



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOQRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE MOULOUD MAMMERI DE TIZI-OUZOU

FACULTE DES SCIENCES BIOLOGIQUES ET DES SCIENCES AGRONOMIQUES
DEPARTEMENT DE BIOLOGIE

Mémoire de fin d'études

En vue de l'obtention du diplôme de **Master en Sciences Biologiques**
Option : **Biologie et Physiologie de Reproduction**

Thème

Evaluation du profil biochimique des lapines de la souche synthétique durant la période de lactation traitées par un pesticide.

Réalisé par :

M^{elle} FARES Lynda

M^{elle} YACINE Kenza

Membres de jury :

Mr KALEM A.	MCA	(ISV-U. Blida 1)	Président
Mme ZERROUKI N.	Professeur	(UMMTO)	Promotrice
Mme AROUN R.	Enseignante vacataire Doctorante	(UMMTO)	Co-promotrice
Mr MOULOUA A.K.	MCA	(UMMTO)	Examineur
Mme TLILI T.	Enseignante vacataire Doctorante	(UMMTO)	Examinatrice

Promotion : 2021/2022

Sommaire

Liste des figures	
Liste des tableaux	
Liste des abréviations	
Introduction	01

Partie I : Etude bibliographique

Chapitre I : Rappels ; anatomique et physiologique de l'appareil reproducteur femelle et mammaire chez la lapine

1. Anatomie de l'appareil reproducteur femelle.....	03
2. Physiologie de la reproduction chez la lapine	03
2.1. Ovulation et cycle sexuel	04
2.2. Gestation.....	04
2.3. Pseudo – gestation	04
2.4. Mise – bas.....	05
2.5. Allaitement	05
3. Glande mammaire	05
3.1. Anatomie et fonction.....	05
3.2. Histologie de glande mammaire.....	06
3.3. Développement de la glande mammaire	07
3.3.1. Mammogenèse	08
3.3.1.1. Contrôle hormonal de la mammogenèse	08
3.3.2. Lactogenèse	08
3.3.3. Galactopoïèse	09
3.3.4. Involution	09
3.4. Mécanisme de sécrétion de lait	09
3.5. Glande mammaire en dehors de la gestation et de la lactation	10
3.6. Structure de glande mammaire en lactation	10
3.6.1. Cellule épithéliale mammaire	10
3.6.2. Cellule myoépithéliale.....	10
3.6.3. Cellule progénitrice	10
3.6.4. Cellule adipocyte.....	11

Chapitre II : Profils ; biochimique et hormonal

1. Profil biochimique.....	12
1.1. Importance des paramètres biochimiques sériques	12
1.2. Lipoprotéine	12
1.2.1. Structure de lipoprotéine	13
1.2.2. Métabolisme des lipoprotéines.....	14
1.3. Bilan lipidique	14
1.3.1. Cholestérol	14
1.3.2. HDL.....	14
1.3.2.1. Classification des sous-classes de HDL	15
1.3.2.2. Métabolisme des HDL	15

1.3.3. LDL	16
1.3.4. Triglycéride	17
1.4. Bilan rénal	18
1.4.1. Urée et acide urique.....	19
1.4.1.1. Urée	19
1.4.1.1.1. Urée sanguine	19
1.4.1.1.2. Urée urinaire.....	19
1.4.1.2. Acide urique	19
1.4.1.2.1. Transporteur rénal de l'acide urique	19
1.4.2. Créatinine	21
1.4.3. Qu'est-ce que l'insuffisance rénale ?	21
1.4.3.1. Traitement de l'insuffisance rénale	21
1.4.4. Ionogramme	22
1.4.4.1. Ionogramme plasmatique	22
1.4.4.2. Ionogramme urinaire	22
1.4.4.2.1. Sodium	22
1.4.4.2.1.1. Rôle de sodium.....	23
1.4.4.2.2. Potassium	23
1.4.4.2.2.1. Objectifs de dosage de potassium	23
1.5. Bilan hépatique.....	23
1.5.1. Transaminases ou aminotransférases (ASAT/ALAT)	24
1.5.1.1. Alanine aminotransférase (ALAT).....	24
1.5.1.2. Aspartate – aminotransférase (ASAT)	24
1.5.2. Albumine sérique	25
1.5.3. Phosphatase alcalines (PAL).....	25
1.5.4. Gamma –glutamyl transférase.....	25
1.5.5. Bilirubine.....	25
1.6. Valeurs usuelles de quelques paramètres biochimiques sériques chez le lapin	26
2. Profil hormonal	26
2.1. Prolactine.....	26
2.1.1. Mode de transduction du signal de récepteur de la prolactine	26
2.2. Ocytocine	27
2.2.1. Mode de signalisation cellulaire d'ocytocine	27
2.3. Gonadotrophines	28
2.3.1. FSH.....	28
2.3.2. LH.....	28
2.4. Œstrogène.....	28
2.5. Progestérone	28
2.6. Hormone de croissance	28

Chapitre III : Perturbateurs endocriniens et Pesticides

1. Perturbateurs endocriniens	29
1.1. Définition des perturbateurs endocriniens.....	29
1.2. Voies d'exposition des perturbateurs endocriniens.....	29

1.3.Cible et mécanisme d'action des perturbateurs endocriniens	29
1.3.1. Cible	29
1.3.2. Mécanisme d'action	29
2. Généralités sur les pesticides	30
2.1. Définition des pesticides	30
2.1. Sources d'exposition aux pesticides.....	30
2.3. Voies d'exposition aux pesticides	30
2.4. Principale cible	31
2.5. Classification des pesticides.....	31
2.5.1. Classification basée sur le mode de pénétration.....	31
2.5.1.1. Pesticides systémique	31
2.5.1.2. Pesticides de contact non systémique.....	31
2.5.2. Classification basée sur les sources d'origine	31
2.5.3. Classification basée sur leur composition chimique	32
2.5.3.1. Organochlorés	33
2.5.3.2. Organophosphorés.....	33
2.5.3.3. Carbamates	33
2.5.3.4. Pyréthrine.....	33
2.6. Toxicité aux pesticides	33
2.6.1. Différents types de toxicités	34
2.6.1.1. Toxicité aiguë	34
2.6.1.2. Toxicité subaiguë	34
2.6.1.3. Toxicité subchroniques	34
2.6.1.4. Toxicité chronique.....	34
3. Abamectine	35
3.1. Propriétés de l'abamectine	35
3.2. Mécanisme d'action de l'abamectine	36
3.3. Effets de l'abamectine	36
4. Impacte des pesticides sur la santé humaine	36

Partie II : Etude expérimentale
Chapitre I : Matériel et méthodes

1. Objectif de l'étude	39
2. Matériel et méthodes	39
2.1. Lieu de déroulement de l'expérimentation.....	39
3. Modèle animal	39
3.1. Taxonomie du lapin.....	39
4. Produit testé	40
5. Protocole expérimental	40
5.1. Prélèvement sanguin	40
5.2. Dosages biochimique	41

5.2.1. Méthodes et principes des dosages biochimiques	41
5.2.1.2. Cholestérol	41
5.2.1.2.1. Principe de dosage	41
5.2.1.3. HDL.....	42
5.2.1.4. LDL	42
5.2.1.5. Triglycéride	42
5.2.1.5.1. Principe de la méthode	43
5.2.1.6. Urée	43
5.2.1.7. Créatinine	43
5.2.1.7.1. Principe.....	43
5.2.1.8. Ionogramme	44
5.2.1.9. Alanine aminotransférase	44
5.2.1.10. Aspartate aminotransférase	44
5.2.1.11. Phosphatase alcaline	45
5.2.1.12. Gamma glutamine transférase	45
6. Analyse statistique.....	45
7. Organigramme de l'étude.....	46

Chapitre II : Résultats et discussion

1. Données pondérales.....	47
1.1. Poids des lapines et prise du poids	47
2. Dosage biochimique durant la lactation	48
2.1. Bilan hépatique.....	48
2.2. Bilan lipidique	49
2.3. Bilan rénal	50
2.4. Ionogramme	51
Conclusion.....	52
Références bibliographiques	

Résumé

Remerciements

Tout d'abord, nous remercions Dieu le tout puissant, le miséricordieux pour nous avoir permis de réaliser ce modeste travail.

*Nos remerciements vont aussi à nos **maitres et enseignants** de l'université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou pour toute aide, toute assistance ainsi que la qualité de l'enseignement qu'ils nous ont prodigué durant notre cursus de master.*

*Notre grande gratitude et nos remerciements à notre promotrice **M^{me}ZERROUKI N. née DAOUDI** professeur à l'université Mouloud MAMMERRI de Tizi-Ouzou qui n'a ménagé ni son temps ni ses efforts pour nous encadrer.*

*Nous tenons à exprimer nos vifsremerciements à notre Co-promotrice **M^{me} AROUN R.** Enseignante vacataire doctorante à l'université Mouloud MAMMERRI de Tizi-Ouzou pour sa générosité, sa patience, son soutien moral, ses conseils précieux, son encouragement et sa disponibilité, qui autant déployée d'efforts pour la réussite de ce travail.*

*Aux membres du jury, **M^r KALEM A.** maitre de conférence de classe A à l'institut national des sciences vétérinaires-Blida, **M^r MOULOUA A.K.** et **M^{me} TLILI T.** qui ont accepté de présider et d'examiner notre travail.*

*Nos remerciements à **D^r DAHMANI Dalila.**; chef de service du laboratoire de biochimie du CHU NEDIR Mohamed de Tizi-Ouzou ainsi que tout le personnel travaillant.*

Enfin, nous tenons à remercier toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce mémoire.

