour avoisiner le 0g/Kg chez certaines lapines en fin de lactation (Boucher *et al.* 2007) (Figure 11).

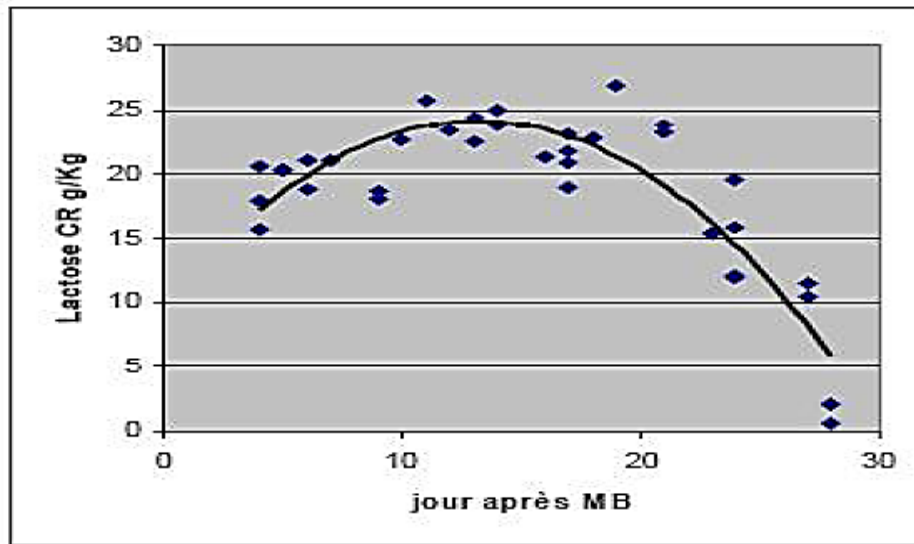


Figure 11 : Evolution de la teneur en lactose totale au cours d'une lactation (Boucher *et al.*, 2007).

2.3.4. Matière grasse

Les lipides sont présents dans le lait sous forme de globules gras constituée de 98,5% de glycérides (esters d'acides gras et de glycérol), 1% de phospholipides et 0,5% de substances liposolubles (cholestérol, vitamines) (Tableau IV).

Tableau IV : Composition en acides gras du lait de lapine (Smith *et al.*, 1968 ; Demarne *et al.*, 1978).

	Smith <i>et al.</i> , 1968 % molaire	Demarne <i>et al.</i> , 1978 % molaire	Perret, 1980 % pondéral
C6:0	0,5	traces	0,5
C8:0	37,1	35,8	18,2
C10:0	27,4	31,9	19,7
C12:0	2,9	5,3	3,3
C14:0	1,1	1,5	2,0
C15:0	-	0,2	-
C16:0	0,8	7,1	17,28
C16:1	0,8	1,0	2,5
C17:0	-	0,1	-
C18:0	1,7	1,4	3,8
C18:1	9,2	6,6	13,6
C18:2	10,4	7,5	12,9
C18:3	0,9	1,6	3,2
C20:4	-	-	1,9

Les acides gras (AG) du lait diffèrent par la longueur de leur chaîne carbonée, le nombre de double liaisons et la position de celles-ci. Ils peuvent être synthétisés par les cellules mammaires ou être apportés par voie sanguine lorsqu'ils sont issus de l'alimentation

ou de la lipolyse des réserves maternelles. On note cependant que les AG contenant plus de 16 atomes de carbones viennent de la circulation sanguine puisque les cellules épithéliales mammaires ne possèdent pas d'élongase, enzyme indispensable à la synthèse de ce type de lipides (**Debnath *et al.*, 2003 cité par Hue-Beauvais, 2014**).

La teneur du lait en lipides, assez forte la première semaine, décroît jusqu'à la troisième semaine pour augmenter de nouveau la quatrième semaine et ce jusqu'à la fin de la lactation (**Boucher *et al.*, 2007**) (**Figure 12**).

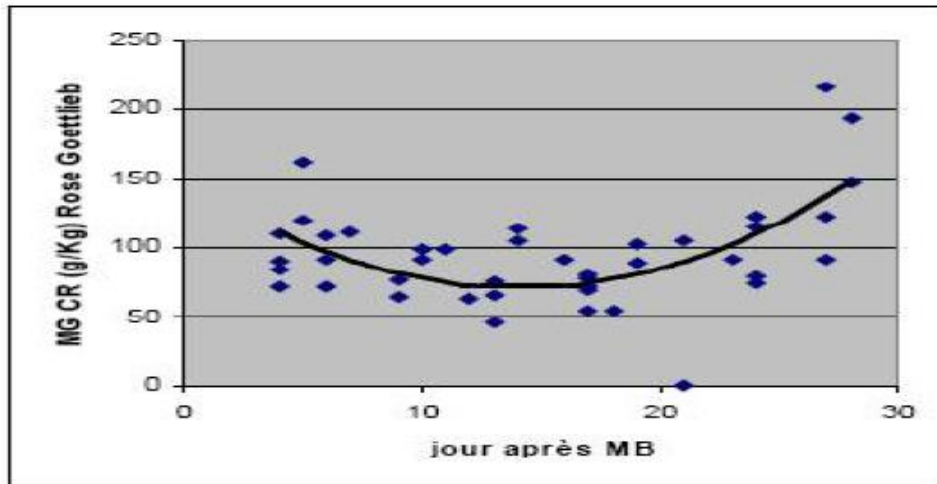


Figure 12 : Evolution de la teneur en matières grasses au cours d'une lactation (**Boucher *et al.*, 2007**).

2.3.5. Matière azotée

Les protéines du lait se divisent en deux catégories, celles qui sont spécifiques du lait et qui sont exclusivement synthétisées par la cellule mammaire et celles qui viennent du sang. Elles sont sous forme micellaire ou bien soluble (**Doppler *et al.*, 1990**).

- La phase micellaire comprend 80% des protéines totales du lait et en particulier les caséines (α S1, α S2, β et K). Ces protéines sont retrouvées dans le lait sous forme d'un complexe colloïdal formant une micelle, grâce à des liens assurés par les molécules de phosphate de calcium (**Figure 13**).

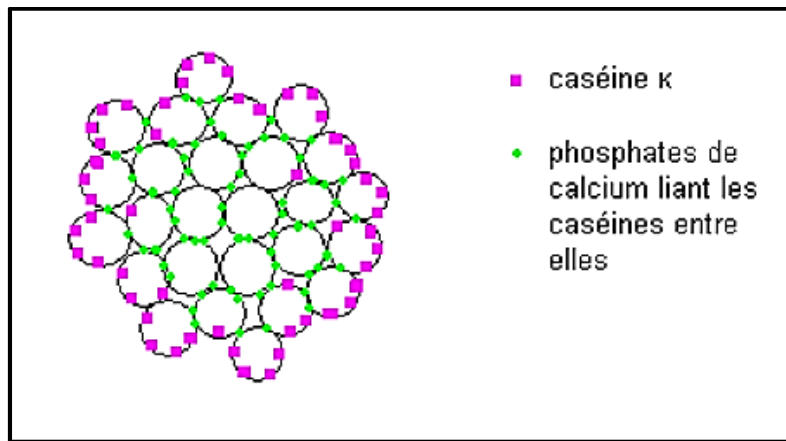


Figure 13 : Structure des micelles de caséines (Alais et Linden, 1994).

- Les protéines solubles, aussi appelées protéines du lactosérum, représentent les 20% restants des protéines totales. Ce sont celles que l'on retrouve dans le lait après avoir enlevé les globules gras et précipité les micelles de caséines. Elles sont majoritairement représentées par l' α -lactalbumine, la β -lactoglobuline, l'albumine, la protéine acide du lactosérum (Whey Acidic Protein ou WAP), présente chez les rongeurs, les lagomorphes et les chameaux), la transferrine, la lactoferrine et diverses immunoglobulines en quantités variables selon les espèces. Le lait contient également de nombreuses hormones et enzymes d'origine maternelle.

La quantité de protéines assez forte la première semaine, décroît jusqu'à la troisième semaine pour augmenter de nouveau la quatrième semaine et ce jusqu'à la fin de la lactation (Boucher *et al.*, 2007) (Figure 14).

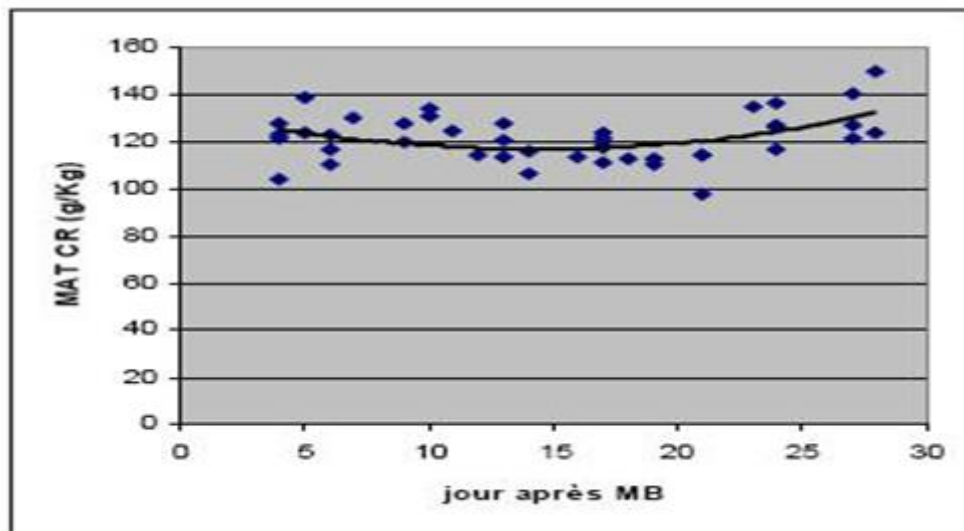


Figure 14 : Evolution de la teneur en matières azotées au cours d'une lactation
(Boucher *et al.*, 2007).

2.3.6. Sels minéraux

Selon **Lebas (1971)**, le lait de lapine présente des teneurs élevées en éléments minéraux (2,3% du lait frais). Les teneurs en calcium, phosphore, magnésium, potassium et sodium dépassent largement celles enregistrées sur d'autres laitages domestiques comme les laits de vache, de chèvre et de brebis (**Tableau V**).

Tableau V : Composition minérale du lait de lapine comparée aux laits bovin, caprin et ovin
(Lebas, 1971 ; Lebas *et al.*, 1971 ; Jarrige, 1978).

Composants en g/kg de lait	Lapine	Vache	Chèvre	Brebis
Calcium	5,60	1,25	1,30	1,90
Phosphore	3,38	0,95	0,90	1,50
Magnésium	0,37	0,12	0,12	1,16
Potassium	2,00	1,50	2,00	1,25
Sodium	1,02	0,50	0,40	0,45

2.3.7. Vitamines

Les vitamines sont des substances biologiquement indispensables à la vie puisqu'elles participent comme cofacteurs dans les réactions enzymatiques et dans les échanges à l'échelle des membranes cellulaires. On distingue d'une part les vitamines hydrosolubles (vitamine groupe B et vitamine C) en quantité constantes, et d'autre part les vitamines liposolubles (A, D, E et K) (**Vignol, 2002**).

Selon *Coates et al.*, (1964), le lait de lapine est plus riche que le lait de vache en vitamines hydrosolubles et en vitamine A (**Tableau VI**).

Tableau VI : Concentration des vitamines dans le lait de lapine (*Coates et al.*, 1964).

Vitamines	Teneur min - max (µg/ml)
Biotine (B ₈)	0,08 – 0,45
Acide folique (B ₉)	0,003 – 0,30
Acide nicotinique (B ₃)	2 – 8,7
Calcium pantothenate (B ₅)	6,2 – 22,1
Riboflavine (B ₁₂)	2,3 – 4,9
Acide pyridoxal (B ₆)	0,9 – 3,6
Vitamine (B ₁₈)	0,05 – 0,11
Thiamine (B ₂)	0,3 – 1,7
Rétinol (A)	0,18 – 6,70

3. Facteurs déterminants la composition biochimique du lait de lapine

La composition du lait varie grandement et dépend de nombreux facteurs tels que le type de mammifère (espèce, race), l'état physiologique (stade de lactation, naissance à terme...), l'alimentation et enfin le rythme de reproduction (*El-Sayiad et al.*, 1994 ; *Khalil et al.*, 2005).

3.1. Stade de lactation

Il nous est possible de déterminer deux phases distinctes au cours de la période d'allaitement où on observe une évolution progressive de la qualité du lait :

3.1.1. Stade colostrum

Il existe peu de travaux concernant la composition du colostrum de lapine (*Coates et al.*, 1964 ; *Lebas*, 1971 ; *El Sayiad et al.*, 1994 ; *Christ et al.*, 1996) cependant le taux de protéines y est très élevé du fait de la concentration élevée en immunoglobulines (*Maertens et al.*, 2006) et la proportion des caséines y est faible et augmente progressivement jusqu'au stade lait mature.

3.1.2. Stade lait mature

Le lait de la lapine y est concentré en matière sèche, matière azote totale et matière grasse au début de la lactation. La teneur du lait en ces éléments décroît entre la 2ème et la 3ème semaine pour augmenter à nouveau en fin de lactation. Plus la femelle produit de lait, moins il est riche (*Lebas*, 1971 ; *Boucher et al.*, 2007). À partir de la 4ème semaine de lactation, le lait s'enrichit en protéines et surtout en lipides. En revanche, sa teneur en lactose, déjà faible, diminue encore et devient nulle au-delà du 30ème jour de lactation (*Lebas*, 2002).

Les teneurs en minéraux, surtout en calcium et en phosphore, tendent à s'accroître tout

au long de la lactation, tandis que celles en potassium et en sodium évoluent en symétrie en maintenant une somme : $Na + K = \text{constante}$. Les oligo-éléments ont les teneurs moyennes suivantes : Zinc : 30 à 50 ppm ; Fer : 2 à 4 ppm ; Cuivre : 1 à 2 ppm ; Manganèse : 0,1 à 0,3 ppm. En ce qui concerne les matières grasses, elles sont composées principalement de triglycérides, mais contiennent une faible quantité d'acides gras libres, de phospholipides et de cholestérol (**Lebas, 2002**).

3.2. Alimentation

L'aliment destiné aux lapins doit être adapté qualitativement et quantitativement à leurs besoins puisque la modification du régime alimentaire affecte la qualité du lait (**Lebas, 1971**).

La quantité de lipides incorporés dans l'aliment maternel influent sur la composition en acides gras du lait de lapine (**Fraga et al., 1989 ; Christ et al., 1996 ; Lebas et al., 1996**). En effet, des études (**Hue Beauvais, 2011 ; 2015**) ont montré qu'un régime obésogène est à l'origine d'une glande mammaire envahie par le tissu adipeux et d'une production de lait dont la teneur en lipides est très importante.

Par ailleurs, une augmentation de la teneur en protéines de l'aliment au-dessus de 21% permet au lait de s'enrichir autant en lipides qu'en protéines (**Fortun-Lamothe, 2003**).

3.3. Rythme de reproduction et état physiologique

La lapine peut être fécondée aussitôt après la parturition ou tout au long de la lactation, et être simultanément gravide et allaitante (**Fortun- Lamothe et Bolet, 1995**).

Les femelles soumises à un rythme de reproduction intensif, à savoir saillie 2 jours après la mise basse, produisent un lait plus gras que celui des femelles soumises à un rythme semi- intensif, c'est-à-dire saillie 10 jours après la mise basse, (192,5 g/kg contre 133 g/kg). Le chevauchement de la lactation et de la gestation impacte, de par le rythme de reproduction intensif, la composition du lait produit (**Moumen et al., 2009**).

3.4. Effet de la race

La composition biochimique du lait ne varie pas de manière significative entre les lapins de la race Néo-zélandaise et ceux de la race Duch (**Cowie, 1968**) ou entre des hybrides commerciaux (**Maertens et al., 2006**). Cependant, **El Sayiad et al., (1994)** ont trouvé des niveaux de protéines brutes significativement plus élevés dans le lait de lapine de race californienne (12,02 g / 100 g) par rapport au lait collecté sur les lapine de race Néo-zélandaise (11,02 g / 100 g).

3.5. Effet de la saison

Les effets du climat et des changements saisonniers n'ont encore été clairement mis en évidence. En revanche, dans des conditions climatiques dont la température avoisine les 30°C, une tendance à la diminution des teneurs en matières grasses, en protéines et surtout en lactose a été observée (**Kustos *et al.*, 1999**).

4. Aspect quantitatif du lait de la lapine

Il existe différentes formes de courbes de lactation. En général, quel que soit le stade de fécondation par rapport à la mise bas, la production quotidienne augmente graduellement durant les trois premières semaines (**Zerrouki *et al.*, 2005 ; Hassan, 2005 ; Lebas et Zerrouki, 2011**).

La production laitière des lapines de souches synthétiques évolue progressivement lors des trois semaines des lactations, elle atteint son maximum à la 3^{ème} semaine aux environs du 17-19^{ème} jour de lactation puis diminue (**Aroun *et al.*, 2021**).

Selon les mêmes auteurs, la décroissance est plus rapide si la lapine a été fécondée immédiatement après la mise bas (**Figure 15**).

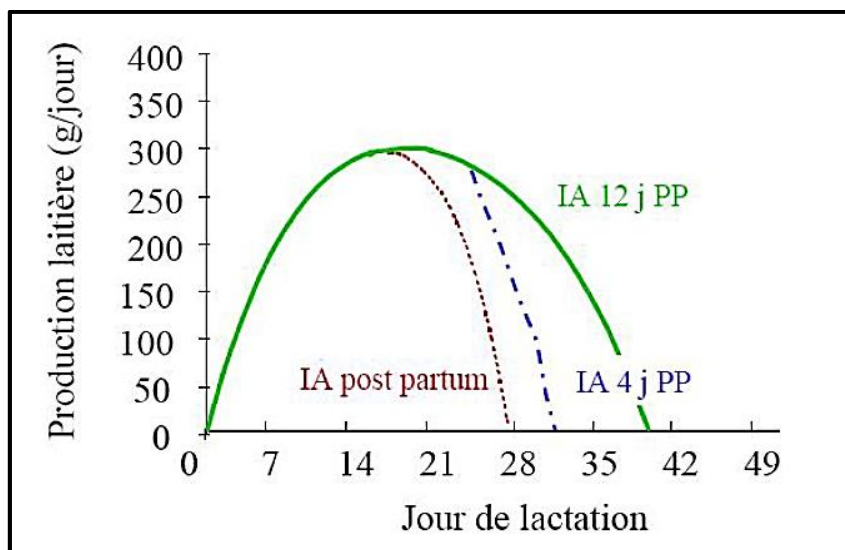


Figure 15 : Evolution de la production laitière de lapines simplement allaitantes ou simultanément gestantes et allaitantes (**Fortun-Lamothe, 2006**).

La production laitière de la lapine augmente avec l'effectif de la portée, mais chaque lapereau consomme alors individuellement un peu moins de lait. Toutefois, en fonction du type génétique, l'accroissement de la production avec la taille de la portée cesse au-delà de 10 à 12 lapereaux allaités, voire moins pour les populations non sélectionnées (**Lebas, 1969 ; Lebas, 2002 ; Zerrouki *et al.*, 2005**).

4.1. Méthodes de mesure de la production laitière

Plusieurs méthodes sont possibles pour mesurer la sécrétion lactée chez la lapine. Il s'agit soit de mesures directes par échographie ou traite de la lapine, soit de mesure indirecte par estimation des variations de poids des animaux au cours de la tétée (**Lebas 1968 ; Lebas et Zerrouki, 2011**).

4.1.1. Mesure par pesées de la mère ou de la portée

L'estimation de la production laitière de la lapine peut être faite par mesure de la différence de poids avant et après tété en pesant soit la mère soit la portée, toujours dans les mêmes conditions (**Lebas et Zerrouki, 2011**). Dans 49,7% des cas la mesure est identique avec les deux méthodes. Par contre quand il existe une différence, dans plus des deux tiers des cas 68,8% la production estimée via la mère est la plus élevée, alors que celle estimée via la portée n'est la plus forte que dans 31,2% des cas ($P < 0,001$).

4.1.2. Mesure par échographie

En Hongrie ils ont testé la tomographie assistée par ordinateur, une méthode qui permet de donner une image d'une section de glande mammaire des lapines et donc d'estimer de manière directe la production laitière. La corrélation entre cette méthode et celle classique est de 0,96 (**Michele et al., 2009**).

4.1.3. Mesure par traite de la lapine

La méthode par la traite de la lapine est une méthode de mesure dites directes (**Lebas, 1970 ; Marcus et al., 1990**). Elle consiste à appliquer sur les lapines la technique utilisée chez les vaches et les brebis, une traite mécanique ou manuelle de la mamelle qui exige de fortes quantités d'ocytocine (2 à 3 UI par animal), qui sont 100 fois supérieures à celles libérées naturellement au cours d'une tétée, et une injection de (chlorpromazine) (0,1 ml/femelle) avant la traite afin de calmer la lapine et de faciliter la manipulation (**Boucher et al., 2007**).

Chapitre III
Généralités sur les perturbateurs
endocriniens

1. Perturbateurs endocriniens

1.1. Système endocrinien

La santé dépend du bon fonctionnement du système endocrinien. Celui-ci est composé de plusieurs organes appelées glandes (composées de cellules endocrines), qui produisent des hormones et les libèrent ensuite dans le sang. Ces hormones sont distribuées dans tout l'organisme et jouent un rôle de « messenger chimique ». Elles ont des fonctions essentielles et variées ; elles stimulent la croissance et le développement, régulent les pulsions et les humeurs (ex. pulsions sexuelles, violence, colère), contrôlent les grandes constantes physiologiques (ex. température corporelle, glycémie, pression artérielle). Cela signifie qu'une altération du système endocrinien peut perturber notre équilibre et, dans certains cas affecter notre santé (Ruaux, 2019) (Figure 16).

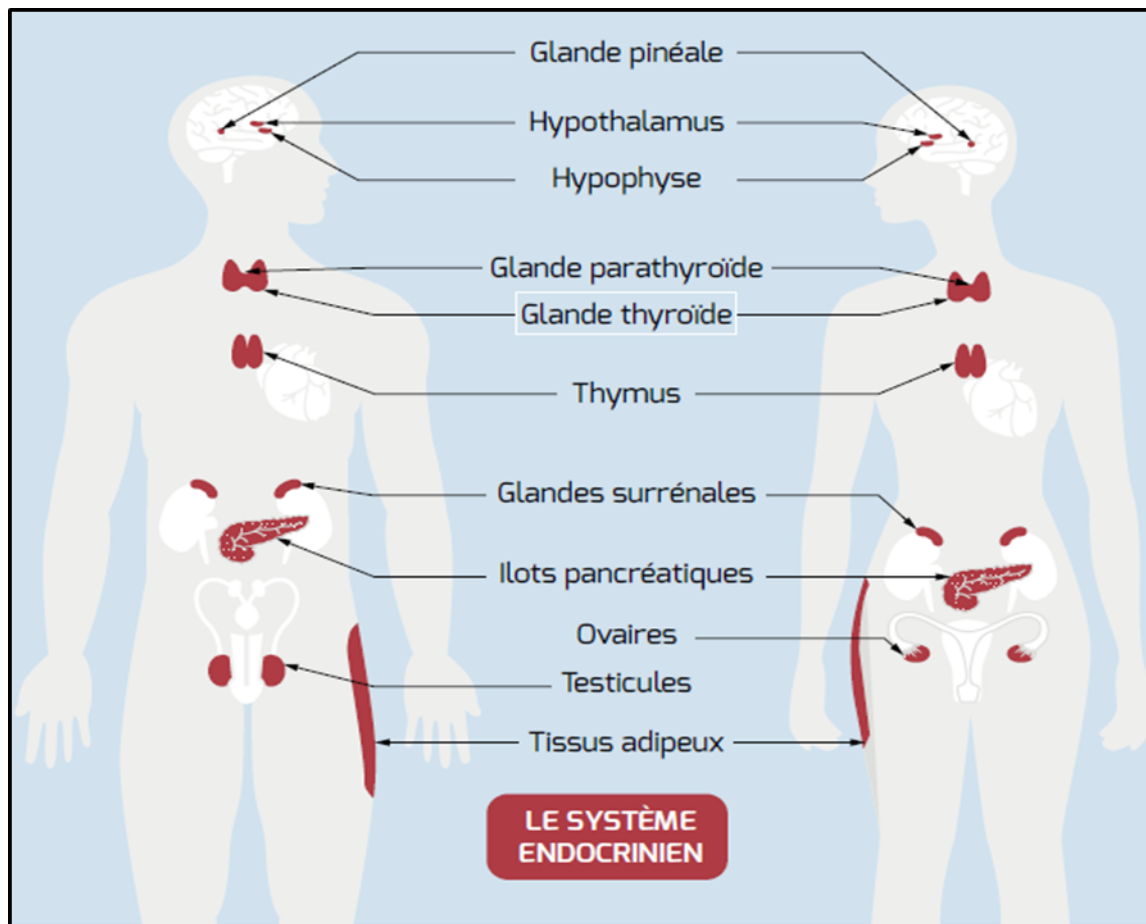


Figure 16 : Le système endocrinien (SE) (INRS, 2016).

1.2. Définition des perturbateurs endocriniens

La définition d'un perturbateur endocrinien PE reste encore sujette à controverse. Mais la plus communément acceptée par la communauté scientifique est celle de l'**Organisation Mondiale de la Santé (OMS)** en **2012** qui décrit ces composés comme « des substances ou des mélanges exogènes altérant les fonctions du système endocrinien et induisant donc des effets nocifs sur la santé d'un organisme et de ses descendants ».

1.3. Cible et mécanismes de perturbation

La majorité des effets néfastes des perturbateurs endocriniens s'exerce sur trois axes hormonaux principaux : l'axe hypothalamo–hypophyso–gonadique, l'axe hypothalamo–hypophyso–thyroïdien et l'axe hypothalamo–hypophyso–surrénalien (**Pillière, 2005**).

Ces substance perturbent le fonctionnement endocrinien de trois façons (**Camard et Colombier, 2019**) :

- Elles peuvent imiter l'activité biologique d'une hormone en se liant à un récepteur cellulaire, entraînant une réponse injustifiée ; c'est l'effet mimétique ou agoniste.
- Elles peuvent se lier au récepteur mais ne pas l'activer ; c'est l'effet de blocage ou antagoniste.
- Enfin, elles peuvent interférer ou bloquer la fabrication ou le contrôle des hormones naturelles ou de leurs récepteurs, par exemple en modifiant leur métabolisme.

2. Pesticides

2.1. Définition

Les pesticides sont, en terme générique utilisés pour désigner toutes les substances naturelles ou de synthèse capables de contrôler, d'attirer, de repousser, de détruire ou de s'opposer au développement des organismes vivants (microbes, animaux ou végétaux) considérés comme indésirables pour l'agriculture. Ils exercent leurs actions au niveau du système hypothalamo-hypophysaire ce qui conduit à perturber les fonctions des hormones « perturbateurs endocriniens", ce sont l'un des rares substances qui sont à la fois toxiques et délibérément rejetés dans l'environnement (**Djabali et Khelili, 2009**).

D'un point de vue réglementaire, on distingue deux grandes catégories de pesticides (INRA, Cemagref, 2005) :

- Les produits phytopharmaceutiques (ppp) au sens de la directive (91/414/CE), plus communément désignés par le terme "produits phytosanitaires" : sont des préparations contenant une ou plusieurs substances actives (produit chimique toxique), utilisé en agriculture et ayant pour fonction de : protéger les végétaux ou produits végétaux contre un organisme nuisible ; exercer une action sur les processus vitaux des végétaux ; assurer la conservation des végétaux ; et détruire les végétaux ou parties de végétaux indésirables.
- Les biocides (définis dans la directive dite "biocides" 98/8/CE) : ce sont des substances actives et des préparations contenant une ou plusieurs substances actives utilisées, par exemple dans des applications comme la conservation du bois, la désinfection ou la lutte antiparasitaire, pour détruire, repousser ou rendre inoffensifs les organismes nuisibles, en prévenir l'action ou les combattre de toute autre manière par une action chimique ou biologique.

2.2. Classification des pesticides

Les pesticides sont habituellement classés par famille en fonction de leur structure chimique : organochlorés, organophosphorés, carbamates, pyrethrinoides, lactones macrocycliques, pyridines, anthranilamides etc. Elles peuvent être également regroupées selon leurs cibles principales qui sont pour la majorité d'entre elles des végétaux, des champignons ou des insectes considérés comme nuisibles à l'agriculture. On détermine les principales classes suivantes de pesticides : les insecticides, les herbicides, les fongicides, les rodenticides, les molluscicides et les fumigants (Boland *et al.*, 2004) (Tableau VII).

Tableau VII : Quelques familles chimiques de pesticides et leur classement selon leur cible
(**Boland *et al.*, 2004**).

Famille chimique	Exemple de molécules	Classement selon cible
Organochlorés	DDT, Clordane , Lindane, Dieldrine, Heptachlore...	Insecticides
Organophosphorés	Malathion, Parathion, Chlorpyrifosa, Diazinon	Insecticides
Carbamates	Aldicarbe, carbaryl, carbofuran,	Insecticides
	Asulame, diallate, terbucarbe, triallate	Herbicides
	Benthiavalarbe	fongicides
Pyréthroïde	Perméthrine...	Insecticides
Lactones macrocycliques	Abemctine doramectine	Insecticides
	Ivermectine...	
anthranilamides	Chlorantraniliprole, Rynaxypyr...	Insecticides

2.3. Voies d'exposition aux pesticides

Les pesticides sont plus ou moins toxiques à l'égard de l'homme qui peut les absorber par contact (voie cutanée et voie oculaire), inhalation (voie respiratoire) ou ingestion (voie digestive) (**Calvet *et al.*, 2005**).

2.3.1. Voie oculaire

Le risque des atteintes chimiques est élevé pour les tissus de l'œil. Le respect des consignes de sécurité et l'utilisation des moyens de protections est nécessaire (**Kim *et al.*, 2017**).