Merci

Dédicace

Je dédie ce modeste travail en guise d'amour, du respect et de reconnaissance à

*La mémoire de « **mon père Rabah** », qui nous a quitté très tôt, que Dieu le tout puissant l'accueil en son vaste paradis et l'accord sa sainte miséricorde.*

*Ma chère et adorable « **mère Djouher** » qui nous protège en silence, que dieu vous préserve pour nous, merci infiniment maman t'es la cause de mon être.*

*A mes frères **Djamel, Sofiane, Mohammed** et mes sœurs **Karima, Kahina, Rabéa et Tinhinane** pour leurs soutien et encouragement.*

*A mes nièces **Lyna et Anaïs** et mes neveux **Ryane et Syphax** ;sources de Joie et de bonheur pour toute la famille. Que Dieu les garde.*

*A mon binôme **Kenza** Pour tous les merveilleux moments qu'on a partagés et pour son soutien morale et encouragement sa patience et sa compréhension tout au long de ce projet.*

*A ma Co-promotrice M^{elle} **Aroun R.** pour sa patience, son soutien, ses conseils précieux, son encouragement et sa disponibilité.*

A vous chers lecteurs.

LYNDA

Dédicaces

J'ai le grand plaisir de dédier ce modeste travail :

*A mon précieux offre de dieu, mon exemple éternel celui qui s'est toujours sacrifié pour me voir réussir, à toi mon très cher père **Amar** tu as toujours été à mes cotés pour me soutenir et m'épauler je tiens à honorer l'homme que tu es.*

*A la lumière de mes jours, la source de mes efforts, la flamme de mon cœur, ma vie et mon bonheur ; ma très chère maman **Zohra**.*

Quoi que je fasse ou je dise je ne saurai point vous remercier comme il se doit, j'implore le tout puissant pour qu'il vous accorde une bonne santé et une vie longue et heureuse.

*A mes frères **Djamal, m'hena, Youva**, et mes sœurs **Nacera, Samia, Saliha** qui m'avez toujours soutenu et encouragé durant ces années d'études.*

*A ma nièce **Yassmine** et mon neveu **Manis** ; source de joie et bonheur pour toute la famille.*

*A la personne qui m'a accompagnée dans toutes les étapes de ma vie mon amie d'enfance **Sarah**.*

*A tous mes ami(es) qui ont toujours été là pour moi et particulièrement mon meilleur ami **Mouloud** qui m'a toujours encouragé dans les moments difficiles et qui ne manque jamais de me faire sourire je te souhaite beaucoup de succès.*

*A mon binôme **Lynda** pour son soutien moral, sa patience et sa compréhension tout au long de ce projet.*

*Sans oublier chère enseignante « **AROUN Rabiha** » pour son aide et ses conseils précieux à mon égard pour la réussite de ce mémoire. Merci pour le soutien et l'assistance.*

A vous chers lecteurs.

Kenza

Liste des figures

Figure 1: Appareil reproducteur de la lapine	03
Figure 2: Structure de la glande mammaire (1) de primates, rongeurs et lagomorphes et des ruminants	06
Figure 3: Structure d'une alvéole mammaire	06
Figure 4: Evolution de la glande mammaire depuis la phase embryonnaire jusqu'à la lactation	07
Figure 5 : Classement des lipoprotéines en fonction de leur taille et leur densité	13
Figure 6: Structure général de lipoprotéine	13
Figure 7: Triacylglycérols à 3 acides gras (représentation de Fisher) (3 isomères de position, chacun dédoublable en 2 stéréo-isomères)	18
Figure 8: Transport des urates dans le tubule proximal	20
Figure 9: Structure de l'Ocytocine	26
Figure 10: Mode de signalisation de l'Ocytocine	27
Figure 11: Classification des insecticides	32
Figure 12: Structure chimique de l'ivermectine B1a et ivermectine B1b	35
Figure 13: Sang prélevé	40
Figure 14: Automate d'analyses biochimique et hormonale (ARCHITECT ci 4100).....	41
Figure 15: Organigramme du protocole expérimental suivi	46
Figure 16: Poids des lapines avant traitement et au sacrifice.....	47

Liste des tableaux

Tableau I : Valeurs usuelles de quelques paramètres biochimiques sériques chez le lapin.....	26
Tableau II : Poids des lapines avant traitement(g) et au sacrifice(g).....	47
Tableau III : Variation de quelques paramètres hépatiques chez les lapines témoins et traitées.....	49
Tableau IV : Variation de quelques paramètres du bilan lipidique chez les lapines des deux lots (témoin et traité).....	50
Tableau V : Valeurs des paramètres du bilan rénal chez les lapines des lots témoin et traité.....	51
Tableau VI : Résultats de dosage de l'ionogramme chez les lapines du lot témoins et traité..	51

Liste des abréviations

ABCA1: Cassette de liaison à l'ATP de type A1 (ATP-binding cassette A1).

ABCG1: Cassette de liaison à l'ATP de type G1 (ATP-binding cassette G1).

ABM: Abamectine.

ADN : Acide désoxyribonucléique.

ADP : Adénosine diphosphate.

AFP: Alphafoetoprotéine.

ALAT : Alanine aminotransférase.

AMP : Adénosine monophosphate.

ASAT : Aspartate aminotransférase.

ATP: Adénosine 5'-triphosphate.

ApoA-I: Apolipoprotéine A-I.

apoA-II : Apolipoprotéine A-II.

ApoB: Apolipoprotéine B.

ApoC: Apolipoprotéine C.

ApoE: Apolipoprotéine E.

ApoM: Apolipoprotéine M.

ARN: Acide ribonucléique.

AU : Acide urique.

BPCO: Broncho-pneumopathie chronique obstructive.

CAP: Chlorantraniliprole.

CDT: Carbo hydrate.

CD36: Cluster of differentiation.

CE: Ester de cholestérol (Cholesteryl ester).

CETP: Protéine de transfert des esters de cholestérol (Cholesteryl ester transferprotein).

Cl⁻ : Chlorémie.

CO : Monoxyde de Carbone.

CO₂ : Dioxyde de carbone.

CM : Concentration Molaire.

DDT: Dichloro-Diphényle-trichloro-éthane.

EGF: Epidermal Growth Factor.

FSH:Follicule stimulating hormone.

g :Gramme

GABA: Gamma-aminobutricacide.

GAGs: Glycosaminoglycane.

GGT:Gamma-glutamyl transférase

GH: Growth Hormone.

GnRH: Gonadotropin releasing hormone.

GGT :Gamma-glutamyl transférase.

GOT: Glutamate oxaloacétique transaminase.

HCL : Acide chlorhydrique.

HCO₃⁻:Bicarbonatémie.

HDL: High-density lipoprotein.

HL: Lipase hépatique (Hepatic lipase).

H⁺ : Hydrogène.

H₂O : Eau

H₂O₂ :Peroxyde d'hydrogène.

IDL: Intermediate density lipoprotein.

IGF:Insulin-like growth Factor.

IR: Insuffisance rénale.

IRA:InsuffisanceRénaleAiguë.

IRC: Insuffisance Rénale Chronique.

K⁺:kaliémie

K: Sodium.

Kg : kilogramme

L: Litre.

LCAT:Lécithine cholesterolacyltransférase.

LD: Lactate déshydrogénase.

LDL:Lowdensitylipoprotein.

LH:Luteinizing hormone ou hormone lutéinisante.

Lp(a) : Lipoprotéine (a).

MDH : Malate déshydrogénase.

Mi RNA: Micro Ribonucleic Acid.

MCAS: Maladie coronarienne athérosclérotique.

ml:Millilitre.

MTP: Protéine microsomale de transfert des TG (Microsomal TG transferprotein).

Na : Potassium.

Na⁺:Natrémie.

NADH :Nicotinamide Adénine Di Nucléotide.

NaOH : Hydroxyde de Sodium.

NH₄⁺ : Ion ammonium.

NS : Différence non significative.

PAL : Phosphatase alcalin.

P.C:PoidsCorporel.

PC:Phosphatidylcholines.

PE : Perturbateur endocrinien.

PL: Phospholipides.

PLTP: Protéine de transfert des phospholipides.

RCT :Reverse Cholesterol Transport.

RYR :Récepteur de la ryanodine.

SR-BI:Récepteuréboueur de classe B type I (Scavenger receptor class B type I).

TG: Triglycéride.

TGF: Transforming Growth Factor.

TIC: Transport inverse du cholestérol.

Tm: Témoins.

TMX : Thiamétoxame.

Tr : Traités

TP:Prothrombine.

UI: Unitéinternationale

VLDL: Very low density lipoprotein.

Introduction

Ce travail entre dans le cadre des activités de l'équipe de recherches « **Ressources Génétiques et Physiologie Animale** » dirigé par **Pr DAOUDI ZERROUKI Nacira (Projet et thèse de doctorat)** 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'étude de l'effet d'un pesticide à base d'abamectine sur les paramètres biochimiques des lapines de souche synthétique durant la lactation.

Dans notre vie quotidienne, nous sommes exposés à une grande diversité de polluants environnementaux provenant de sources variées. Parmi ces contaminants, les pesticides sont largement utilisés dans la plupart des secteurs agricoles pour améliorer les rendements, la qualité et l'aspect des produits en détruisant des organismes nuisibles (**Bortoli et coumoul, 2018**).

Il s'agit dans notre étude d'une combinaison de deux insecticides dont l'abamectine ; matière active, qui appartient à la famille des avermectines. Cette formulation biopesticide est efficace sur plusieurs ravageurs clés des fruits et légumes. La synergie de ses deux principes actifs offre une meilleure efficacité sur les insectes grâce (**Bokreta et al., 2021**).

Les progrès de la biochimie mettent à la disposition de la médecine vétérinaire, des méthodes de plus en plus précises permettant non seulement de préciser un diagnostic dans des cas pathologiques mais encore de contrôler le comportement physiologique des animaux et de prévoir dans une certaine mesure les effets possibles de leur ration ou les troubles susceptibles de venir à brève échéance compromettre leur rendement (**Atchadé et al., 2019**).