2.3.2. Voie digestive (orale)

Selon **Piche (2008)**, les intoxications les plus sévères se produisent lorsque le pesticide est accidentellement ingéré. L'absorption accidentelle se produit principalement par la contamination des mains ou d'aliments, d'où l'importance de se laver les mains après avoir manipulé des pesticides ou avoir été en contact avec une surface contaminée.

2.3.3. Voie respiratoire

L'exposition par les voies respiratoires constitue la voie d'intoxication la plus rapide et la plus directe. Les pesticides qui sont normalement utilisés sous forme d'aérosol, de brouillard ou de gaz peuvent ainsi être facilement inhalés. Ils peuvent aussi adhérer à des particules de poussières en suspension et parfois même à la fumée de cigarette. Le risque d'exposition par les voies respiratoires est d'autant plus élevé que les travaux sont faits dans un lieu confiné et clos, comme une serre ou un tunnel de culture (**Cherin et al., 2012**).

2.3.4. Voie cutanée

Les pesticides peuvent être absorbés via le revêtement cutané, à travers toute la surface corporelle. L'importance de la pénétration cutanée varie selon les propriétés physicochimiques des produits, et d'autres facteurs externes qui peuvent aussi modifier les degrés de l'intoxication par voie cutanée (l'absence de la protection lors de l'utilisation des pesticides, et aussi certaines conditions environnementales comme l'humidité, le vent ou la température, et le délai entre périodes d'exposition) (**Cherin et al., 2012**).

2.4. Toxicité aux pesticides

La toxicologie humaine des pesticides et des produits utilisés en agriculture est la discipline qui s'efforce d'observer, de traiter et, dans une certaine mesure, de prévenir les désordres organiques ou fonctionnels provoqués chez l'homme par l'absorption d'un grand nombre de substances en vente à des doses souvent considérables pour le traitement des sols et des cultures (**Fournier, 1970**).

Et selon **Marliere (2000)**, le critère utilisé pour rendre compte de la toxicité pour l'homme est la dose journalière admissible ou DJA appelée aussi dose journalière tolérable. Elle est exprimée en mg/kg de poids corporel et par jour et représente la dose maximale qui, si elle est ingérée quotidiennement, n'entraîne pas d'effets chez l'homme. Les effets de l'exposition aux pesticides chez l'homme nécessitent de distinguer :

2.4.1. Toxicité aigüe (à court terme)

La toxicité aigüe est liée à une pénétration massive du produit dans l'organisme, les symptômes apparaissent peu de temps après le contact (24 à 48 heures). Cette toxicité est généralement assez bien connue. Elle est évaluée par la DL50 ou la CL50 (dose ou concentration létale 50), ainsi que par des études sur les propriétés irritantes et allergisantes (**Le Clech, 1998**).

La dose létale 50 correspond à une dose qui provoque la mort de 50% d'un lot d'animaux de laboratoire, plus la DL50 sera élevée, moins le produit sera toxique, en d'autre terme moins un produit est toxique, plus grande est la quantité supportée par l'organisme (DL50 élevée). A l'inverse, un produit très toxique aura une DL50 faible (**Lauchuer, 2007**).

Les signes ou symptômes les plus souvent rapportés lors d'une intoxication aiguë aux pesticides sont les suivants : céphalées, nausées, vomissements, étourdissements, fatigue, perte d'appétit et irritation cutanée ou oculaire (**Samuel et Saint Laurent, 2001**).

2.4.2. Toxicité chronique

La toxicité chronique est le résultat d'une exposition répétée ou continue à des doses faibles. Les signes sont souvent difficiles à reconnaître et le délai avant l'apparition de la maladie peut être très long (**Le Clech, 1998**).

Parfois, celle-ci survient alors que la personne n'est plus exposée aux pesticides depuis des années. Il peut, par ailleurs, être difficile de faire le lien entre l'exposition chronique aux pesticides et les symptômes observés en raison de cette période de latence caractéristique (**Samuel et Saint Laurent, 2001**).

Les effets chronique les plus observé chez les utilisateurs malgré quelque réserve sont des maladies neurologiques, des troubles de fertilité, des malformations, des effets sur le système immunitaire, la perturbation du système endocrinien et surtout des maladie cancéreuse (**Conso et al., 2002 in Louhachi, 2015**).

2.5. Effet sur la reproduction et le développement

Plusieurs études menées chez les animales indiquent que certains pesticides pourraient produire des effets sur la reproduction et/ou sur le développement. Parmi les effets possibles, nous pouvons noter les anomalies du développement embryonnaire (malformations, retard de croissance et de développement), l'avortement spontané, la prématurité, la diminution de la fertilité, l'infertilité, la baisse de libido et la diminution de la production et de la mobilité des spermatozoïdes font partie des effets non tératogènes potentiels (**Samuel et Saint Laurent, 2001**).

Et selon **Renauld-Roger et al (2005)**, les pesticides ont été répertoriés comme autre xénobiotique principal affectant la fertilité du système reproducteur, car l'effet comprend toutes les étapes de la reproduction qui vont de la production des gamètes à la maturité sexuelle des individus en passant par la fécondation, la nidation de l'œuf puis le développement embryonnaire et fœtal. Les stades sont affectés par des facteurs environnementaux et l'effet des pesticides sur eux.

3. Abamectine

3.1. Définition

L'abamectine (ABM) est un produit lactone macrocyclique dérivé du micro-organisme du sol *Streptomyces avermitilis* sous forme de produits de fermentation. C'est un mélange d'ivermectine contenant environ 80% d'ivermectine B1a et 20 % d'ivermectine B1b (**Figure 17**). Ces deux composants, B1a et B1b ont des propriétés biologiques et toxicologiques similaires. L'ABM est utilisé comme insecticide et acaricide dans de nombreuses régions du monde (**Jargot et al., 2013**) et est toujours l'un des plus courants pesticides utilisés en Algérie (**Khaldoun et al., 2015**).

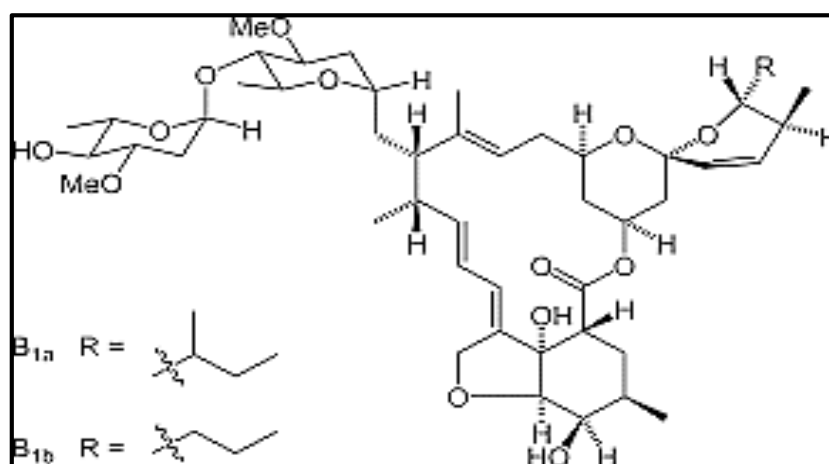


Figure 17 : Structure chimique de l'Abamectine (INRS, 2016).

3.2. Mode d'action

L'abamectine est neurotoxique. Elle empêche la transmission de l'influx nerveux des nerfs aux muscles. Les ravageurs sont rapidement paralysés, cessent de se nourrir et meurent après 3 à 4 jours. Elle agit de deux manières :

- En stimulant la production d'acide γ -aminobutyrique (GABA), neurotransmetteur inhibiteur GABAergique responsable de l'arrêt de la transmission nerveuse
- En activant le canal chlore de manière irréversible induisant un effet inhibiteur responsable d'un blocage de l'influx nerveux (**Pulce et al., 2012**).

3.3. Toxicité

L'abamectine est un produit hautement toxique pour les insectes et peut aussi être toxique pour les mammifères. Les préparations concentrées émulsifiables peuvent causer une irritation légère à modérée des yeux et une légère irritation de la peau. Les symptômes d'intoxication observés chez les animaux de laboratoire comprennent la dilatation des pupilles, les vomissements, les convulsions et/ou les tremblements et le coma. L'abamectine agit sur les insectes en interférant avec la transmission neuronale et neuromusculaire. Il agit sur un type spécifique de synapse situé uniquement dans le cerveau et est protégé par la barrière hémato-encéphalique. Cependant, à des doses très élevées, la barrière hémato encéphalique mammalienne peut être pénétrée, entraînant des symptômes de dépression du SNC (**Boels *et al.*, 2012**).

L'intoxication par l'abamectine peut altérer la fonction hépatique (**Khaldoun *et al.*, 2013**), la fonction rénale (**Khaldoun *et al.*, 2015**) mais aussi la bioénergétique mitochondriale (**Zanoli *et al.*, 2012**).

Pour des doses supérieures à 100 mg/kg, on peut observer un coma, une hypotension et des complications à type de pneumopathies d'inhalation possiblement en lien avec les excipients de type solvant (**Robert Garnier *et al.*, 2012**)

Deuxième partie
Partie expérimentale

Chapitre I

Matériel et méthodes

Notre travail entre dans le cadre des travaux de thèse de doctorat de l'équipe de recherches « **Ressources Génétiques et Physiologie Animale** » dirigée par **Pr DAOUDI ZERROUKI Nacira** et les doctorantes **M^{elle} AROUN Rabiha** et **M^{me} TLILI Thiziri** au sein du laboratoire « **Ressources Naturelles** » de l'université Mouloud Mammeri de Tizi Ouzou.

Les données du lait récolté et les résultats de leurs analyses qualitatives (biochimiques) ainsi que les lames histologiques colorées à l'HE ont été récupérés auprès des doctorantes qui ont effectué toute l'expérimentation proprement dite.

L'objectif de cette étude est d'évaluer l'effet d'une exposition à une formulation pesticide à base d'abamectine sur les aspects qualitatifs du lait (analyse physicochimique du lait) durant la lactation chez des lapines de souche synthétique suivies durant la lactation.

1. Site du déroulement de l'expérimentation

Cette étude a été menée sur des lapines de souche synthétique élevées au niveau de l'élevage de Tizirt, Agni Rehan, route de Tifra, situé à 43 kilomètres au nord du chef-lieu de la wilaya de Tizi Ouzou. L'unité d'élevage est divisée en divers enceintes et comprend : une cellule d'élevage, une cellule d'engraissement, une cellule pour le stockage d'aliment.

Les vingt quatre lapines utilisées ont été nourries à volonté avec un aliment solide commercialisé et composé de 25% de maïs, 36% de luzerne, 26% de blé, 12% de tourteau de soja, 1% de CMV (1-Lysine) et de méthionine DL 99%.

2. Animaux

Les animaux utilisés dans cette étude sont des lapines issues de la souche synthétique (SS), appartenant à la souche ITELV 2006 acquise auprès de l'Institut technique des élevages (ITELV) et installée à la station d'élevage cynicole de Tizirt (Tizi-Ouzou), Algérie en 2011 (**Zerrouki et al., 2014**). Cette souche présente de nombreuses caractéristiques reproductives intéressantes. C'est un génotype qui a été créé par insémination artificielle (IA) entre des femelles de la population locale algérienne et des mâles de la souche française « INRA2666 », sélectionnée pour sa prolificité (**Gacem et al., 2008**).

3. Pesticide utilisé

Le produit testé durant cette expérimentation est une formulation pesticide à base d'abamectine ; matière active appartenant à la famille chimique des avermectines. Un pesticide efficace sur plusieurs ravageurs nuisibles.

4. Mise en lot des lapines

Cette étude a été faite sur vingt quatre lapines allaitantes de souche synthétique (SS) dont l'âge était de quatre mois au début de l'expérimentation et d'un poids corporel moyen homogène. Les lapines ont été suivies pendant lactation après avoir été inséminées artificiellement (palpation abdominale 12 jours après l'IA) et réparties en deux groupes de douze lapines chacun comme suit :

- **Groupe Témoin (Tm)** : les lapines recevaient quotidiennement une quantité d'eau distillée.
- **Groupe Traité (Tr)** : les lapines recevaient quotidiennement une quantité de solution du pesticide dilué selon le poids corporel moyen quotidien.

Un suivi quotidien du poids des lapines a été réalisé avant leur gavage.

5. Méthodologie

5.1. Prélèvement des échantillons du lait

Lors de cette étude, les prélèvements des échantillons de lait ont été réalisés par les doctorantes, un jour sur deux pendant toute la période de lactation (21 jours), par traite manuelle (sans injection d'ocytocine) après stimulation des tétines de ces lapines sous contention. La collecte du lait a été faite dans des tubes en plastique stérilisés avant la tétée en respectant les conditions d'hygiène. Une analyse biochimique du lait a été effectuée.

5.2. Evaluation des paramètres physico-chimiques du lait des lapines

Les paramètres physico-chimiques étudiés sont les principaux indicateurs de la valeur nutritionnelle du lait. Les analyses effectuées sont :

- Le PH.
- La densité.
- Le taux de lactose.
- Le taux protéique.
- Le taux de matières grasses.
- L'extrait sec total (EST).
- L'extrait sec dégraissé (ESD).

5.2.1. Analyse des caractéristiques physiques du lait

PH

La détermination du pH a été réalisée directement sur l'échantillon à l'aide d'un pH-mètre de type HANA, la variation de deux résultats issus de deux déterminations successives ne devaient pas dépasser 0.10 pH.

- **Mode opératoire**

- Calibrer le pH-mètre quotidiennement avant chaque utilisation avec des solutions de références en commençant toujours par la solution tampon à pH7 puis la solution tampon à pH4.
- Prendre le lait à 20°C, bien agiter pour assurer une parfaite homogénéisation de la matière grasse et puis verser un échantillon dans un bécher.
- Introduire l'électrode dans l'échantillon et lire directement la valeur indiquée sur le pH-mètre.
- Rincer l'électrode avec l'eau distillée puis séché avec du papier buvard après chaque mesure ou calibrage.

- **Expression des résultats**

Les résultats sont instantanément affichés sur l'écran en unités de pH à 20°C avec deux chiffres après la virgule.

Densité

L'appareil utilisé pour mesurer la densité du lait est le Thermo-lacto-densitomètre, spécialement connu pour mesurer les densités entre 1025 et 1036. Il détermine la densité du lait à 20° C en la comparant à celle de l'eau à la même température. La densité du lait s'exprime en degré Quevenne ou degré densimétriques.

- **Matériel**

- Thermo lactodensimètre
- Eprouvette transparent d'une capacité de 250 ml de diamètre suffisant pour que le lactodensimètre ne touche pas les parois.

- **Mode opératoire**

- Bien homogénéiser l'échantillon à environ 20° C tout en évitant la formation de la mousse.
- Verser l'échantillon dans l'éprouvette inclinée pour éviter la formation des mousses.
- Introduire doucement le Thermo-lacto-densimètre et attendre qu'il soit complètement au repos.

- Réaliser la lecture en degré Quevenne correspondant au trait de l'échelle directement supérieur qui coïncide avec le niveau du liquide.

- **Expression des résultats**

La lecture se réalise à 20°C. Si elle se fait à une température différente à 20°C, la densité doit être corrigée en additionnant ou soustrayant 0.2 pour chaque degré centigrade supérieur ou inférieur à 20°C :

Si T est > 20°C $D = D^{\circ} + 0.2$

Si T est < 20°C $D = D^{\circ} - 0.2$

T : température D° : la densité.