En Algérie, il existe trois types génétiques caractérisant le cheptel cunicole, la population locale, la blanche et la souche synthétique. Cette dernière a été créée en 2003 par l'institut technique d'élevage ITLEV pour améliorer le potentiel génétique des lapines destinées à la production de viande (**Gacem et al., 2008**).

Dans ce présent travail, nous nous sommes intéressées à la recherche de l'impact de ce pesticide par administration orale sur des lapines de souches synthétiques âgées de 16 semaines.

L'expérimentation est basée sur l'évaluation et la comparaison de certains paramètres sanguins biochimiques.

Notre travail comporte deux parties; dans la première, nous rapportons des rappels bibliographiques sur la glande mammaire, les paramètres biochimiques et hormonaux, les pesticides en générale et l'abamectine en particulier. Dans la deuxième partie, nous décrivons

le matériel et les méthodes utilisées, suivis de résultats et discussion. A la fin, on termine par une conclusion et des perspectives.

PARTIE I
Etude Bibliographique

Chapitre I

Rappels ; anatomique et physiologique de l'appareil reproducteur femelle et mammaire chez la lapine

1. Anatomie de l'appareil reproducteur de la lapine

L'appareil reproducteur de la lapine est considéré primitif (**figure 1**). En effet, le système reproducteur formé de deux cornes utérines indépendantes est seulement observé chez les mammifères monotrèmes et les lagomorphes. Le système reproducteur de la lapine est double: l'utérus est formé de deux cornes individuelles, séparés sur toute leur longueur (environ 7 cm). Chaque corne possède son propre col. Les ovaires, corps ellipsoïdes d'une longueur maximale de 1-1,5 cm, sont localisés au bout de l'utérus, sous les reins. Ils sont cachés par le mésométrium (portion du ligament large qui sépare et entoure l'utérus) et par des réserves de graisse. Le vagin ne présente pas de particularités, il est large à la fin du vagin on peut observer les glandes de Bartholin et les glandes prépucales. La partie externe du système génital, la vulve, est entourée de glandes sébacées (**Van Praag, 2011**).

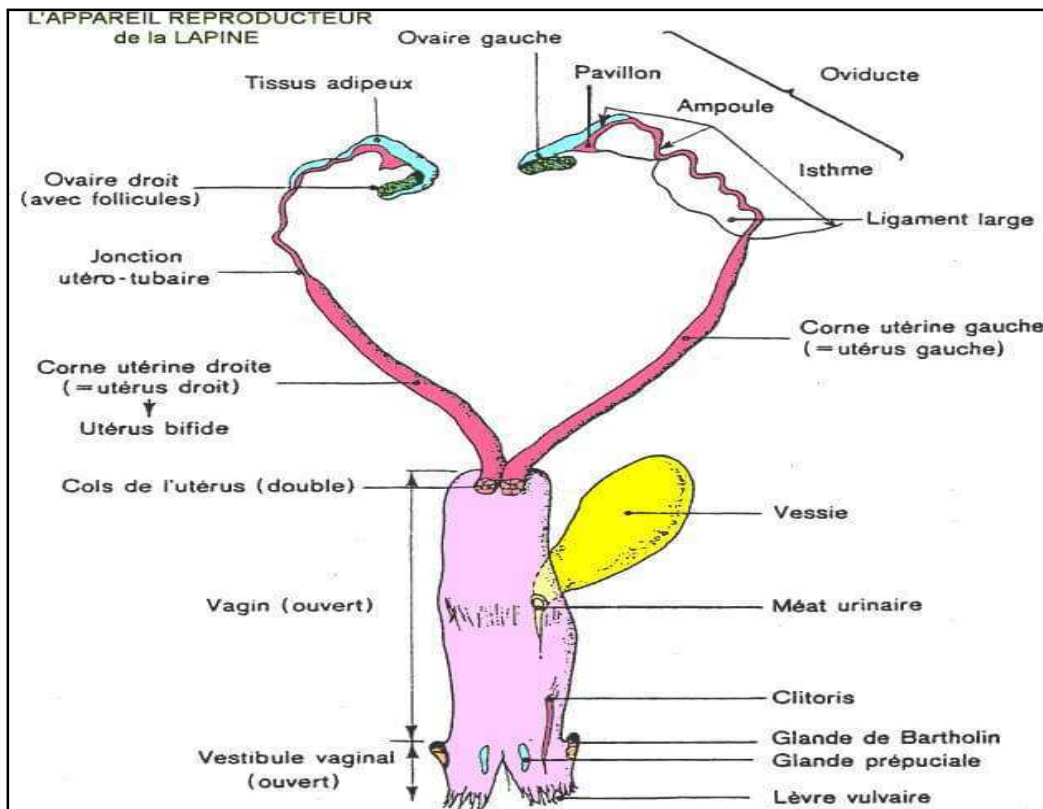


Figure 1: Anatomie de l'appareil reproducteur femelle (**Lebas, 2000**).

2. 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 provoquée par l'accouplement, elle est considérée comme une femelle en œstrus plus au moins permanent et ne présente pas d'anoestrus post- partum ni de lactation

(Theau-Clément, 2008). A l'inverse, elle est très réceptive dans les heures qui suivent la parturition, la réceptivité de la lapine décroît pour atteindre un minimum à 3-4 jours de lactation, puis augmente progressivement jusqu'à 12-14 jours de lactation, mais elle ne retrouvera son état initial qu'après le sevrage (Fortun-Lamothe et Bolet, 1995).

2.1. Ovulation et maturités sexuelles

Chez la plupart des mammifères domestiques, l'ovulation a lieu à intervalles réguliers au cours de la période des chaleurs, ou œstrus. L'intervalle entre deux périodes d'œstrus représente la durée du cycle oestrien (4 jours chez la rate, 17 jours chez la brebis, 21 jours chez la truie et la vache) (Lebas, 2003).

Par contre, la lapine ne présente pas de cycle oestrien avec apparition régulière des chaleurs au cours desquelles l'ovulation a lieu spontanément (Lebas *et al.*, 1996).

Selon Garcia-Garcia *et al.* 2020, les lapines sont des ovulateurs réflexes comme les camélidés, les chats, les campagnols et les furets, chez lesquels l'ovulation est déclenchée par un stimulus neuro-hormonal provoqué par un accouplement naturel ou par insémination artificiel

L'âge de la puberté dépend de la race et du poids corporel, généralement il est meilleur chez les races de petits ou moyens format entre 4 à 6 mois que chez les races à grands format entre 5 à 8 mois. Une mise à la reproduction plus précoce est bien possible à condition que l'alimentation soit bien équilibrés comme chez la lapine l'acceptation d'accouplement apparaît vers 10 à 12 semaines sans qu'il y'ait ovulation.

Il est généralement conseillé de mettre les lapines à la reproduction lorsque les femelles du groupe atteignent 80 % de leur poids adulte (Fortun-lamothe *et al.*, 2015).

2.2. 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).

2.3. Pseudo-gestation

La pseudo-gestation a lieu lorsqu'il y a ovulation sans fécondation, générant alors la formation d'un corps jaune sécrétant de progestérone. C'est un phénomène encore mal connu mais qui intéresse de plus en plus les chercheurs car il constitue un frein à la reproduction des lapines dans les élevages (Theau-Clement, 2007).

2.4. Mise bas

La mise-bas a lieu généralement tôt le matin : 68% des naissances arrivent entre 5h et 13h, contre seulement 8% entre 21h et 5h. Si tout se passe normalement, elle se déroule assez rapidement, au maximum entre 30 min, et indépendamment de la taille de portée (**Salissard, 2013**).

Le nombre de lapereaux par mise bas peut varier de 1 jusqu'à 20, les portées en moyenne vont de 3 à 12 lapereaux, cela dépend largement du type génétique considéré (**Roustan, 1991**). En effet, les races de petits format ont tendance à faire des portées de 4 à 5 lapereaux alors les grands races peuvent avoir en moyenne entre 8 à 12 lapereaux (**Salissard, 2013**).

2.5. Allaitement

A la naissance, la glande mammaire est fonctionnelle mais l'amplitude de la synthèse est faible, (leurs fonctions motrices sont peu développées) elle devient très rapidement considérable après la première tétée. Ce phénomène se traduit par une hypertrophie importante de la cellule épithéliale mammaire caractérisé par une forte augmentation du contenu mammaire en ARN. Chaque cellule épithéliale s'enrichit rapidement en organites pour atteindre une activité synthétique et sécrétoire maximale (**Charles et Marie-Claire, 2001**).

3. Glande mammaire

3.1. Anatomie et fonction

La glande mammaire est une glande exocrine constituée d'un vaste ensemble de tissus annexes formant le stroma et d'un tissu épithélial tubulo-alvéolaire qui correspond à une structure épithéliale en grappe, organisée en alvéoles appelés acini mammaires groupée en lobules eux-mêmes rassemblés en lobes (**Figure 2**). Cette structure sécrétoire est connectée à un vaste réseau de canaux mammaire débouchant vers l'extérieur au niveau d'un mamelon (primates, rongeurs), ou d'un trayon (ruminants) (**Gayrard, 2007**).

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 ventrale chez la lapine.

La lapine possède deux rangées de 4 à 5 et exceptionnellement 6 mamelles sont situées sur la face ventrale du corps. La répartition des mamelles peut être asymétrique d'un nombre pair (8 à 10 tétines) ou impaire d'un nombre de (9 à 11 tétines). Chaque tétine reliée à 5-6 canaux évacuateurs correspond une glande mammaire séparée.

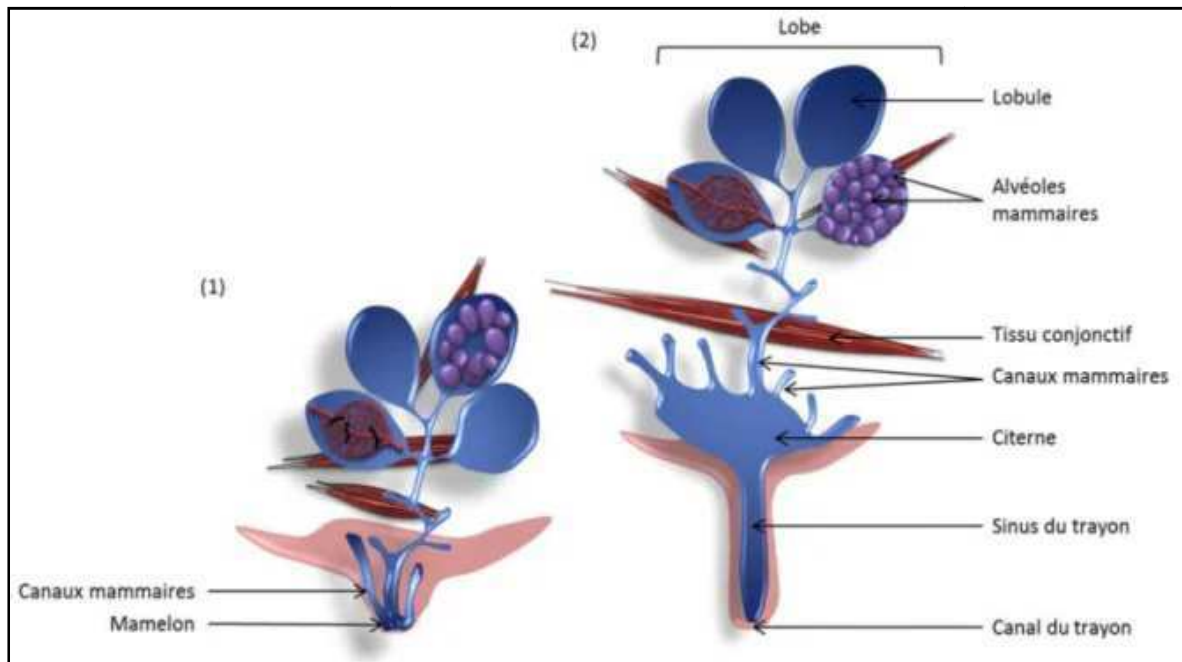


Figure 2: Structure de la glande mammaire (1) de primates, rongeurs et lagomorphes et (2) de ruminants (d'après De Louis et *al.*, 2001).

3.2. Histologie de glande mammaire

La glande mammaire est formée par un épithélium mammaire organisé en bicouche et comprend une couche de cellules luminales sécrétoires et une couche de cellules basales myoépithéliales (Figure 3).

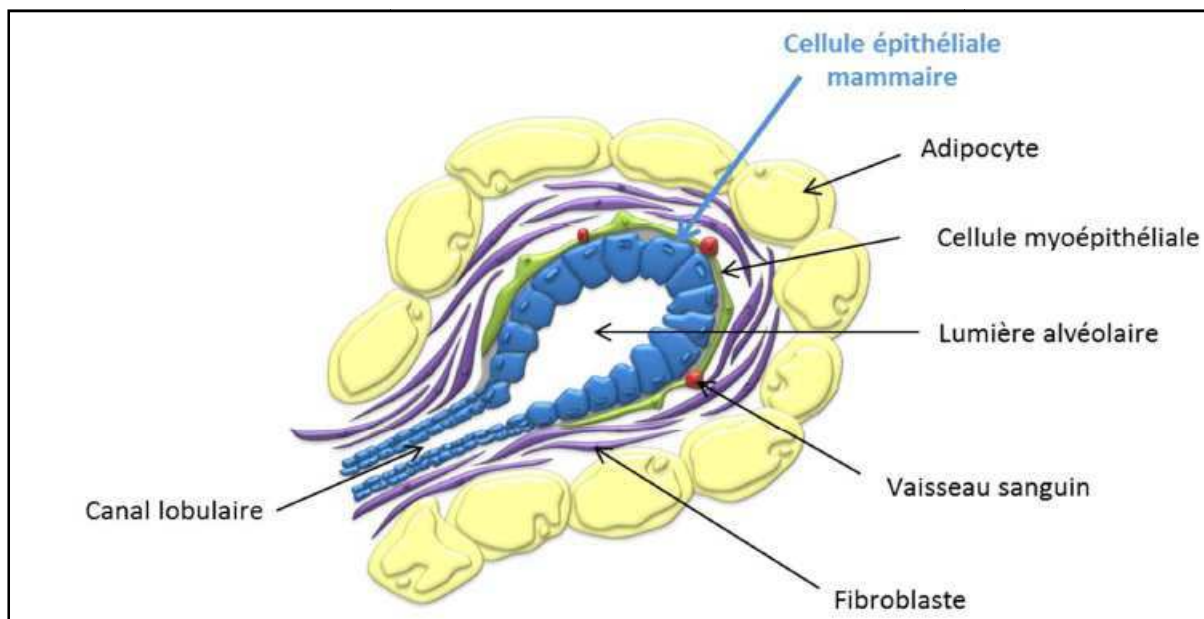


Figure 3 : Structure d'une alvéole mammaire (d'après Delouis et *al.*, 2001).

La glande mammaire possèdent une structure différente selon qu'il y'ait ou non lactation. Elle contient des lobes séparées par du tissu conjonctif, dont du tissu adipeux .C'est la quantité du tissu adipeux qui détermine le volume de la glande mammaire en dehors de la gestation. Chaque lobe est composé de petits compartiments appelés lobules qui comportent du tissu conjonctif dans lequel sont enfouies les glandes alvéolaires qui sécrètent le lait maternel. Disposées en grappes ces glandes augmentent de volume durant la grossesse et l'allaitement. Elle sécrète le lait dans une série de conduits lactifères qui s'ouvrent par un pore à la surface du mamelon (Sylvia et Michael, 2014).

3.3. Développement de glande mammaire

Le développement mammaire débute par une étape de prolifération cellulaire avec croissance de l'épithélium mammaire et de différenciation structurale du tissu mammaire avec apparition puis ramification des canaux. Elle débute dès la vie fœtale et se poursuit lors de la puberté et se termine à la première lactation. Ce développement peut se décrit en deux phases, une première phase considérée comme une hormono indépendante qui a lieu avant la puberté et une seconde phase hormono dépendante débute a partir de la puberté (Figure 4).

Le développement de la glande mammaire peut être reparti en quatre stades: Mammogenèse, Lactogènes, galactopoïèse et involution (Amroun, 2018).

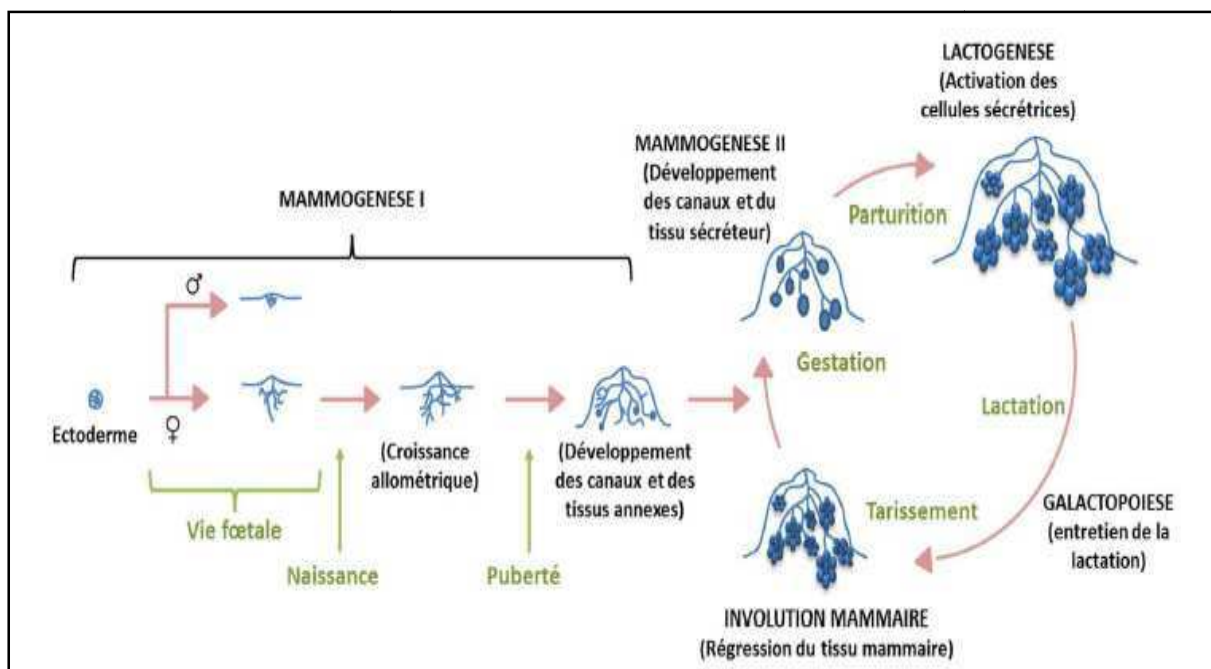


Figure 4: Evolution de la glande mammaire depuis la phase embryonnaire jusqu'à la lactation (D'après Martinet et Houdebine, 1993).

3.3.1. Mammogenèse

La mammogenèse correspond à l'ensemble des phénomènes de développement et différenciation structurale des tissus mammaires, c'est une phase de croissance intense qui démarre lentement au cours de l'embryogenèse et s'achève à la première gestation (**Fortun-Lamothe L et al., 2015**).

De la naissance à la puberté la glande mammaire se développe de façon isométrique c'est-à-dire à la même vitesse que les autres organes.

Au moment de la puberté, les modifications concernent la croissance de l'épithélium mammaire et la ramification des canaux sous le contrôle des stéroïdes ovariens.

Pendant le développement post pubertaire, la croissance est allométrique c'est-à-dire le développement de l'organe est plus rapide que le reste de l'organisme.

Pendant la gestation, le volume de la glande mammaire augmente. 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 (**Martinet et Houdebine, 2006**).