5.2.2. Analyse des caractéristiques biochimiques du lait

- ✚ **Taux de lactose et le taux protéique**

Le taux de lactose et le taux protéique ont été analysés par un Milk LACTOSCAN, un nouvel appareil automate pour analyser rapidement les différents paramètres physico-chimiques du lait (taux de lactose, taux protéique, taux de la matière grasse, E.S.D, pH, point de congélation), par utilisation d'un seul et même échantillon de 25 ml de lait non acidifié dans un bécher.

- **Expression des résultats**

Les résultats donnés par le Milk LACTOSCAN pour les taux du lactose et protéique sont donnés en pourcentage (%).

- ✚ **Taux de matière grasse**

Les résultats de la matière grasse donnés par le Milk LACTOSCAN ont été confirmés pour chaque échantillon par l'utilisation de la méthode de référence Gerber (ou acido-butyrométrique).

- **La méthode acido-butyrométrique**

La méthode acido-butyrométrique est une technique conventionnelle qui permet de déterminer la teneur en matière grasse du lait.

- **Principe**

La méthode repose sur la séparation de la matière grasse de l'échantillon par centrifugation en présence de l'alcool isoamylique dans un butyromètre après attaque des éléments du lait par de l'acide sulfurique H₂SO₄.

- **Matériel**

- Butyromètre du lait muni d'un bouchon approprié et gradué de 0 à 6.
- Pipettes graduées de 1 et 10 ml à lait.
- Pipette ou système automatique permettant de délivrer 10.0 ± 0.2 ml d'acide sulfurique.
- Pipette ou système automatique permettant de délivrer 1.00 ± 0.05 ml d'alcool amylique.
- Centrifugeuse Gerber.
- Bain marie.

- **Réactifs**

- Acide sulfurique à 91%.
- Alcool iso amylique.

- **Mode opératoire**

- Prendre, à l'aide d'une pipette, 10 ml d'acide sulfurique et l'introduire dans le butyromètre.
- Prélever un volume de 11 ml d'un échantillon bien homogénéiser avec la pipette à lait et le verser dans le butyromètre sans mouiller le col.
- Mesurer 1ml d'alcool iso-amylique à l'aide d'une pipette et l'introduire dans le butyromètre.
- Boucher le butyromètre, agiter lentement jusqu'à ce que le mélange soit homogène (pour la dissolution complète de la caséine par l'acide sulfurique).
- Placer celui-ci dans la centrifugeuse (placer les butyromètres par deux, en équilibre, bouchon vers la périphérie) pendant 5 min à 360 tours / min à une température de 65 °C.
- Retirer le butyromètre et faire la lecture.

- **Expression des résultats**

Le résultat de la teneur en matière grasse du lait est obtenu par lecture directe sur l'échelle du butyromètre.

- Une Modification avec le bouchon poussoir est possible pour que la colonne grasse se place sur l'échelle graduée (il est préférable de descendre la colonne grasse).
- La lecture se fait au niveau le plus bas du ménisque supérieur et du niveau le plus bas du ménisque inférieur de la colonne grasse. Elle doit être effectuée immédiatement après l'arrêt de la centrifugation ; si la séparation est nette (colonne de graisse bien transparente) sinon après quelques minutes de séjour au bain- marie à 65- 70 °C.
- Pour effectuer la lecture correctement il faut tenir le butyromètre en position verticale à hauteur de l'œil.

✚ **Extrait sec total (EST)**

Sous la dénomination d'extrait sec total (EST) ou matière sèche d'un aliment, on désigne la totalité de ses éléments constitutifs non volatils après dessiccation d'une quantité de lait par évaporation.

- **Principe**

Dessiccation par évaporation d'une certaine quantité de lait à $103\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$. L'extrait sec total est donné à l'aide d'un dessiccateur.

- **Appareillage**

-Capsule en platine.

-Dessiccateur.

-Pipette à lait de 5ml.

- **Mode opératoire**

- Poser la capsule séchée sur la balance de dessiccateur et tarer

- Peser 5 g du lait dans la capsule à l'aide d'une pipette sous forme de gouttes puis bien étaler

- Fermer le dessiccateur et lancer la dessiccation en appuyons sur le bouton star

- **Expression des résultats**

Le résultat est instantanément affiché sur l'écran du dessiccateur en pourcentage %.

✚ **Extrait sec dégraissé (ESD)**

L'extrait sec dégraissé (ESD) dégraissée est obtenu par différence entre la matière sèche totale et la matière grasse. Il est exprimé en pourcentage % et déterminé par la formulation suivante

$$\text{ESD} = \text{EST} - \text{MG}$$

ESD : extrait sec dégraissée.

EST : extrait sec total.

MG : matière grasse.

5.3. Sacrifice des lapines et récolte du tissu mammaire

A la fin de l'expérimentation réalisée par les doctorantes, les lapines ont été sacrifiées par décapitation, et afin de faciliter le prélèvement et le détachement de la glande mammaire elles ont été accrochées par les deux pattes postérieures. Une incision sur la peau est réalisée au niveau de la naissance de la cuisse. Des mouvements minutieux et très délicats sont effectués, permettant de prélever le tissu mammaire et le détacher, d'une part de l'abdomen et d'autre part de la peau de la lapine (**Figure 18**).



Figure 18 : Incision de la peau pour prélèvement et détachement de la glande mammaire (Aroun *et al.*, 2021).

Une fois prélevé, le tissu mammaire est débarrassé de tout tissu adipeux et musculaire (Figure 19).

Le prélèvement était immédiatement immergé dans un liquide fixateur tel que le formol afin de bien conserver les tissus mammaires.



Figure 19 : Tissu mammaire prélevé (Aroun *et al.*, 2021).

5.4. Etude histologique

Les différentes étapes histologiques ont été réalisées au niveau du laboratoire anatomo-histo-pathologique du centre hospitalo-universitaire (CHU) de Tizi-Ouzou. Elles sont ordonnées comme suit :

5.4.1. Fixation

Elle a pour but la conservation des structures dans un état aussi proche que possible de leur état vivant, avec arrêt de toutes activités mitotique et enzymatique. Ainsi que le durcissement de la pièce anatomique. Les liquides fixateurs les plus utilisés en pratique courante sont le formol à 10%. La durée de la fixation varie selon le volume des prélèvements.

5.4.2. Déshydratation

Le but de cette étape est d'éliminer l'eau intracellulaire, Ceci par passage du prélèvement dans des bains d'alcool de concentrations croissantes (70, 90,100). Cette étape prépare l'inclusion, vu que la paraffine est hydrophobe.

5.4.3. Imprégnation

On utilise dans cette étape d'imprégnation dans le xylène, solvant intermédiaire favorable aux échanges membranaires entre l'alcool ↔ xylène d'une part et xylène ↔ paraffine d'autre part.

5.4.4. Inclusion

Elle a pour but de permettre la réalisation de coupes fines à l'aide d'une inclusion dans la paraffine. L'inclusion est réalisée au niveau d'un automate de paraffine dit d'enrobage.

5.4.5. Mise en bloc

La paraffine liquide est coulée dans un petit moule. Après refroidissement, un bloc de paraffine dur contenant à son intérieur la pièce prélevée est formé.

5.4.6. Confection des coupes

Le passage du bloc de paraffine dans un microtome permet de réaliser des sections de 1µm disposées en séries régulières sous forme d'un ruban.

✚ Déparaffinage

Il consiste à éliminer la paraffine. Les lames sont placées dans une étuve (de 45 à 60°C) pendant 30min afin d'éliminer la paraffine périphérique.

✚ Réhydratation

Elle permet l'élimination de la paraffine intracellulaire, en immergeant les lames dans des bains d'alcool de degrés décroissant (100, 90, 70), puis dans de l'eau distillée.

5.4.7. Coloration hématoxyline -éosine

Son but est d'accentuer les contrastes afin de différencier les différents constituants tissulaires (noyau, membrane plasmique et cytoplasme). L'hématoxyline est un colorant basique, qui colore les noyaux en bleu/violet, en se fixant sur les acides nucléiques. L'éosine est un colorant acide, qui colore le cytoplasme en rose et les autres éléments cellulaires basiques en rose/rouge plus ou moins vifs selon leur acidophile.

5.4.8. Montage et observation microscopique

Les coupes colorées sont montées entre lame et lamelle avec une résine synthétique (Eukit). On obtient ainsi des lames histologiques prêtes à être observées au microscope optique de type VIOLA à différents grossissement (Gx4, Gx10 et Gx40), doté d'une tablette pour la prise des photos pour l'étude morphométrique (**Figure 20**).



Figure 20: Microscope optique VIOLA.

5.5. Etude morphométrique

Afin de soutenir les résultats histologiques obtenus, une étude morphométrique a été faite à l'aide d'un logiciel Axio-Vision (version 4.8.2.0) de la compagnie Carl Zeiss Imaging qui permet de déterminer les des différentes mesures des constituants des tissus et à différents grossissements (Gx4, Gx10, Gx40).

Les paramètres du tissu mammaire mesurés dans notre étude ont été fait au grossissement Gx10 pour les 2 lots ; témoin et traité, pour faire une comparaison entre eux. Ils sont :

- Les diamètres des acini (μm).
- Les surfaces des acini (μm^2).
- Les surfaces de la lumière des acini (μm^2).
- Les surfaces des épithéliums des acini (μm^2).

6. Analyse statistique

L'étude statistique a été réalisée sur les poids des lapines et de la glande mammaire, sur les paramètres physicochimiques du lait durant de lactation, ainsi que sur les données morphométriques de différents paramètres tissulaires de la glande mammaire des deux lots témoin et traité. Le logiciel utilisé est JASP Team (2020) version 0.14.1 (BibTex) permettant d'utiliser des procédures d'analyse standards. Les résultats obtenus sont exprimés par la moyenne \pm l'erreur standard à la moyenne (ESM) :

- Si $P > 0,05$: la différence n'est pas significative (NS).
- Si $P \leq 0,05$: la différence est significative (*).
- Si $P < 0,01$: la différence est très significative (**).
- Si $P < 0,001$: la différence est hautement significative (***)).
- Si $P < 0,0001$: la différence est très hautement significative (****).

Chapitre II

Résultats et discussion

7. Résultats

7.1. Données pondérales

Les poids vifs moyens des vingt-quatre lapines des deux lots (témoin et traité) sont illustrés dans le **tableau VIII**.

Tableau VIII : Poids vifs moyens des lapines appartenant aux deux lots (témoin et traité).

	Lot	Moyenne	ESM	P	Signification
Pi (g)	Tm	4470	120,1	P>0,05	(NS)
	Tr	4402	115,7		
Pf (g)	Tm	4051	115,5	P>0,05	(NS)
	Tr	3956	194,9		
PT GM(g)	Tm	148,9	8,5	P<0,05	*
	Tr	111,3	14,3		
P relatif GM(g)	Tm	3,72	0,3	P>0,05	(NS)
	Tr	2,83	0,4		

Poids corporel avant traitement (**Pi**), Poids corporel au sacrifice (**Pf**), Poids de la glande mammaire (**PTGM**), Poids relatif de la glande mammaire (**P relatif GM**), Effectif **Tm=12**, Effectif **Tr=12**, Différence non significative (**NS**), Différence significative (*).

7.1.1. Poids des lapines au début et à la fin de l'expérimentation

Au début de l'expérimentation, les lapines avaient un poids moyen de 4470 g pour le lot témoin et un poids moyen de 4402 g pour le lot traité. Aucune différence significative n'est observée (P>0,05) (**Figure 21**).

Au sacrifice, les lapines du lot témoin et du lot traité ont respectivement un poids moyen de 4051g et de 3956g. Aucune différence significative entre les deux lots n'est observée (P>0,05) (**Figure 22**).

Cependant on constate une différence pondérale entre le début de traitement et à la fin du traitement, (juste avant le sacrifice) avec une perte de poids de plus de 300g dans les 2 lots (**Figures 21 et 22**).

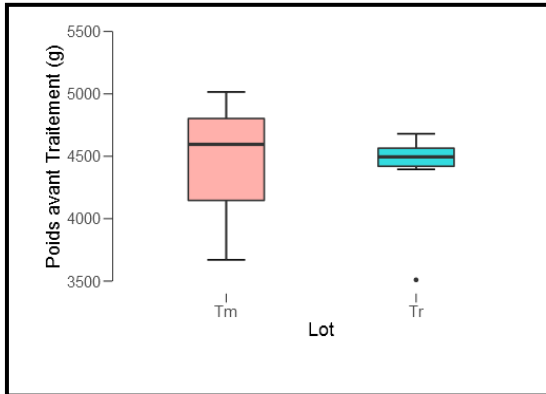


Figure 21 : Poids moyens avant traitement des lapines des deux lots témoin (Tm) et traité (Tr), exprimés en gramme (g).

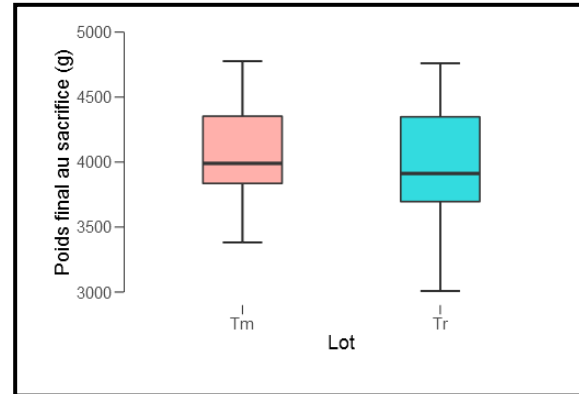


Figure 22 : Poids moyens au sacrifice des lapines des deux lots témoin (Tm) et traité (Tr), exprimés en gramme (g).

7.1.2. Poids de la glande mammaire

Le poids moyen de la glande mammaire au sacrifice présentait une différence significative ($P < 0,05$) entre les deux lots ; 148,9 g pour le lot témoin et 111,3 g pour le lot traité (**Figure 23**). Par contre nous n’observons pas de différence significative pour le poids relatif de la glande mammaire quel que soit le lot considéré (**Figure 24**).

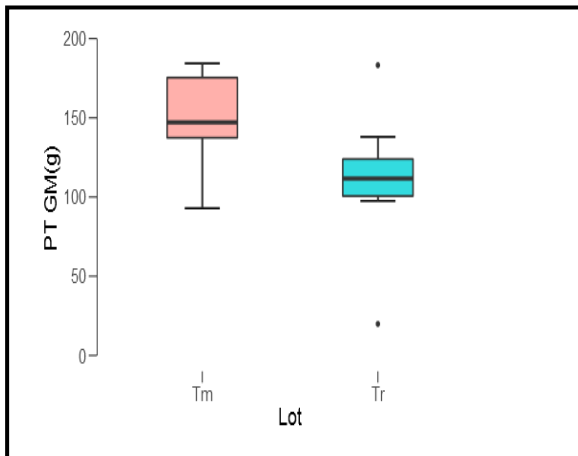


Figure 23 : Poids totale moyens de la glande mammaire pour les deux lots témoins (Tm) et traité (Tr), exprimé en gramme (g).