3.3.1.1. Contrôle hormonal de la mammogenèse

L'ablation des glandes endocrines a démontré que l'axe hypothalamo-hypophysaire les ovaires la glande surrénale le placenta jouent des rôles complexes et complémentaires dans le développement de la glande mammaire (**Houdebine, 2007**) Au début de la gestation l'œstradiol et la progestérone sécrétés par le corps jaune agissent directement au niveau des cellules souches situées aux extrémités des canaux mammaires. Les cellules épithéliales souches mammaires sont capables de se multiplier sous l'effet de prolactine et certains facteurs de croissance (EGF, TGF α , IGF1).

Selon **De louis et al., 2001** ;

-La progestérone est un frein puissant de la sécrétion lactée au cours de la gestation

Elle inhibe le nombre de récepteurs de la prolactine et elle peut aussi occuper avec une très mauvaise affinité les récepteurs de glucocorticoïdes

Elle limite l'effet lactogène de la prolactine et des corticoïdes pendant la mammogenèse

-L'œstradiol seul n'est pas capable d'assurer la croissance mammaire mais il intervient uniquement pour potentialiser l'effet de la prolactine en augmentant le nombre de ses récepteurs, il agit par ses récepteurs pour diminuer les récepteurs de la progestérone.

3.3.2. Lactogenèse

La lactogenèse est un processus par lequel la glande mammaire développe la capacité de sécréter le lait. Elle précède la lactation qui correspond au processus de sécrétion. Elle

inclut tout le changement nécessaire de l'épithélium mammaire pour passer de la glande mammaire non différenciée en début de gestation à la lactation proprement dite dans les jours qui suivent la mise bas.

La Lactogénèse est sous la dépendance de la prolactine. Pendant la gestation, elle est inhibée par les œstrogènes et la progestérone. À la parturition il y a diminution rapide de la progestérone et sous l'effet de la libération d'ocytocine. Sous l'effet de la libération d'ocytocine l'action de prolactine est stimulée ce qui permet la montée laiteuse dans une glande pré-développée (**Beaudry et al., 2007**).

3.3.3. Galactopoïèse

Il s'agit de l'entretien et de maintien de la lactation pendant toute la durée de l'allaitement. La tétée ou la traite sont à l'origine de stimulation des récepteurs sensoriels du mamelon ou du trayon qui induisent la libération des hormones hypothalamiques hypophysiotrope puis d'hormone hypophysaire « réflexe neuroendocrinien d'entretien de la lactation » et la libération d'hormones hypothalamo neurohypophysaire « réflexe neuroendocrinien de sécrétion de lait » (**Delouis et al., 2001**).

3.3.4. Involution

C'est une étape de remodelage de la glande mammaire qui va conduire à la régression du tissu alvéolaire par apoptose (**Macias et hink, 2012**), elle se déroule en deux phases distinctes, la première phase survient jusqu'à 48h après le sevrage est réversible et se caractérise par l'apoptose de l'épithélium alvéolaire sécrétoire sans modification majeure de l'architecture glandulaire. La deuxième phase est irréversible, associée à la dégradation de la membrane basale par la protéase et à la redifférenciation des adipocytes.

Lorsque l'involution est terminée la glande mammaire est remodelée presque jusqu'à son état avant la gestation (**Baxter et al., 2007**).

3.4. Mécanisme de sécrétion de lait

Les stimuli créés par la tétée provoquent la sécrétion immédiate d'ocytocine, la pression intra-mammaire augmente induisant l'éjection du lait qui sera consommée par les lapereaux (**Lebas, 2002**). 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 il s'arrête très rapidement si les lapereaux ne tètent pas. Cinq minutes après la fin de la tétée, on constate une décharge de prolactine dont le taux plasmatique reste élevé pendant 2 à 3 heures (**Lebas, 2002**).

3.5. Glande mammaire en dehors de la gestation et de la lactation (au repos)

La glande mammaire est constituée de 15 à 25 glandes tubulo-alvéolaires distinctes, leurs alvéoles ne sont pleinement développées qu'au cours de la grossesse et de la lactation et sont rarement présentes dans les glandes quiescentes (phase non active de la glande), en particulier chez les espèces nullipares (**Wolfgang, 2003**).

3.6. Structure de la glande mammaire en lactation

La structure de la glande mammaire apparaît comme un tissu complexe composé de différents types cellulaires comme les cellules épithéliales, les cellules myoépithéliales, cellule progénitrice et entourées d'adipocyte, l'ensemble est organisé en acini.

3.6.1. Cellules épithéliales mammaires

Les cellules épithéliales mammaires sont des cellules polarisées liées entre elles par des jonctions serrées et sont soutenues par une membrane basale constituée de la laminine, de collagène et de GAG_s. Elle comprend le pôle basal qui est située du côté de la matrice extra cellulaire et permet tous les échanges avec l'organisme via la circulation sanguine et les informations hormonales responsable de la stimulation de la synthèse du lait, grâce aux récepteurs de la membrane plasmique, et le pôle apicale qui est située du côté de la lumière alvéolaire et constitue le lieu de sécrétion des composants du lait (**Mather et Keenan, 1998**).

3.6.2. Cellules myoépithéliales

Chaque acinus est entouré sur sa face externe de cellules myoépithéliales contractiles permettant l'éjection du lait vers les canaux. Ces cellules sont situées entre les cellules épithéliales et la membrane basale et correspondent à une variété très particulière de cellules musculaires lisses. Elles sont d'origine épithéliale comme l'indique leur nom et enserrant les unités sécrétrices de glandes exocrines comme, par exemple, les glandes salivaires, mammaires ou sudoripares. Sous contrôle du système nerveux autonome, la contraction de ces cellules favorisent 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 (**Amroun, 2018**).

3.6.3. 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, à régénérer à long terme leur tissu d'origine dans sa structure et sa fonction. Ces cellules présentent une propriété fonctionnelle essentielle, l'auto-renouvellement qui est défini comme la capacité à engendrer au moins une cellule fille

équivalente à la cellule mère aussi bien dans sa longévité que dans son aptitude à se différencier. Les cellules souches sont dites multipotentes lorsqu'elles donnent naissance aux différents lignages de leur tissu d'origine, unipotentes, elles ne donnent naissance qu'à un lignage.

Les capacités de développement et de régénération de la glande mammaire suggèrent que l'épithélium mammaire abrite des cellules souches. Des travaux de transplantation orthotopiques montrent que des fragments d'épithélium mammaires issus d'un individu adulte, peuvent reconstituer une arborescence complète une fois greffés dans les coussins adipeux dépourvus d'épithélium de souris pré-pubères par ablation des ébauches épithéliales (**Deome et al., 1959**). Cette même technique, répétée en série par transplantation secondaire du fragment d'épithélium néoformé, ont permis de démontrer les capacités régénératives à long terme de l'épithélium mammaire (**Daniel et al., 2009**). D'autres études effectuées chez la souris ont également montré que les cellules ayant un potentiel régénératif étaient présentes à tous les stades du développement et dans toutes les régions de la glande mammaire (**Smith et Medina, 1988**). Enfin, des travaux récents ont montré que deux lignages mammaires ont pour origine des cellules embryonnaires souches et que l'homéostasie de la glande mammaire adulte pourrait être maintenue par deux types distincts de cellules progénitrices (**VanKeymeulen et al., 2011**).

3.6.4. 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. En dehors de son rôle dans l'équilibre énergétique, la cellule adipeuse a progressivement acquis un statut de cellule endocrine. En effet, en 1994, le groupe de Friedman découvre que les adipocytes sécrètent la leptine (**Zhang et al., 1994**). Par la suite, de nombreuses études ont mis en évidence un très grand nombre de facteurs sécrétés par les adipocytes, regroupés sous le terme d'adipokines (**Rontiet et al., 2006**).

Chapitre II

Profils ; biochimique et hormonale

1. Profil biochimique

L'évaluation des paramètres biochimiques est une technique utilisée pour évaluer et surveiller l'état sanitaire et nutritionnel des animaux.

1.1. Importance des paramètres biochimiques sériques

Les progrès de la biochimie mettent à la disposition de la médecine vétérinaire, des méthodes de plus en plus précises permettant non seulement de préciser un diagnostic dans des cas pathologiques mais encore de contrôler le comportement physiologique des animaux et de prévoir dans une certaine mesure les effets possibles de leur ration ou les troubles susceptibles de venir à brève échéance compromettre leur rendement. De façon spécifique, les analyses biochimiques sont effectuées chez les animaux, comme chez les humains pour : Evaluer l'état de santé général et le fonctionnement d'organes, déterminer l'équilibre des électrolytes du corps, déceler une lésion possible à un organe, identifier les tissus endommagés qui libèrent des substances chimiques dans le sang (**Atchadé et al.,2019**).

1.2. Lipoprotéine

Les lipoprotéines sont des particules complexes composées de protéines et de lipides (**figure 5**) dont le rôle principal est de transporter les lipides vers tous les tissus de l'organisme. Leur classification est basée sur leur densité : chylomicron (ce sont de grosses particules avec la plus faible densité en raison d'un rapport lipides/protéines élevé), VLDL (lipoprotéine de très basse densité provenant du foie), IDL (lipoprotéine de densité intermédiaire, créée par le métabolisme des VLDL), LDL (lipoprotéine de basse densité), HDL (lipoprotéine de haute densité)(**Chen,2016**).

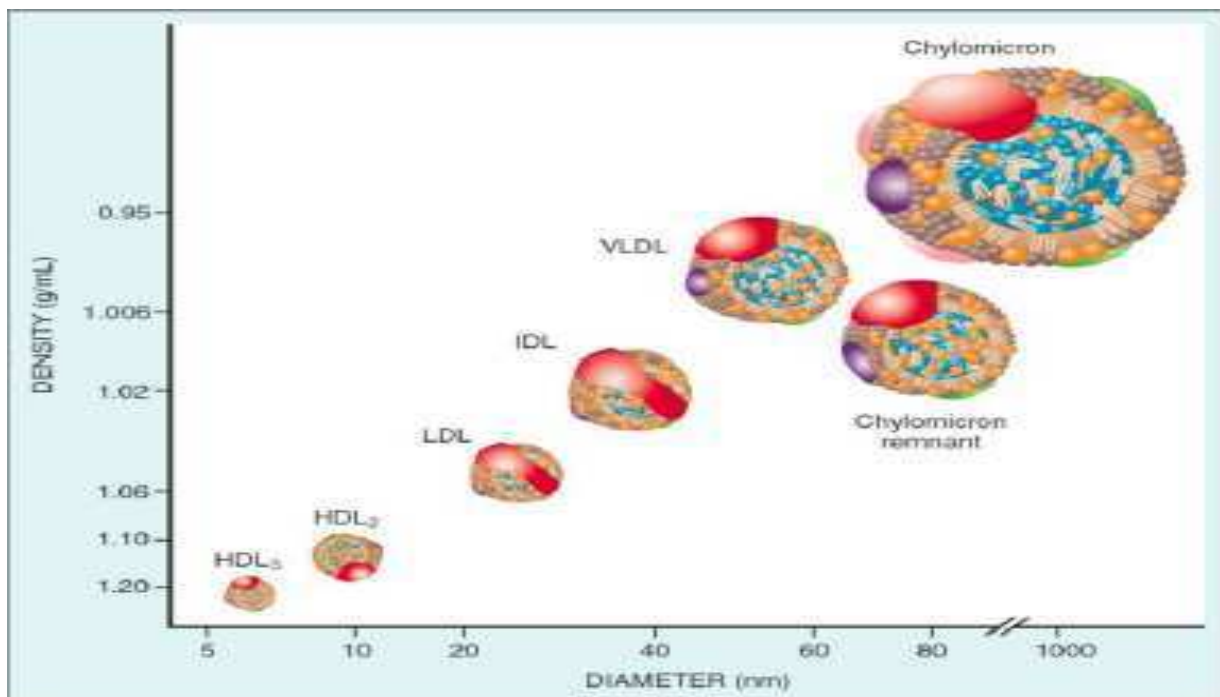


Figure 5 : Classement des lipoprotéines en fonction de leur taille et leur densité. (Braunwald’s Heart Disease, Wasan et al., 2008)

1.2.1. Structure de lipoprotéine

La structure générale d'une particule de lipoprotéine comprend un noyau lipidique non polaire composé de triacylglycérols et d'esters de cholestérol (**figure 6**), une surface polaire composée de la monocouche de phospholipide, de cholestérol non estérifié et d'apolipoprotéines spécifiques (**Brocks, 1966 ; Wasan et al.,2008**).

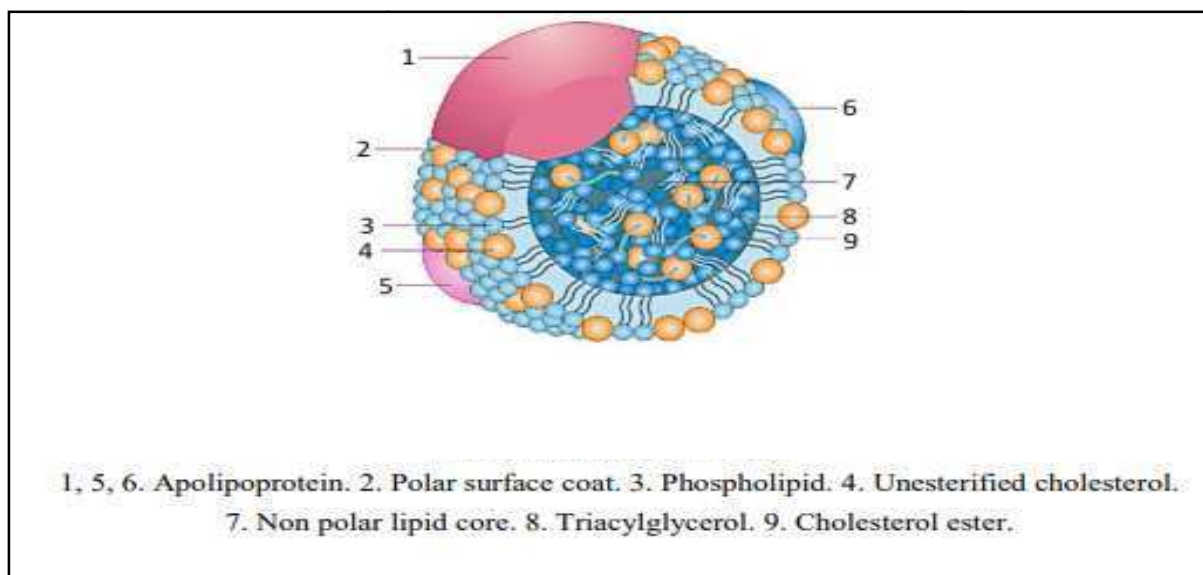


Figure 6 : Structure général de lipoprotéine (Brocks, 1966; Wasan et al., 2008).

1.2.2. Métabolisme des lipoprotéines

Le métabolisme des lipoprotéines s'articule autour de trois voies essentielles :

- La voie entéro-hépatique, permettant le transport des lipides exogènes de l'intestin vers le foie.
- La voie d'apport, assurant le transport centrifuge des lipides du foie vers les tissus périphériques.
- La voie de retour ou Reverse Cholestérol Transport (RCT), permettant le transport centripète du cholestérol des tissus périphériques vers le foie. Cette dernière voie permet de maintenir un état d'homéostasie puisque le cholestérol susceptible d'être en excès dans les tissus extra hépatiques peut être ramené au foie (**Gautier et al., 2011**).

1.3. Bilan lipidique

Les lipides sont des macromolécules insolubles dans l'eau et soluble dans les solvants organiques, ces substances hydrophobes sont véhiculées dans le sang sous forme de structures micellaires solubles, résultant de l'association de lipides et de protéines appelés les lipoprotéines, exception faite pour les acides gras non estérifiés transportés par l'albumine.

Le bilan lipidique correspond à un ensemble d'analyses permettant de mettre en évidence des anomalies du métabolisme des lipides et d'optimiser la prise en charge diététique et le besoin thérapeutique pour le suivi, la surveillance et l'évaluation du risque athérogène. Ce bilan regroupe le dosage du cholestérol total, HDL cholestérol, LDL cholestérol, triglycérides et les apolipoprotéines (**Habak et al., 2020**).

1.3.1. Cholestérol

Le cholestérol est un élément vital. Il entre dans la composition des membranes cellulaire et des hormones stéroïdiennes (**Rawn, 1990**). Le cholestérol et ses esters sont transportés par le plasma sanguin sous forme de lipoprotéines présentant une membrane formée d'une monocouche de phospholipides et de cholestérol libre (**havel et al., 2018**).

1.3.2. HDL

Les HDL sont de petites lipoprotéines sphériques, elles contiennent une grande variété de protéines et d'apolipoprotéines ainsi que des enzymes et plusieurs types de lipides. Des différentes lipoprotéines, les HDL sont les plus hétérogènes, tant au niveau de leur structure que de leur composition, et elles jouent des rôles tout aussi variés dans l'organisme (**Kontush et al., 2018**). Par exemple, le rôle principal des HDL est le transport du cholestérol des tissus périphériques vers le foie, où une partie de ce cholestérol est ajouté à la bile et peut être excrété hors du corps avec les selles, mais les HDL jouent aussi un rôle comme molécules

anti-inflammatoires, comme source de cholestérol pour la génération d'hormones stéroïdes ou comme molécule de transport pour les micros ARN (**Jomard et Osto, 2020**).

1.3.2.1. Classification des sous-classes de HDL

Les HDL sont divisées en sous-classes de taille différente. Les 4 sous-classes principales sont, en ordre croissant de densité (et décroissant de taille) : Les HDL1, HDL2, HDL3 et pré β 1-HDL. Cependant, elles peuvent aussi être divisées en différentes classes en fonction de leur contenu en apolipoprotéines, lesquels incluent les LpA-I (apoA-I), les LpA-I:A-II (apoA-I et apoA-II), les LpA-II, etc. Une autre façon de procéder à la classification des HDL implique l'utilisation de gel d'électrophorèse non dénaturant à deux dimensions, ce qui permet leur séparation en fonction de leur charge (1re dimension) et de leur taille (2e dimension). Cette séparation permet l'établissement de trois classes : les α -HDL, pré β -HDL et γ -HDL (**Jomard et Osto, 2020**).