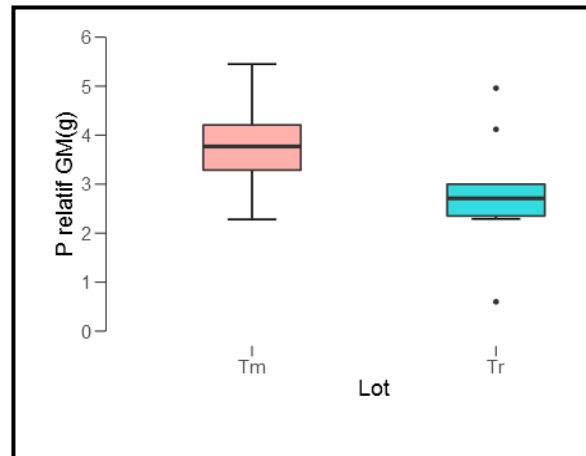


Figure 24 : Poids relatif moyen de la glande mammaire pour les deux lots témoins (Tm) et traité (Tr), exprimé en gramme (g).

7.2. Paramètres physicochimique du lait

7.2.1. Paramètres physiques

Les résultats moyens des paramètres physiques des laits analysés des deux lots en période de lactation sont illustrés dans le **tableau IX**.

Tableau IX : Résultats des taux moyen des teneurs des paramètres biochimiques du lait des lapines des deux lots (Tm : témoin, Tr : traité) durant les trois premières semaines de lactation.

Paramètres physiques	Témoin			Traité			P			Signification		
	S1	S2	S3	S1	S2	S3	S1	S2	S3	S1	S2	S3
PH	6,75	7,02	7,23	6,69	7,13	7,32	P>0,05	P>0,05	P>0,05	(NS)	(NS)	(NS)
Densité	1,05	1,08	1,08	1,05	1,05	1,07	P>0,05	P>0,05	P>0,05	(NS)	(NS)	(NS)

Effectif **Tm=12**, Effectif **Tr=12**, Différence non significative (NS).

Ph

Le pH moyen du lait frais de lapines étudiées ne varie pas entre les deux lots, au cours des trois semaines de lactation puisqu'aucune différence significative n'a été enregistrée ($P>0,05$). Par contre on constate une légère augmentation du pH moyen au cours de la lactation intra lot dans les deux groupes : témoin et traité.

Densité

Les densités moyennes du lait calculées dans les deux lots (témoin et traité) ne présentent aucune différence significative entre elles au cours de la lactation ($P>0,05$).

Cependant, des variations ont été observées pour les deux lots au cours des différentes semaines de lactation qui se traduisent par : une augmentation de la densité du lot témoin et une stabilisation du lot traité lors de la deuxième semaine puis une stabilisation du lot témoin et une augmentation du lot traité lors de la troisième semaine.

7.2.2. Paramètres biochimiques

Les résultats des taux moyens des teneurs des différents paramètres biochimiques des laits analysés des deux lots en période de lactation sont illustrés dans le **tableau X**.

Tableau X : Résultats moyens du pH et de la densité des laits de lapines des deux lots (Tm : témoin, Tr : traité) durant les trois premières semaines de lactations.

Paramètres biochimiques	Témoin			Traité			P			Signification		
	S1	S2	S3	S1	S2	S3	S1	S2	S3	S1	S2	S3
Matière grasse (g/l)	109,32	26,12	24,1	129	59,8	17,7	P>0,05	P>0,05	P>0,05	(NS)	(NS)	(NS)
Protéine	42,14	54,76	52,9	36,8	31,12	44,58	P>0,05	P>0,05	P>0,05	(NS)	(NS)	(NS)
Lactose (g/l)	58,5	74,2	71,6	52,8	39,3	53,21	P>0,05	P>0,05	P>0,05	(NS)	(NS)	(NS)
MSNG (%)	109,23	132,11	129,82	99,91	78,62	102,72	P>0,05	P>0,05	P>0,05	(NS)	(NS)	(NS)

Effectif Tm=12, Effectif Tr=12, Différence non significative (NS).

✚ Matière grasse

Aucune différence significative de la teneur en matière grasse des laits n'a été observée entre les deux lots (témoin et traité) durant la lactation (P>0,05). En effet, au cours des différentes semaines de lactation, on a observé une chute de la teneur de la matière grasse des lots témoin et traité qui s'arrête à la deuxième semaine afin de se stabiliser pour le lot « Tm » et qui continue jusqu'à la troisième semaine pour le lot « Tr ».

✚ Protéines

La teneur en protéines mesurée sur les échantillons de lait des lapines des lots témoin et traité à différents stades de lactation ne montrent aucune différence significative entre elles (P>0,05).

On remarque qu'à la première semaine, les taux protéiques sont approximativement les mêmes pour les deux lots. A la deuxième semaine le lot témoin subit une augmentation alors que le traité subit à l'inverse une légère diminution. Lors de la troisième semaine on note une augmentation de la teneur en protéines des laits du lot traité alors que les laits du lot témoin s'appauvrissent en protéines.

Lactose

Aucune différence significative n'est observée entre les deux lots pour la teneur des laits en lactose durant la période de lactation ($P > 0,05$). Cependant au cours des différentes semaines de lactation, des variations du taux moyen du lactose ont été observées pour les deux lots : lors de la première semaine, les taux sont presque similaires entre les deux lots. A la deuxième semaine de lactation, on note une augmentation de la teneur en lactose dans les laits du lot témoin et une diminution dans les laits du lot traité.

A la troisième semaine, les taux moyens en lactose des laits des deux lots sont de même niveau et plus élevées par rapport à la première semaine, indépendamment du lot.

Matière sèche non dégraissée MSND

La teneur en matière sèche non dégraissée ne présente pas de différence significative entre les deux lots témoin et traité ($P > 0,05$).

Comme pour les autres paramètres étudiés, le taux moyen de matière sèche non dégraissée présente des variations à différentes semaines de lactation et dans les deux lots.

Dans le lot témoin, la teneur en MSND contenue dans les laits subit une augmentation lors de la deuxième semaine suivie d'une diminution à la troisième semaine par contre chez le lot traité la teneur en MSND diminue à partir de la deuxième semaine pour atteindre la teneur la plus basse à la troisième semaine.

7.3. Etude histomorphométrique de la glande mammaire

7.3.1. Etude histologique

Les coupes histologiques réalisées sur les tissus mammaires prélevés chez les lapines des 2 lots ; témoin et traité ont été observées à différents grossissements (10 et 40) dans le but de mettre en évidence des éventuelles altérations tissulaires mammaires provoquées par ce pesticide.

Chez les lapines témoins, l'observation microscopique des coupes histologiques montre une structure classique normale d'un tissu mammaire sain sans lésions visibles. Alors que chez les lapines traités, l'observation des lames montre des modifications morphologiques des tissus mammaires bien visibles par rapport au lot témoin ; les acini présentent des surfaces plus grandes que celles du lot témoin, de même pour les surfaces des lumières et des épithéliums acini mammaires (**Figure 25 et 26**).

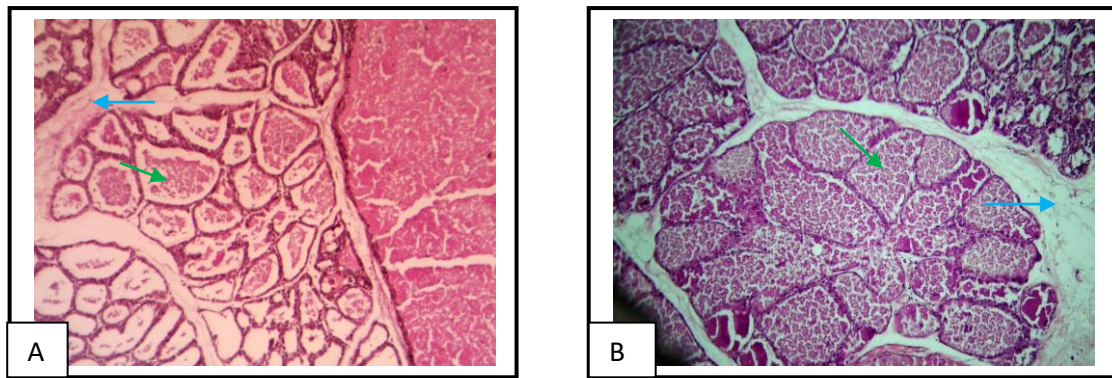


Figure 25 : Coupes histologiques du tissu mammaire d'une lapine allaitante de souche synthétique témoin (A) et traité (B) colorées à l'HE et observées au grossissement 10. **Flèche verte** : acinus. **Flèche bleu** : tissu conjonctif.

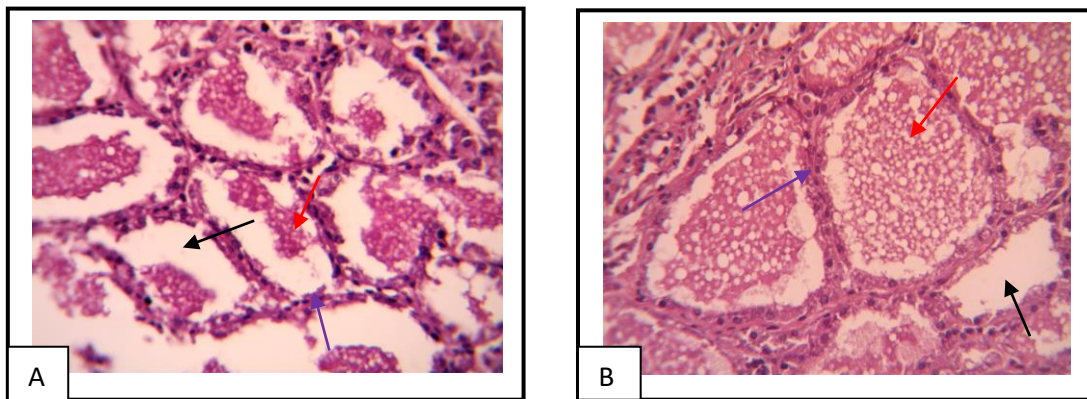


Figure 26 : Coupes histologiques du tissu mammaire d'une lapine allaitante de souche synthétique témoin (A) et traité (B) colorées à l'HE et observées au grossissement 40. **Flèche noir** : lumière d'un acinus. **Flèche rouge** : sécrétions. **Flèche violette** : épithélium.

7.3.2. Etude morphométrique

L'analyse morphométrique réalisée sur les lames de tissus mammaire des lapines des deux lots a été réalisée afin de confirmer les différentes observations notées lors de l'étude histologique, et cela à travers le calcul de certains paramètres, à savoir : les diamètres des acini, les surfaces des acini, les surfaces de la lumière des acini et les surface de l'épithélium des acini (**Figure 27**).

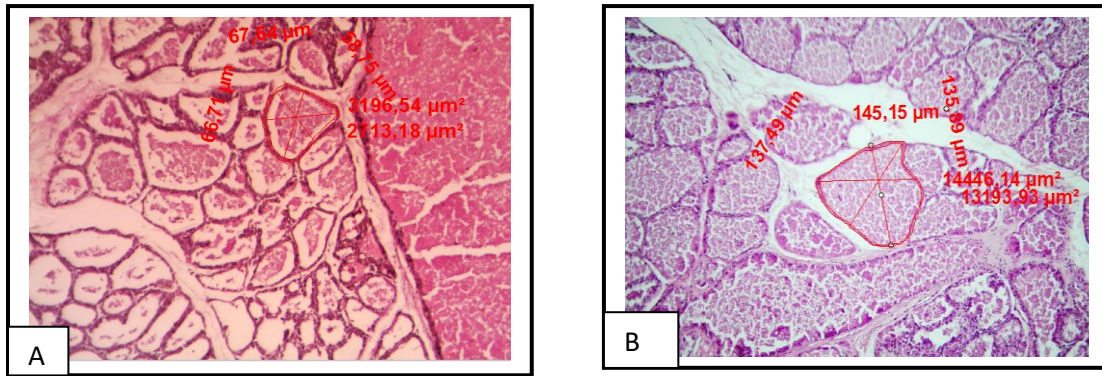


Figure 27 : Coupes histomorphométriques du tissu mammaire d'une lapine allaitante de souche synthétique témoin (A) et traité (B) colorées à l'HE et observées au grossissement 10.

Cette analyse nous a permis d'obtenir les résultats présentés dans le tableau XI.

Tableau XI : Résultats morphométriques des différents paramètres de la glande mammaire chez les lapines les deux lots (témoin et traité).

	Lot	Moyenne	ESM	P value	Signification
Diamètre des acini	Tm	50,50	0,809	P>0,05	(NS)
	Tr	72,53	18,63		
Surface des acini	Tm	2214,03	76,61	P<0,01	(*)
	Tr	2542,40	81,77		
Surface de la lumière des acini	Tm	1645,84	66,91	0,01	(**)
	Tr	1802,69	67,66		
Surface de l'épithélium des acini	Tm	568,19	13,19	0,001	(***)
	Tr	739,70	18,38		

Différence non significative (NS), Différence significative (*), Différence très significative (**), Différence hautement significative (***). Effectif **Tm=6**, Effectif **Tr=6**.

✚ Diamètre des acini mammaires

Les diamètres moyens des acini mammaires mesurés sur les lames du tissu épithélial mammaire des lapines du lot témoin montrent des résultats inférieurs à ceux notés chez les lapines du lot traité (50,50 μm vs 72,53 μm). La différence entre les deux lots est non significative ($P>0,05$) (**Figure 28**).

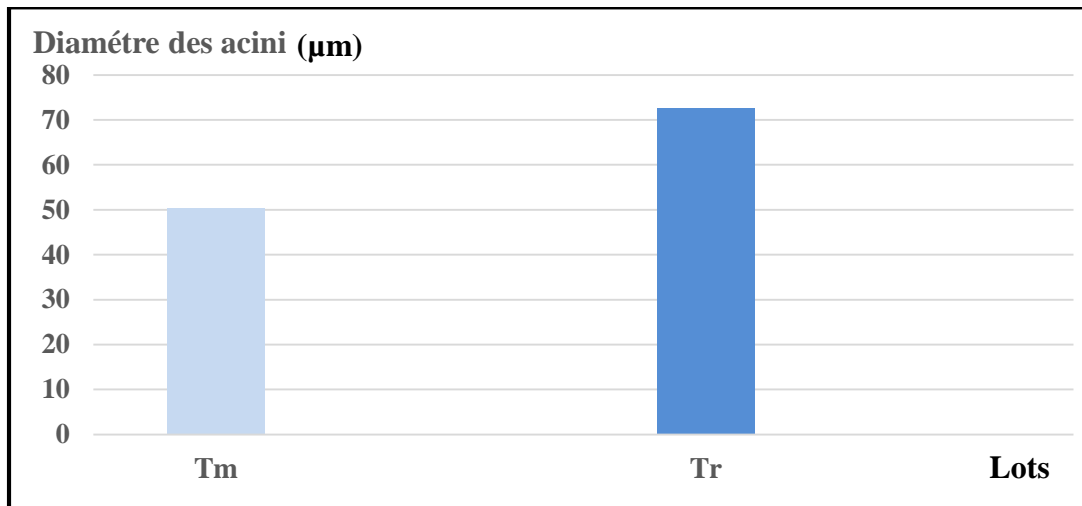


Figure 28 : Diamètres moyens des acini mammaires dans les deux lots.