1.3.2.2. Métabolisme des HDL

La première étape de la formation des HDL passe par l'ajout de lipides à l'apoA-I par le transporteur membranaire ABCA1. La liaison de l'apoA-I à l'ABCA1 permet de modifier la conformation des domaines transmembranaires de la protéine. Ce changement de conformation permet le passage de PL (préférentiellement des PC) et de cholestérol du côté cytoplasmique au côté externe de la membrane cellulaire. L'accumulation de PC et de cholestérol provoque une déstabilisation de la membrane, ce qui permet l'extrusion de la forme naissante des HDL, les pré β 1-HDL, des particules de petite taille adoptant une forme discoïdale (**Jomard et Osto, 2020**). Les pré β 1-HDL ont donc un rôle important à jouer dans l'efflux de cholestérol à partir des tissus périphériques et des macrophages résidents de la plaque d'athérome (**Randolph et al., 2014**). L'accumulation de cholestérol dans les pré β -HDL est toutefois limitée par la taille réduite de ces lipoprotéines. Afin d'être capables de recevoir plus de cholestérol et éventuellement des triglycérides, les pré β -HDL seront modifiées par l'action de deux enzymes plasmatiques : la LCAT et la PLTP. Sous l'effet de ces derniers, la pré β 1-HDL deviendra une HDL3, de forme sphérique qui est aussi un bon accepteur de cholestérol et contribuera davantage à l'efflux de cholestérol par son interaction avec des transporteurs tels qu'ABCA1 ou ABCG1 (**Jomard et Osto, 2020**). La maturation des HDL3 en HDL2 implique l'action de la LCAT, qui en estérifiant le cholestérol empêche son reflux vers les cellules en maintenant un gradient vers les HDL. La CETP est un transporteur plasmatique qui permet l'échange de CE contre des TG entre les HDL et les

LDL/VLDL, ce qui remodèle les HDL en particules plus petites. Sous son action, près de deux tiers des CE des HDL générés par la LCAT seront transférés sur des lipoprotéines contenant de l'apolipoprotéines B (Apo B) avant d'arriver au foie (**Jomard 2020, Eckardstein et al., 2015**). Une fois sous la forme de HDL3 et de HDL2, les HDL retournent généralement vers le foie, où elles se lient au récepteur éboueur de classe B type I (SR-BI) des hépatocytes par interaction avec leurs apolipoprotéines, ce qui permet l'élimination de leur contenu en ester de cholestérol par captation sélective par le SR-BI, sans internalisation de la HDL. Les CE sont transférées des HDL à la membrane cellulaire des hépatocytes puis internalisés par une voie non endosomale. Les CE seront ensuite hydrolysées par une estérase et le cholestérol est généralement éliminé dans la bile (**Randolph, 2014, Eckardstein et al., 2015**). En plus de la voie SR-BI, les HDL et leur contenu peuvent aussi être internalisés dans les hépatocytes par deux voies distinctes. La première est dépendante de la clathrine et implique la liaison de l'apoA-I à un récepteur appelé ecto-F1-ATPase, ce qui induit l'hydrolyse d'ATP en ADP qui active le récepteur P2Y13. La deuxième voie implique le récepteur CD36, qui possède une forte homologie avec SR-BI (**Brundert et al., 2011**). Toutefois, en condition physiologique normale, ces deux voies d'internalisation ne contribuent pas beaucoup au transport des CE vers le foie (**Röhrl et Stangl, 2013**). Ce transport de cholestérol des tissus périphériques vers le foie forme la base d'un système appelé le transport inverse du cholestérol (TIC) (**Jomard, 2020; Randolph et al., 2014**). Le TIC est responsable de l'élimination du cholestérol excédentaire des cellules, et est particulièrement important dans le contrôle et l'élimination des plaques d'athéromes, responsable de la MCAS. Cependant, les HDL ne font pas qu'acheminer le cholestérol vers le foie, les glandes surrénales, où le cholestérol peut être converti en hormones stéroïdiennes. De plus, outre le SR-BI, d'autres enzymes, comme la lipase hépatique (HL) ou la lipase endothéliale (EL) sont aussi impliquées dans le remodelage des HDL. Sous l'action de ces enzymes, les HDL2 et les HDL3 peuvent être modifiées pour devenir plus petites, ce qui accélère leur catabolisme et permet de libérer les molécules d'apoA-I, qui peuvent alors recommencer un nouveau cycle de TIC (**Randolph et al., 2014**).

1.3.3. LDL

Les LDL, comme les HDL, sont formées d'une monocouche de phospholipides, avec une apolipoprotéine et lipide neutre. Cependant, les LDL font partie d'une famille de lipoprotéines (LDL, IDL, VLDL et CM) qui ont une seule molécule d'apoB comme apolipoprotéine principale, et qui ont pour fonction primaire le transport des triglycérides ou, pour les LDL, des esters de cholestérol (**McLeod et Yao, 2016**). Contrairement aux HDL, les LDL ne sont

pas fabriquées par les cellules, elles sont plutôt formées par le remodelage des VLDL qui sont formées dans le foie à mesure que l'apoB est produite (McLeod, Yao, Kwiterovich, 2000). La sécrétion de l'apoB implique la formation d'une lipoprotéine riche en TG par l'action de la protéine microsomale de transfert des TG (MTP), une protéine capable de transférer les lipides neutres entre les vésicules de la cellule hépatique (McLeod et Yao, 2016). De plus, il ne peut y avoir qu'une seule apoB par lipoprotéine. Une fois sécrétée, les VLDL sont remodelées en IDL puis en LDL par plusieurs mécanismes : l'hydrolyse des TG et des PL par des lipases, particulièrement la lipase des triglycérides (LPL) et la lipase hépatique (HL); le transfert de différents lipides entre les lipoprotéines par l'action de protéines de transfert (CETP, PLTP) ou l'efflux de lipides par les cellules (Kwiterovich, 2000). De plus, contrairement aux apolipoprotéines des HDL, les apoB ne se transfèrent pas entre les lipoprotéines. Finalement, lorsque les LDL sont internalisées par l'interaction avec les récepteurs de la famille du rLDL, il y a endocytose de l'apoB par la même occasion (McLeod et Yao, 2016). Quand le nombre de VLDL devient trop important, les CE contenues dans les LDL sont échangés pour des TG par la CETP, cet échange provoque la formation de petites LDL denses pauvres en CE, mais riches en TG, qui sont particulièrement athérogènes (Kwiterovich, 2000). Lorsque ces petites LDL sont présentes en trop grande quantité, elles peuvent s'accumuler derrière la barrière endothéliale et s'oxyder (Kwiterovich, 2000). Ces LDL oxydées (oxLDL) sont liées et internalisées en vrac par les macrophages, qui deviennent alors des cellules spumeuses, chargées de gouttelettes lipidiques riches en cholestérol et en triglycérides, qui contribuent à l'accroissement du volume de la plaque d'athérome.

Les LDL sont aussi parfois porteuses d'une autre apolipoprotéine, la Lp(a), qui est un facteur de risque indépendant du taux de LDL dans le développement de la maladie cardiovasculaire athérosclérotique (Kwiterovich, 2000; Kassner et al., 2015).

1.3.4. Triglycéride

Les triacylglycérols (triglycérides) (figure 7) sont produits par l'estérification par des acides gras de toutes les fonctions hydroxyles du glycérol. Lorsque les acides gras sont identiques sur chaque position, les triacylglycérols sont dits homogènes, dans le cas inverse, ils sont dits hétérogènes. La présence de deux espèces d'acides gras génère trois configurations possibles : un triacylglycérol symétrique et deux stéréo-isomères asymétriques. Si les trois acides gras substituant sont différents, trois isomères positionnels sont possibles, doubles chacun d'un stéréo-isomère due au carbone asymétrique en position *sn*-2, soit six configurations au total.

Les triacylglycérols sont les lipides quantitativement majoritaires de la plupart des huiles et graisses alimentaires commercialisées, aussi bien végétales (huiles, margarines) qu'animales (beurre, suif, lard). Leur fonction première est de fournir de l'énergie ou de former des graisses de réserve (tissus adipeux) pour alimenter le métabolisme énergétique. Certains triacylglycérols (hépatiques ou plasmatiques) peuvent avoir des rôles plus dynamiques. Les triacylglycérols sont totalement apolaires et insolubles dans l'eau, les groupements hydrophiles étant engagés dans les liaisons esters. Leur solubilité dans les solvants organiques varie en fonction de leur constitution; de même, le point de fusion d'un triacylglycérol dépend de sa composition en acides gras et de la répartition des acides gras sur le glycérol (**Christie, 2008**).

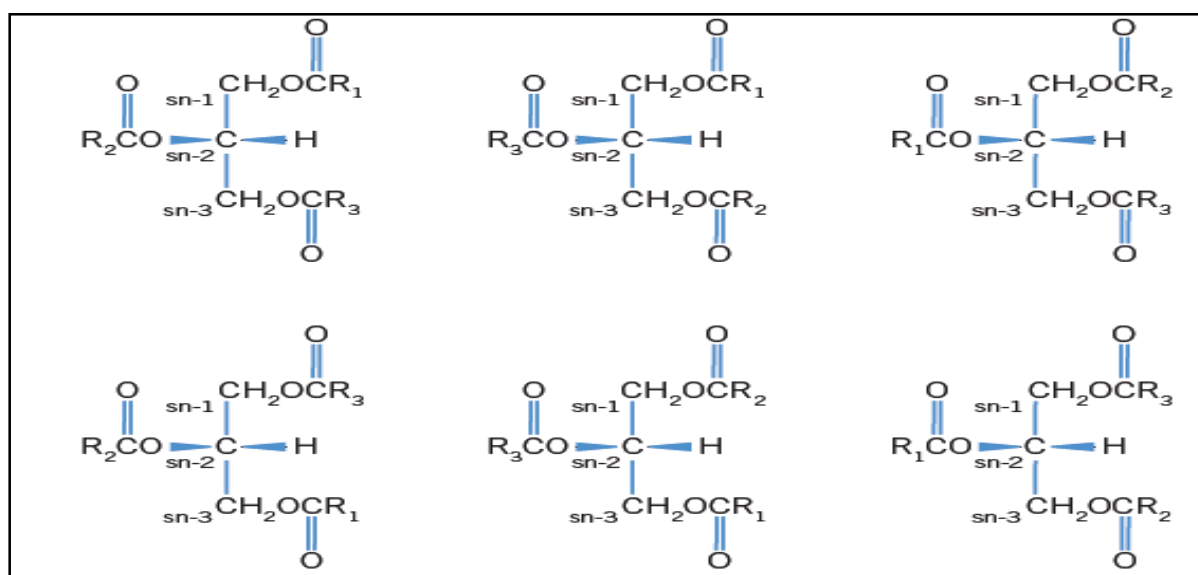


Figure 7 : Triacylglycérols à 3 acides gras (représentation de Fisher) (3 isomères de position, chacun dédoublable en 2 stéréo-isomères) (**Christie, 2008**).