✚ Surface des acini

Une différence significative ($P<0,05$) a été enregistrée pour les moyennes de la surface des acini des lots témoin et traité qui présentent respectivement une moyenne de 2214,03 μm^2 et de 2542,40 μm^2 (**Figure 29**).

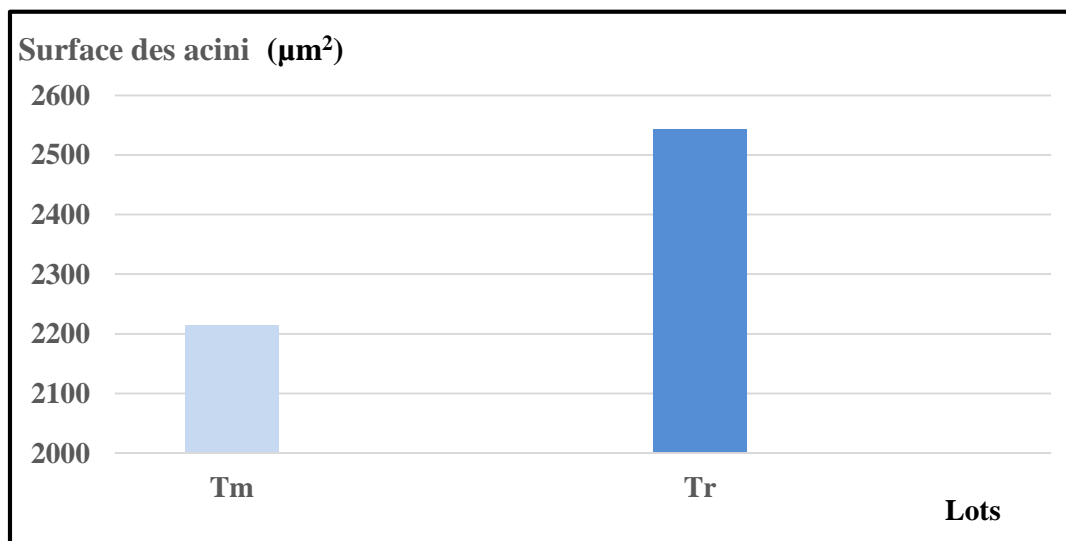


Figure 29 : Surfaces moyennes des acini mammaires dans les deux lots.

✚ Surfaces de la lumière des acini mammaires

Les surfaces de la lumière des acini mammaires du lot témoin est en moyenne de $1645,84\mu\text{m}^2$ contre une moyenne de $1802,69\mu\text{m}^2$ dans le lot traité, montrant ainsi une différence très significative de ($P < 0,01$) en faveur du lot traité (**Figure 30**).

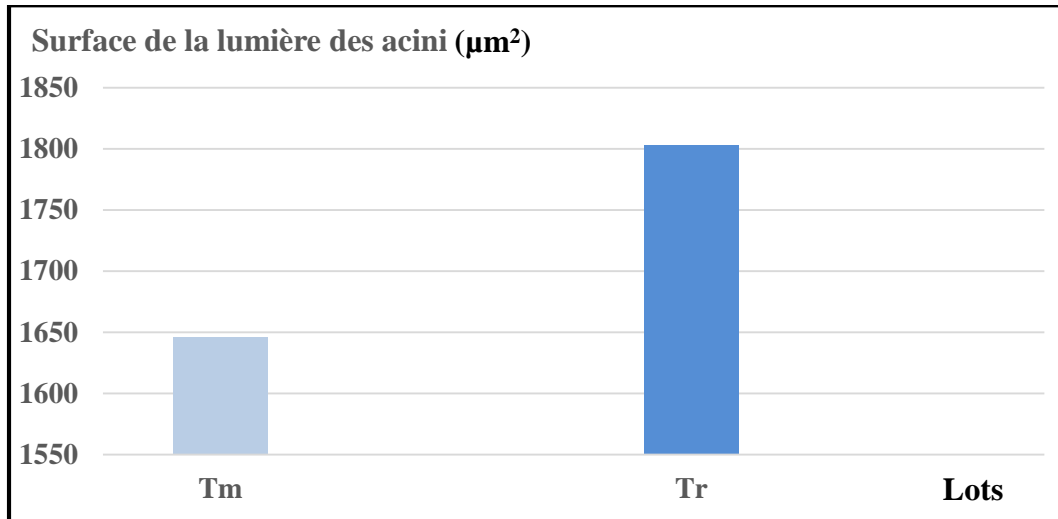


Figure 30 : Surfaces moyennes de la lumière des acini et mammaires dans les deux lots.

✚ Surfaces de l'épithélium des acini

Contrairement au lot témoin qui présente une surface de l'épithélium des acini d'une moyenne de $568,19\mu\text{m}^2$, le lot traité présente une moyenne bien plus grande qui est de $739,70\mu\text{m}^2$ montrant ainsi une différence hautement significative de ($P < 0,001$) (**Figure 31**).

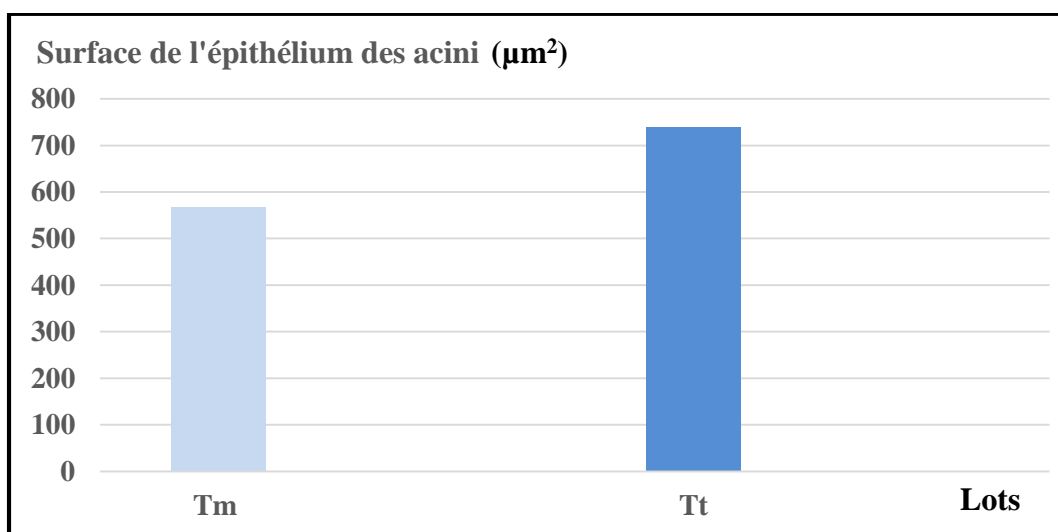


Figure 31 : Surfaces moyennes de l'épithélium des acini mammaires dans les deux lots.

8. Discussion

Cette étude ayant pour objectif principal d'évaluer l'effet d'une exposition à une formulation pesticide à base d'abamectine sur les aspects qualitatifs du lait (analyse biochimique du lait) durant la période de lactation chez des lapines de souche synthétique suivies durant la lactation. Plusieurs travaux ont rapporté l'effet toxique néfaste des insecticides sur des animaux de laboratoire à une période critique comme la gestation, la lactation et le sevrage (**Abdel-Tawab H et al., 2018**).

Des études sur des rongeurs exposés à des produits chimiques environnementaux indiquent que ces composés peuvent perturber la lactation. D'autres études ont montré que les souris femelles exposées à ces produits chimiques tel que bisphénol A (BPA) pendant le développement périnatal présentent une diminution des schémas de lactogénèse, une morphologie altérée de la glande mammaire, une diminution de l'expression des protéines du lait, des modifications de l'expression des enzymes du lait et une modification de la composition du lait (**White et al., 2011 ; Kass et al., 2012 ; Altamirano et al., 2015**).

8.1. Données pondérales

Le poids corporel et le poids des organes sont de bons critères pour étudier la toxicité des xénobiotiques dans le corps et les organes des mammifères (**Abdel-Tawab et al., 2018**). Les changements anormaux sont utilisés comme indicateur du dysfonctionnement des organes, du processus de détoxification et de la toxicité. Nos résultats pondéraux obtenus ont démontré que le pesticide administré n'a pas eu d'effet sur le poids corporel des lapines et le poids relatif des glandes mammaires. Par contre, un effet significatif sur le poids total de la glande mammaire a été enregistré avec un poids plus grand pour le lot traité ($P < 0,05$). Des études antérieures ont signalé une diminution et/ou une augmentation du poids corporel, du gain de poids corporel et du poids relatif des organes des animaux de laboratoire exposés aux insecticides (**Abd-Elhady et Abou-Elghar, 2013 ; Abdel-Razik et Hamed, 2015**).

Des études portant sur une administration de l'abamectine par voie orale à des doses de 22,10 mg/kg entraînerait une augmentation du poids corporel chez les lapines allaitantes (**Abdel-Tawab et al., 2018**) ainsi que chez les mères rats et leurs petits mâles et femelles. D'autres auteurs ont rapporté que la diminution du poids corporel suite à une exposition à l'abamectine pourrait être due à l'action neurotoxique de celle-ci et de ses métabolites toxiques. Cet effet neurotoxique conduit à augmenter la dégradation des protéines et des lipides (**Mossa et al., 2017 ; Mossa et al., 2011**).

Les pyréthrinés (pyrèthre) un mélange de composés chimiques naturels présents dans l'extrait de fleurs de *chrysanthème* ayant une activité insecticide provoquent aussi une diminution du poids corporel à dose de 65 mg/kg/jour (**Todd et al., 2003 ; USEPA, 2006**).

La diminution pondérale des lapines enregistrée au moment du sacrifice par rapport au début du traitement pour les deux lots, peut être expliquée par le transfert énergétique vers le fœtus durant la gestation et la perte des réserves énergétiques et protéiques chez les mères durant l'allaitement (**Parigi-Bini et al., 1990**).

8.2. Paramètres physicochimique du lait

L'analyse des résultats des paramètres physicochimiques des laits de lapines appartenant aux deux lots n'a pas révélé de différences significatives. On peut expliquer cette absence d'effet probablement à la dose du pesticide administrée qui peut être faible ou insuffisante pour provoquer une modification significative de ces paramètres.

8.2.1. Paramètres physiques

Le PH du lait change d'une espèce à une autre, étant donné les différences de la composition chimique, notamment en caséine et en phosphate et aussi selon les conditions environnementales (**Alais, 1984**). Les valeurs moyennes de pH des laits obtenus concordent avec les ceux enregistrés par **Amroun (2018)** sur de laits de lapines appartenant au même type génétique et élevées dans la même station (Tigzirt). Les valeurs enregistrées par l'auteur sont de l'ordre de 7,01, et selon le même auteur ces pH seraient plus élevés que ceux notés sur des laits bovin et caprin (6,70 et 6,50). Les pH de nos échantillons de lait sont également supérieurs à celui du lait camelin frais qui se situe entre 6,0 et 6,7 (**Khaskheli et al., 2005**).

La variation du pH du lait est peut-être liée aux groupements basiques ionisables et acides dissociables des protéines, aux groupements esters phosphoriques des caséines et aux acides phosphoriques et citriques (**Jaques, 1998**).

Les densités moyennes du lait calculées sur nos échantillons de laits des lapines des deux lots sont de 1,05 pour le lot témoin et de 1,03 pour le lot traité. Ces valeurs sont proches de celles rapportées par **Amroun (2018)** sur les laits de lapines de population blanche et de souche synthétique dont les densités moyennes enregistrées sont respectivement de 1,014 et de 1,077 mais aussi de celle donnée par **Saboui et al., (2009)** sur le lait de la chamelle qui est de 1,020.

La densité varie dans le même sens que la richesse en matière sèche du lait, c'est à dire qu'un lait plus riche sera à priori plus lourd, même s'il faut considérer le fait que les

lipides, dont la présence peut augmenter la proportion de matière sèche, sont moins denses que l'eau donc diminuent la densité globale du lait (**Laure et al., 2007**).

8.2.2. Paramètres biochimiques

La composition biochimique des laits de lapines étudiés montre des variations en fonction du stade de lactation.

On remarque que les teneurs en protéines, en lactose et en matière sèche non dégraissée ont la même évolution au cours de la lactation dans les deux lots. La teneur en matière grasse suit la même évolution décrite par **Boucher et al., (2007)**, dont les résultats montrent une teneur du lait en lipides assez forte la première semaine qui décroît jusqu'à la troisième semaine.

Les teneurs des composés biochimiques du lait obtenu sont nettement plus importantes par rapport à ceux reporter par **Amroun (2018)** et par **Maertens et al., (2006)** ou même par **Boucher et al., (2007)** qui a d'ailleurs montré que le lait de lapine était bien plus riche en composés organiques comparé à celui de la vache sauf pour le lactose dont la teneur n'atteint même pas la moitié de ce dernier.

D'après **Gallois (2006)**, le lait de lapine est très concentré et ses composants majeurs sont les matières grasses et protéiques, représentant chacune de 40 à 50% de la matière sèche.

Le lait représente la voie d'élimination majeure pour les substances lipophiles persistantes stockées dans le tissu adipeux (**Gallenberg et Vodinick, 1989**). Ces substances du plasma traversent facilement la barrière épithéliale des glandes mammaires et se concentrent dans le lait. Il en va de même pour les *ivermectines* qui sont de nature hautement lipophile et qui diffusent facilement (**El-Saber et al., 2020 ; Prichard et Geary, 2019**).

Dans divers rapports, l'*ivermectine* et l'*abamectine* ont montré des valeurs de concentration proches de 1 et 0,2 respectivement chez les animaux de laboratoire, montrant que l'*abamectine* est relativement sûre compte tenu des résidus de lait (**Shoop et al., 1996 ; Prichard et Ménez, 2012**). La concentration du ce dernier en *ivermectine* est 3 à 4 fois plus élevée par rapport au sang (**Merck et Dohme, 1980**).

L'ABCG2 appartenant à la famille des transporteurs ABC ou transporteurs à cassettes liant l'ATP (ATP Binding Cassette) est une protéine d'efflux exprimée au niveau de la membrane apicale des cellules en lactation et serait le facteur majeur de la sécrétion active des substances dans le lait (**Jonker et al., 2005 ; van Herwaarden et al., 2006**). Les tests in vitro ont montré que la doramectine aurait été identifié comme un inhibiteur de l'ABCG2 ruminant (**González-Lobato et al., 2014**).

Selon **Chiu *et al.*, (1986)**, la toxicité néonatale, serait liée à l'exposition postnatale par le lait et non à l'exposition in utero.

8.3. Etude histo-morphométrique de la glande mammaire

L'étude histologique réalisée au cours de notre travail nous a permis de constater des différences significatives sur certains paramètres du tissu mammaire des lapines entre les deux lots (lot témoin et lot traité). Ces observations ont été confirmées par une étude morphométrique où on a pu constater que la surface des acini, la surface de la lumière des acini et la surface de l'épithélium des acini étaient nettement plus élevées chez le lot traité. L'ingestion du pesticide testé affecte la structure histologique de la glande mammaire en induisant une sorte d'inflammation au niveau des acini.

Une exposition des souris femelles adultes gestantes/allaitantes à la dioxine ou à l'acide perfluorooctanoïque (APFO), altérerait la morphologie de la glande (**Vorderstrasse *et al.*, 2004 ; White *et al.*, 2011**). Une exposition du bisphénol S (BPS), à la dose de 200 µg de BPS/kg/j administré aux souris du 9^{ème} jour de gestation jusqu'au 20^{ème} jour de lactation (LD) 20 induirait une involution précoce de la glande mammaire mais aussi une augmentation significative du nombre de cellules épithéliales (**Charlotte *et al.*, 2017**).

Une étude sur le développement de la glande mammaire en fin de gestation (jour 28) chez des lapines exposées aux gaz d'échappement de diesel (1 mg/m³, pendant 2heures/jour, 5 jours/semaine) tout au long de la gestation a montré que l'exposition à l'ED n'a pas d'impact sur l'histologie de la glande mammaire, mais il augmente le contenu alvéolaire; cependant la surface totale occupée par le tissu épithélial mammaire et la lumière n'ont pas été affecté ; mais la surface relative des globules de graisse a augmenté de façon spectaculaire dans la lumière mammaire (**Hué-beauvais *et al.*, 2019**).

Aroun *et al.*, (2021), dans leur étude histomorphométrique du tissu mammaire réalisée sur des lapines du même type génétique (souche synthétique) en fin de gestation rapportent des valeurs plus élevées par rapport aux nôtres concernant le lot témoin, en ce qui concerne le diamètre des acini, la surface des acini, la surface de la lumière des acini mammaires et la surface de l'épithélium des acini.

Selon un examen qui comprenait les résultats de 52 études animales (rats et souris, singes, lapins, moutons, chèvres, porcs et vaches) et de deux (02) études réalisées sur l'humain, divers produits chimiques perturbateurs endocriniens et un régime obésogène se sont avérés associés à une morphologie altérée de la glande mammaire au cours des étapes clés du développement (**Renee *et al.*, 2021**).

Conclusion et perspectives

L'objectif principal de la présente étude était d'évaluer l'effet de l'administration d'une formulation pesticide à base d'abamectine sur les paramètres physicochimiques du lait des lapines de souche synthétique durant la lactation. L'étude a été réalisée sur deux lots de lapines : un lot témoin et un lot traité.

Au terme de ce travail, on peut conclure que :

- L'exposition à ce pesticide a entraîné une diminution du poids moyens de la glande mammaire.
- Son administration n'a eu aucun effet sur les paramètres physicochimiques du lait des lapines durant la lactation.
- La dose ingérée montre par contre un effet significatif sur les paramètres mammaires déterminés à travers l'étude histomorphométrique, avec une augmentation du volume des épithéliums des acini mammaires.

Au terme de notre étude, nous pouvons proposer quelques perspectives à savoir :

- Chercher les effets d'une toxicité sur la composition physicochimique du lait en prolongeant la durée du traitement et en augmentant la dose.
- Réaliser une étude immuno-histochimique et une étude hormonale pour confirmer ces résultats considérés comme préliminaires.
- Poursuivre l'étude sur la descendance afin d'en chercher les conséquences.
- Tester la toxicité sur différent stades des développements de la glande mammaire.

Références bibliographiques

- Abd-Elhady H.K and Abou-Elghar G.E. (2013).** “Abamectin induced biochemical and histopathological changes in the albino rat, *rattusnorvegicus*,” *Journal of Plant Protection Research*, vol. 53, no. 3, pp. 263–270.
- Abdel-Razik R.K and Hamed N.A. (2015).** “Deleterious effect of abamectin on rat brain mitochondria,” *Alexandria Science Exchange Journal: An International Quarterly Journal of Science Agricultural Environments*, vol. 36, no. 4, pp. 422–428.
- Abdel-Tawab H., Mossa S., Mohafrach M.M., et Chandrasekaran N. (2018).** Sécurité des insecticides naturels : effets toxiques sur les animaux de laboratoire Tome 2018 | ID d'article 4308054 | <https://doi.org/10.1155/2018/4308054>.
- Akers R.M, (2002).** Lactation and the mammary gland. Low a Sate Press, AmesIowa.
- Alais C. (1984).** Sciences du lait. Principes de techniques laitières. Tom 1, Edt publicité France, 3ème édition.
- Altamirano G.A., Munoz-de-Toro M., Luque E.H., Gomez A.L., Delconte M.B., Kass L. (2015).** Milk lipid composition is modified by perinatal exposure to bisphenol A. *Molecular and cellular endocrinology* 411, 258-267,2015.
- Amroun-Laga., (2018).** Impact de la composition du lait sur la mortalité deslapereaux sous la mère dans deux types génétiques de lapines en Algérie : la population blanche et la souche synthétique. Thèse de doctorat en biologie de l’université MOULOU D MAMMERI de Tizi-Ouzou. Algérie.
- Anderson Lynn C., Renard James G., Otto Glen M., Pritchett-Corning, Kathleen R. and Whary Mark T. (2015).** Biology and diseases of rabbits. In: *Laboratory animal medicine*. 2015. Elsevier. USA. Ed: 3. P: 422-423.
- Aroun R., Tili T., Benamara L., Benabdesselam R., Khaldoun Oularbi H., Daoudi Zerrouki N. (2021).** Effet d’une exposition aigue du *Voliam targo*® sur la fonction de la glande mammaire chez la lapine de souche synthétique « *Oryctolagus Cuniculus* ». 1^{er} séminaire international wibinaire « Perturbateurs Endocriniens Environnement et Reproduction PEER ». Université SAAD DAHLAB Blida-1- du 07 au 08 Juillet 2021. Algérie.
- Arvy, (1974).** Sexualité et reproduction desmammifères domestiques et de laboratoire. Paris. MaloineEditeur.457 P.
- Barone R. (1978).** Anatomie comparée des mammifères domestiques. Tom4 Edition VIGOT P339-413.
- Barone R., Pavaux C., Blin P.C, Cuq P. (1973).** Glandula Sine Ductibus. *In Atlas d’Anatomie du Lapin, Paris : Masson & Cie, p. 185-190.*

- Berrebi A., Gassita L., Cohen M., Ayoubi JM., Fournié A. (1997).** Inhibition de la lactation. Mises à jour en gynécologie et obstétrique. P 295.
- Boels D., Chataigner D., Hemouet C., Nisse P., Puskarczyk E., Rambourg M.O., Saviuc P., (2012).** Lanes étude rétrospective des expositions aux produits phytopharmaceutiques à base d'abamectine.
- Bokreta S., Khaldoun-Oularbi H., Ferhat M.A., Makhlof C. et Daoudi-Zerrouki N. (2021).** Protective effects of thymus vulgaris essential oil against *voliam Targo* induced kidney and brain toxicity in male rabbits. Egyptian academic journal of biological sciences histology and histochemistry. Vol.13 N°1. P : 4.
- BOLAND J., IRENE K., JOEP VAN LIDTH J., OUDEJANS J., (2004).** Les pesticides : composition, utilisation et risques.124p.
- Boucher S., Martin K., Le Bourhis C., Simonneau V., Ripoll P.J. (2007).** Evolution de la composition chimique du lait d'une souche de lapines de laboratoire au cours d'une lactation.12èmes Journées de la Recherche Cunicole, 27-28 novembre 2007, Le Mans, France.
- Boussit D. (1989).** Reproduction et insémination artificielle en cuniculture. Lempdes: Association française de cuniculture. 234 p.
- Briskin C., O'Malley B. (2010).** Hormone action in the mammary gland. *Cold Spring Harb Perspect Biol*2, a003178.
- CALVET R., BARRIUSO E., BEDOS C., BENOIT P., CHARNAY M-P et COQUET Y. (2005).** Les pesticides dans le sol : Conséquences agronomiques et environnementales. Ed.France Agricole, Paris. 637 p.
- Camard J.P et Colombier., C. (2019).** FOCUS SANTÉ EN ÎLE-DE- FRANCE : PERTURBATEURS ENDOCRINIENS EFFETS SUR LA SANTE ET LEVIERS D'ACTION EN REGION, 20 mars 2019, la Région Île-de-France.
- Charles T. (2001).** Dans la reproduction chez les mammifères et l'homme. Edition INRA.Paris.
- Charlotte D. LaPlante,1 Mary C. Catanese, Ruby Bansal et Laura N. Vandenberg. (2017).** Bisphenol S Alters the Lactating Mammary Gland and Nursing Behaviors in Mice Exposed During Pregnancy and Lactation. *Endocrinologie*, volume 158, numéro 10, pages 3448–3461, <https://doi.org/10.1210/en.2017-00437>.
- Cherin P., Voronska E., Fraoucene N. et De Jaeger, C., (2012).** Toxicité aiguë des pesticides chez l'homme. *Médecine & Longévité*, 4(2), pp.68-74.

- Chiu S., Scstokas E., Taub R., Buhs R., Green M., Scstokas R., Vandenbeuvel W., Arisen B. and Jacob T. A. (1986).** Metabolic disposition of ivermectin in tissues of cattle, sheep and rats. *Drug Metab. Dispos.* 14, 590-600.
- CONSO F., CORMIS L., CUGIER J.P., BOUNEB F., DELEMOTTE B., GINGOMARD M.A., GRILLET J.P. et PAIRON J.C. (2002).** Toxicologie : impact des produits phytosanitaires sur la santé humaine. In pesticides et protection phytosanitaire dans une agriculture en mouvement. Ed: ACTA. Paris. 659-693pp.
- Cordova D, Benner E.A, Sacher MD, Rauh JJ, Sopa JS, Lahm GP, (2006).** Anthranilicdiamides: a new class of insecticides with a novel mode action ryanodine receptor activation. *PesticBiochemPhys* 84: 194-214.
- Coureaud G., Schaal B., Coudert P., Rideaud P., Fortun-Lamothe L., Hudson R., Orgeur P. (2000).** Immediate postnatal sucking in the rabbit: Its influence on pup survival and growth. *Reproduction Nutrition Development. 7 Th World Rabbit Congress.*Spain.40. 19-32.
- Delouis C., Houdebine L.M. & Richard P. (2001).** La lactation. La Reproduction chez les Mammifères et l'Homme. Thibault C, Levasseur MC, Ellipses-INRA Editions. 580-610.
- Deome K.B., Faulkin L.J., Jr., Bern H.A. & Blair P.B. (1959).** Development of mammary tumors from hyperplastic alveolar nodules transplanted into gland-free mammary fat pads of female C3H mice. *Cancer Res* 19, 515-20.
- DJABALI N., KHELILI K., (2009).** Contribution à l'étude de l'impact d'un fongicide (Dithiocarbamate de manganèse : Manèbe) sur quelques paramètres de la fertilité masculine chez le lapin : *Oryctolagus cuniculus*. Ed : Afrique Science 05(2) (2009). 321-329pp
- El-SaberBatiha, G., Alqahtani A., Ilesanmi OB., SaatiAA., El-Mleeh A., HettaHF., Magdy BeshbishyA.A. (2020).** Dérivés de l'ivermectine, pharmacocinétique, dosages thérapeutiques et toxiques, mécanisme d'action et leurs effets biologiques. *Produits pharmaceutiques* 2020, 13, 196.
- Fei Ding., Wei Liu., Jian-ViongDiao., Bin Yin., Li Zhang and Ying Sun. (2011).** Complexation of insecticide chlorantraniliprole with human serum albumin: biophysical aspect. *Journal of luminescence and Elsevier.* China. P : 1.
- Fortun-Lamothe L et Bolet G. (1995).** Les effets de la lactation sur les performances de reproduction chez la lapine. *INRA Prod. Ani., 1995, 8(1), 49- 56*
- FORTUN-LAMOTHE, L et GIDENNE, T. (2008).** Avant-propos Filière cunicole française et systèmes d'élevage *INRAE Productions Animales* 21, 3 (août 2008).

- Fortun-Lamothe L., Theau-Clément M., Combes S., Allain D., Lebas F., Le Normand B., Gidenne T., (2015).** *Chapitre 2 : Physiologie in Gidenne T., Le lapin : de la biologie à l'élevage, Editions Quae Versailles, France, 39-83.*
- Fournier E. (1970).** Toxicologie humaine des pesticides. *Qualitasplantrum et materiavegetable.* Paris. P : 2-26.
- Gallenberg LA. & Vodinick M.J., Transfer of persistent chemicals in milk. (1989).** *DrugMetab. Rev.*, 1989, 21, 278-318.
- Gore AC., Chappell VA., Fenton SE., Flaws JA., Nadal A., Prins GS., Zoeller RT. (2015).** EDC-2: the endocrine society's second scientific statement on endocrine-disrupting chemicals. *Endocr. Rev* 36 (6), E1–E150. 10.1210/er.2015-1010.
- Hassan N.S. (2005).** Animal model evaluation and some genetic parameters of milk production in New Zealand White and Baladi Black rabbits using DF-REML procedure 4th International Conference on Rabbit Production in Hot Climates, Sharm El-Sheikh, Egypt 24-27 February 2005, 55-64.
- Hue Beauvais C. (2014).** Périodes critiques pour la croissance et le développement mammaire lors d'une alimentation obésogène, chez la lapine et la souris : Implication de la leptine. THESE DE DOCTORAT *option en physiologie. Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines école doctorale des génomes aux organismes. Paris, France.*
- Hué-Beauvais C., Aujean E., Guy M., Ralliard-Rousseau D., Valentino S., Brun N., Ladebese S., Péchoux C., Chavatte Palmer P., Charlier M., (2019).** Impact de l'exposition aux gaz d'échappement diesel pendant la gestation sur le développement de la glande mammaire et la composition du lait chez la lapine. Publié le 14 février 2019, *PLOS ONE*. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0212132>
- INRA, Cemagref,(2005).** Pesticides, agriculture et environnement : Réduire l'utilisation des pesticides et en limiter les impacts environnementaux <https://www.inrae.fr/sites/default/files/pdf/synthese-expertise-68-pages.pdf>
- INRS, (2016):** Bases de données fiche toxicologique , sur le site web de l'INRS : www.inrs.fr/foichetox.
- Jammes H et Djiane J. (1988).** Le développement de la glande mammaire et son contrôle Hormonal dans l'espèce bovine. *INRA Production Animale.* P 299.
- Jaque P. (1998).** Alimentation et santé. Paris : INRA. 540p.
- Jargot D., Falcy M., Robert S., Angeli A., Fastier M.O., Rambourg. (2013).** Fiches toxicologiques, n° 299.
- Johnson M.H et Everitt B.J. (2002).** *Reproduction De Broeck University.* pp 297.

- Jonker JW., Merino G., Musters S., Van Herwaarden A.E., Bolscher E., Wagenaar E., Mesman E., Dale TC., Schinkel A.H. (2005).** The breast cancer resistance protein BCRP (ABCG2) concentrates drugs and carcinogenic xenotoxins into milk. *Nat Med.* 11:127–129.
- Kelly P.A., Djiane J., Boutin J.M., Edery M., (1990).** La structure des récepteurs de la prolactine et de l'hormone de croissance est maintenant connue *médecine/sciences* 1990 ; 6 : 778-84.
- Khalidoun-oularbi H., Rechval C., Djenas N., (2015) :** *Néphrotoxicité d'un biopesticide l'Abamectine chez le rat wistar Congrès SFTA.*
- Khalidoun-oularbi H., Rechval C., Djenas N., Lhermitte M., Humbert L., Baz, A. (2013) :** *Effect of sub-acute exposure to Abamectine (insecticide) on liver rats (Rattus norvegicus) Annales de toxicologie analytique, 25(2) p36-70.*
- KHASKHELI, M., ARAIN, M. A., CHAUDHRY, S., SOOMRO, A.H et QURESHI, T. A. (2005).** Physico-chemical quality of camel milk. *Journal of Agriculture and Social Sciences,* (2). P. 164-166.
- Kim K.H., Kabir E et Jahan, S.A. (2017).** Exposure to pesticides and the associated human health effects. *Science of The Total Environment, 575,* pp.525-535.
- Lauchuer E. (2007).** Les produits phytosanitaires distribution et application.
- Laure., Danielle., Marie et AL., (2007).** *Bilan du taux de contamination et étude préparatoire au dosage de résidus de produits phytosanitaires dans le lait de grand mélange bovin. Thèse Présentée à l'université Claude Bernard : Médecine. Lyon. 184p.*
- Lebas F. (2000).** Systèmes d'élevage en production cunicole. *Jornadas Internacionais de Cunicultura, 24-25 Nov.2000, Vila Real (Portugal), 163-170.*
- Lebas F., (2002).** Biologie du lapin. <http://www.cuniculture.info/Docs/indexbiol.htm>
- Lebas F. (2007).** Acides gras en Oméga 3 dans la viande de lapin Effets de l'alimentation. *Cuniculture Magazine Volume 34 (année 2007) pages 15 à 20.*
- Lebas F., Zerrouki N. (2011).** Méthodes de mesure de la production laitière chez la lapine. 14èmes Journées de la Recherche Cunicole, 22-23 novembre 2011, Le Mans, 53-55.
- Lebas F. (2016).** Biologie du lapin [en ligne]. Disponible sur : <http://www.cuniculture.info/Docs/Biologie/biologie-07-3.htm#1>. (Consulté le 24/01/2016).
- Lebas F., Coudert P., De Rochambeau H., Thébault R.G. (1996).** Le lapin élevage et pathologie (nouvelle version révisée). Collection FAO : Production et santé animales N° 19. Rome : ORGANISATION DES NATIONS UNIES POUR L'ALIMENTATION ET L'AGRICULTURE.
- LE CLECH, (1998).** Environnement et agriculture, Ed. Synthèse Agricole, France,

2^{ème} édition, 334p.

-LOUCHAHI M.R (2015). Enquête sur les conditions d'utilisation des pesticides en agriculture dans la région centre de l'Algérie et perception des Agriculteurs associée à leur utilisation. Thèse magister. ENSA. 10-90pp.

-Macias H., Hinck L. (2012). Mammary gland development. *Wiley Interdiscip Rev. Dev. Biol.* 1, 533-57.

-Maertens L, Lebas F et SzendroZs. (2006). Le lait de lapin : une revue de la qualité, de la qualité des facteurs d'influences non alimentaires. *World Rabbit Sci.* 14: 205-230.

-MARLIERE F. (2000). Mesure des pesticides dans l'atmosphère, Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques INERIS, 55 p.

-Martinet J et Houdebine L.M. (2006). Glande mammaire, mammogenèse, facteurs de croissance, lactogenèse. In : Martinet J, Houdebine LM (Eds), *Biologie de la lactation, INRA INSEAN, Paris, 1993, p 3-29.*

-Mather I.H et Keenan T.W. (1998). The cell biology of milk secretion: historical notes. *Introduction. J; Mamm. Gland Biol. Neop.* 3, 227-32.

-Melhat F., Abdallah H. and Hegaz I. (2011). Dissipation of chlorantraniliprole in tomato fruits and soil. *Springer science and business media. Egypt.* P: 1.

-Merck S and (MSD) Dohme, (1980). "MX-933: Metabolism study in the rat. Study NO. TT #79-711-0, CDFA, pp. 50406-504147,".

-Morice M.L., Piles M., Santarcreu M.A., Blasco A. (2000). Correlated response to selection for uterine capacity on teat number and effect of teat on number survival rate. *Proceedings of the 7th world rabbit congress, Valencia, Spain.*

-Mossa H, Abdel Rasoul M.A, and Mohafrash S.M.M. (2017). "Lactational exposure to abamectin induced mortality and adverse biochemical and histopathological effects in suckling pups," *Environmental Science and Pollution Research*, vol. 24, no. 11, pp. 10150-10165.

-Mossa H, Refaie A.A, and Ramadan A. (2011). Effect of exposure to mixture of four organophosphate insecticides at no observed adverse effect level dose on rat liver: the protective role of vitamin C. *Research Journal of Environmental Toxicology*, vol. 5, no. 6, pp. 323-335.

View at: [Publisher Site](#) | [Google Scholar](#)

-Nasr H.M., El-Demerdash F.M., and El-Nagar W.A. (2016). "Neuro and renal toxicity induced by chlorpyrifos and abamectin in rats: Toxicity of insecticide mixture," *Environmental Science and Pollution Research*, vol. 23, no. 2, pp. 1852-1859.

- Neville M.C., Medina D., Monks J. & Hovey R.C. (1998).** The mammary fat pad. *J. Mamm. Gland Biol. Neo p. 3, 109-16.*
- OMS. (2012).** State of the Science of Endocrine disrupting chemicals.
- Parigi-Bini R., Xiccato G., Cinetto M. 1990.** Energy and protein retention and partition in rabbit does during the first pregnancy. *Cuni-Sci., 6 :19-29.*
- Periquet J.C., (1998).** Le lapin : les cahiers de l'élevage. Editions Rustica, 127p.
- PICHE M., (2008).** La dérive des pesticides : Prudence et solutions, Centre de référence en agriculture et agroalimentaire au Québec, Agriculture, Pêcherie et Alimentation n°08-0075, 15 p.
- Pillière F. (2005).** Perturbateurs endocriniens et risques professionnels. Département Études et assistance médicales, INRS. Elsevier. Paris, France. P : 3.
- Pratelli C. (2014).** La prise en charge de l'inhibition de la lactation du postpartum. Thèse pour obtenir le diplôme d'état de docteur en pharmacie. P 19.
- Prichard R et Ménez C. (2012).** Lespine, A. Moxidectine et les avermectines : Consanguinité mais pas identité. *Int. J. Parasitol. Médicaments Résistance aux médicaments. 2, 134–153.*
- Prichard R et Geary T.G. (2019).** Perspective on the utility of mixidectin for the control of parasitic mematodes in the face of developing anthelmintic resistance. *Drugs and Drug Resistance 10 (2019) 69-83.*
- Pulce C et Hermouet C. (2012).** Abamectine : étude rétrospective des expositions aux produits phytopharmaceutiques à base d'abamectine. Lyon : comité de coordination de toxicovigilance. P : 19.
- Raynaud A, (1969).** Traite de zoologie, P.P Grassé. T.XVI. Fasc. Vi –Paris : MASSON
- Renauld-Roger C., GERARD F., BERNARD J.R Ph., (2005).** Enjeux phytosanitaire pour l'agriculture et l'environnement. Ed Tec & Doc Lavoisier.11, rue lavoisier F-75005 paris .28-31pp.
- Renee L., Kam Sarah M., Bernhardt Wendy V., Ingman Lisa H., Amir, (2021).** Exposition exogène modernes associées au développement altéré de la glande mammaire : une revue systématique.
- Robert G., Philippe S., Sandra S-T. (2012).** Abamectine : étude rétrospective des expositions aux produits phytopharmaceutiques à base d'abamectine. CAPTV : Lyon. P :21
- Rochambeau de H. (1998).** La femelle parentale issue des souches expérimentales de l'INRA : évolutions génétiques et perspectives. *Proc. 7èmes Journ. Rech. Cunicole, Lyon,France,ITAVI Ed; 3-14.*

- Ronti T., Lupattelli G. & Mannarino E. (2006).** The endocrine function of adipose tissue: an update. *Clin. Endocrinol. (Oxf)* 64, 355-65.
- Ruaux N. (2019).** Les perturbateurs endocriniens : Comprendre où en est la recherche. Les perturbateurs endocriniens, 2019. anses-02289024.
- Salveti P., (2008).** Production des embryons et cryoconservation des ovocytes chez la lapine : Application à la gestion des ressources génétiques. Thèse Universitaire Interdisciplinaire Sciences Santé, Claude Bernard Lyon 1, 179 p. Thèse de doctorat. Ecole doctorale interdisciplinaire science-santé, Université Claude Bernard- Lyon 1. Décembre 2008.
- SAMUEL O., et SAINT-LAURENT L., (2001).** Guide de prévention pour les utilisateurs de pesticides en agriculture maraîchère, l'Institut de Recherche en Santé et en Sécurité du Travail du Québec IRSST, 89 p.
- SBOUI, A., KHORCHANI, T., DJEGHAM, M., et BELHADJ, O. (2009).** Comparaison de la composition physicochimique du lait camelin et bovin du Sud tunisien ; variation du pH et de l'acidité à différentes températures. In *Afrique Science* 05 (2). P. 293-304.
- Shoop WL., Demontigny P., Fink DW., Williams JB., Egerton JR., Mrozik H., Fisher MH., Skelly BJ., Turner MJ. (1996).** Efficacité chez les moutons et pharmacocinétique chez les bovins qui ont conduit à la sélection de l'éprinomectine comme endectocide topique pour les bovins. *Int. J. Parasitol.* 1996, 26, 1227–1235.
- Strong C.R., Forsyth I., Dils R. (1972).** The effects of hormones on milk-fat synthesis in mammary explants from pseudo pregnant rabbits. *Biochem. J.* 128, 509-19.
- Theau-Clément M. (2008).** Facteurs de réussite de l'insémination chez la lapine et méthodes d'induction de l'oestrus. *INRA Prod. Anim.*, 2008, 21 (3), 221-230.
- Theau-Clément M and Roustan A. (1992).** A study on relationships between receptivity and lactation in the doe, and their influence on reproductive performance 5th World Rabbit Congress Corvallis USA World Rabbit Science Association 1992: 55–62
- Thibault C., Levasseur MC. (1991).** La reproduction chez les mammifères et l'homme. Edition Marketing. P 757.
- Thibault C., Levasseur MC. (2001).** La reproduction chez les mammifères et l'homme. Edition INRA *ELLIPSE*. 928p.
- Todd G.D., Wohlers D and Citra M. J. (2003).** Toxicological Profile for Pyrethrins and Pyrethroids.
- Tong L., Xiuguo W., Dan C., Yiqiang L., Fenglong W. (2018).** Growth, reproduction and biochemical toxicity of chlorantraniliprole in soil on earthworms (*Eisenia fetida*). Elsevier : Chine.

- Touraine P., Goffin V. (2005).** Physiologie de la prolactine. EMC - Endocrinologie - Nutrition. janv 2005.P 19.
- USEPA, Office of Pesticide Programs, Health Effects Division, Science Information Management Branch. (2006).** “Chemicals Evaluated for Carcinogenic Potential”.
- Vaissaire, (1977).** Sexualité et reproduction des mammifères domestiques et de laboratoire. Edition MALOINE S.A. P 200.
- Vorderstrasse B.A., Fenton S.E., Bohn A., Cudiff J.A et Lawrence B.P. (2004).** Un nouvel effet de la dioxine : l'exposition pendant la grossesse altère gravement la différenciation des glandes mammaires. *Sciences toxicologiques* 78, 248-257 (2004).
- Wang Y, Zhang X, Zhang H, Lu Y, Huang H, Dong X, Chen J, Dong J, Yang X, Hang H, Jiang T. (2012).** Coiled-coil networking shapes cell molecular machinery. *Mol Bio Cell* 23(19): 3911-22.
- Watson C.J. (2006).** Involution: apoptosis and tissue remodelling that convert the mammary gland from milk factory to a quiescent organ. *Breast Cancer Res.*, 8, 203.
- White S. A., Taylor M.D., Polomski R.F., ALBANO J.P. (2011).** Groupe de recherche sur la gestion des ressources environnementales. FNRI USDA-ARS. HRI SCA 58-6618-7-216.
- Zanoli J.C.C., Maioli M.A., Medeiros H.C., Mingatto F.E., (2012).** L'abamectine affecte la bioénergétique des mitochondries hépatiques : un mécanisme potentiel d'hépatotoxicité. *Toxicol. Vitro* 2012, 26,51–56.
- Zhang F., Basinski M.B., Beals J.M., Briggs S.L., Churgay L.M., Clawson D.K., DiMarchi R.D., Furman T.C., Hale J.E., Hsiung H.M., Schoner B.E., Smith D.P., Zhang X.Y., Wery J.P., Schevitz R.W. (1997).** Crystal structure of the obese protein leptin-E100. *Nat.* 387, 206-9.
- Zhang R., Dong J, Chen J., Ji Q. Cui J., (2013).** The Sublethal Effects of Chlorantraniliprole on *Helicoverpa armigera* (Lepidoptera: Noctuidae). *Journal of Integrative Agriculture.* Volume 12(3) :457-466.

Résumé

L'objectif de ce travail est de rechercher l'effet d'un pesticide ; une formulation à base d'abamectine ; molécule active appartenant à la famille chimique des avermectine sur les paramètres physicochimiques et histomorphométrique de la glande mammaire chez la lapine durant la lactation.

Au total vingt-quatre lapines de souche synthétique, âgées de quatre mois réparties en deux lots (témoin et traité) de poids corporels homogènes ont fait l'objet de cette étude. Des prélèvements des échantillons de lait ont été réalisés par traite manuelle durant la lactation (21 jours). Une étude histomorphométrique de la glande mammaire des lapines a été réalisée à la fin du traitement après le sacrifice des lapines.

Les résultats physico-chimiques des laits analysés ne montrent aucune différence significative entre les deux lots ($P > 0,05$). Cependant les résultats histomorphométriques des tissus mammaires montrent que le pesticide administré a induit des modifications significatives au niveau des acini mammaires en augmentant la surface des acini ($P < 0,05$), la surface de la lumière des acini mammaires ($P < 0,01$) et la surface de l'épithélium des acini ($P < 0,001$) chez les lapines du lot traité comparé au lot témoin.

Mots clés : Lapine, Souche synthétique, Pesticide, Abamectine, Glande mammaire, Physico-chimique, Histomorphométrique.

Abstract

The objective of this work is to investigate the effect of a pesticide; a formulation based on abamectin; active molecule belonging to the chemical family of avermectin on the physicochemical and histomorphometric parameters of the mammary gland in rabbits during lactation.

A total of twenty-four rabbits of synthetic strain, four months old, divided into two batches (control and treated) of homogeneous body weights were studied. Milk samples were taken by hand milking during lactation (21 days). A histomorphometric study of the mammary gland of the rabbits was performed at the end of the treatment after sacrifice of the rabbits.

The physico-chemical results of the analyzed milk showed no significant difference between the two batches ($P > 0.05$). However, the histomorphometric results of the mammary tissues showed that the administered pesticide induced significant changes in the mammary acini by increasing the acini area ($P < 0.05$), the lumen area of the mammary acini ($P < 0.01$) and the epithelial area of the acini ($P < 0.001$) in the rabbits of the treated batch compared to the control batch.

Key words: Rabbit, Synthetic strain, Pesticide, Abamectin, Mammary gland, Physicochemical, Histomorphometric.