1.4. Bilan rénal

Le rein est un organe endocrine indispensable à l'homéostasie du milieu intérieur, sa fonction primordiale d'élaboration de l'urine est conditionnée par sa faculté de réguler de manière indépendante l'excrétion de l'eau et des substances. Les hormones qu'il secrète participent à l'équilibre hydro-électrolytique, au contrôle de la pression artérielle, et à la production d'hématies (**Boubchir, 2009**).

Le bilan rénal permet d'évaluer la fonction rénale, il comporte principalement le dosage de quelques éléments de base comme l'urée, acide urique, créatinine et l'ionogramme (**Berthélémy, 2015**).

1.4.1. Urée et acide urique

Le dosage de ces deux paramètres renseigne sur les apports alimentaires en protéines et sur l'importance du catabolisme endogène (**Boubchir, 2009**).

1.4.1.1 Urée

L'urée est un produit azoté issu du catabolisme des protéines. Elle est synthétisée au niveau du foie via le cycle de l'urée. Elle est entièrement filtrée par le glomérule puis réabsorbée partiellement par diffusion passive au niveau de l'anse de Henlé en fonction du capital hydrique (**Machon et al., 2022**).

1.4.1.1.1. Urée sanguine

Le dosage de l'urée sanguine est encore demandé pour objectiver une insuffisance rénale, bien que cette mesure soit peu sensible, l'urée sanguine ne dépassant pas les limites de la normale que pour une réduction néphronique de plus de moitié (**Boubchir, 2009**).

1.4.1.1.2. Urée urinaire

Le dosage de l'urée urinaire est peu utilisée, il est pourtant susceptible de fournir des renseignements intéressants dans quelques situations particulières. L'urée urinaire des 24 heures dépend de la dégradation des acides aminés et par conséquent des apports alimentaires en protéines et du catabolisme des protéines ingérées. Quand la balance azotée est à l'équilibre, l'urée des 24 h est une estimation de l'apport alimentaire (**Boubchir, 2009**).

1.4.1.2. Acide urique

L'acide urique (AU) est une molécule quasiment insoluble dans l'eau, il est produit de dégradation final du métabolisme des purines Grâce à l'uricase, une enzyme qui convertit l'AU en allantoiné facilement excrétée dans les urines parce qu'hydrosoluble, la plupart des mammifères ont un taux sérique d'AU extrêmement bas. Le gène codant pour l'uricase est devenu non fonctionnel chez l'humain d'où la présence d'une concentration sérique d'AU élevée et la nécessité pour l'être humain d'excréter cet acide par le rein. L'AU n'est pas directement ingéré avec les aliments. Il est produit dans le foie et provient soit de la dégradation des aliments riches en purines soit du métabolisme endogène des composants riches en purine comme l'ADN, l'ARN ou encore l'ATP (**Deleaval et Burnier, 2005**).

1.4.1.2.1. Transporteur rénal de l'acide urique

Le taux d'AU est principalement régulé au niveau rénal où les urates sont filtrés dans le glomérule puis réabsorbés et sécrétés dans les tubules rénaux (**figure 8**). La réabsorption des urates de la lumière tubulaire vers le sang est prédominante: en effet beaucoup plus d'urate est filtré et sécrété que finalement excrété dans l'urine, le transporteur responsable de la réabsorption de l'urate est appelé URAT1, Il se situe sur la membrane apicale des cellules

du tubule proximal rénal. L'urate est échangé via le transporteur URAT1 contre un anion intracellulaire tel que, par exemple, le lactate. Un autre transporteur, appelé MPR4, est quant à lui responsable de la sécrétion d'acide urique de la cellule dans la lumière tubulaire. Le transporteur URAT1 interagit avec une variété de substances pharmacologiques. L'expression du transporteur URAT1 semble être régulée par les hormones sexuelles, en particulier par les œstrogènes qui augmentent le nombre de transporteurs présents sur la membrane cellulaire, ceci explique le taux sérique d'AU plus bas chez la femelle que chez le male. La déplétion volumique intra vasculaire favorise la réabsorption de l'acide urique, en effet cette dernière est couplée avec la réabsorption de Na^+ au niveau du tubule proximal et elle est stimulée en cas d'hypo volémie ou de déplétion sodée ce qui fait du taux sérique d'AU un bon marqueur de la déplétion volémique. Dans le tubule proximal rénal, l'urate arrive, soit filtré par le glomérule, soit sécrété par le transporteur MPR4. Une grande partie des urates qui se trouvent dans la lumière du tubule rénal est réabsorbée au niveau apical par le transporteur URAT1. Ce transporteur conduit l'urate dans la cellule en échange d'un anion produit par le métabolisme. Les urates retournent dans le sang au niveau baso-latéral par diffusion ou en échange d'anions

(Deleaval et Burnier, 2005).

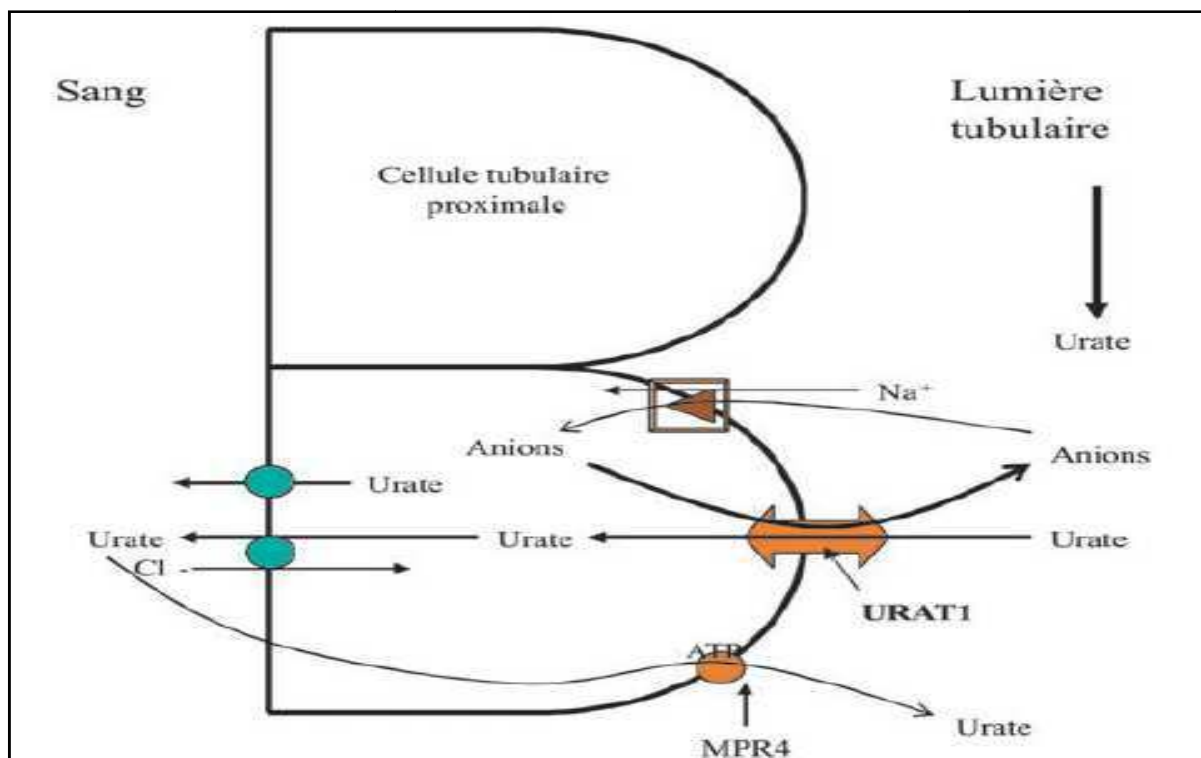


Figure 8 : Transport des urates dans le tubule proximal (Deleaval et Burnier, 2005).

1.4.2. La créatinine

La créatinine provient de la dégradation musculaire de la créatine. Celle-ci est nécessaire pour produire de l'énergie lors de la contraction musculaire ; sa transformation en créatinine est relativement constante et dépendante de la masse musculaire. L'élimination de la créatinine est presque exclusivement urinaire et la quantité éliminée quotidiennement dans les urines est fixe.

Les dosages de la créatinine sanguine (créatininémie) et urinaire sont prescrits pour le diagnostic d'une altération de la fonction rénale et pour la surveillance des sujets insuffisants rénaux (**Berthélémy, 2015**).

1.4.3. Qu'est-ce que l'insuffisance rénale ?

Tout comme l'Homme, le lapin peut souffrir d'insuffisance rénale et elle est définie comme étant une réduction significative du taux de filtration glomérulaire ou, plus simplement, une modification du fonctionnement des reins qui ne filtrent plus correctement le sang. Cette altération de la fonction rénale entraîne des déséquilibres dans l'organisme. Les néphrons sains compensent pendant un temps la défaillance des autres néphrons mais ce surplus d'activité, appelé hyper-filtration, précipite leur propre destruction. De plus, les déséquilibres causés par l'insuffisance rénale accélèrent la destruction des reins. C'est un cercle vicieux. Lorsque l'insuffisance rénale arrive à son stade terminal, les toxines s'accumulent dans l'organisme et l'euthanasie du lapin doit malheureusement être envisagée. En effet, si l'homme bénéficie de traitements supplétifs (la transplantation ou la dialyse) lorsqu'il parvient au stade d'insuffisance rénale terminale (environ 5% de fonction rénale) ce n'est pas le cas chez l'animal. Des tentatives de transplantation et de dialyse sont réalisées aux États Unis chez le chat et le chien, posant certains problèmes éthiques autant que pratiques. Chez le lapin, l'issue est donc toujours fatale. L'insuffisance rénale peut être aiguë qui veut dire brutale et conduit à une hospitalisation en urgence et elle peut être chronique (IRC) qui est en revanche longtemps silencieuse et malheureusement irréversible (**Gwenaëlle, 2003**).

1.4.3.1. Le traitement

Aucun traitement ne peut actuellement guérir une insuffisance rénale chronique que ce soit chez l'homme ou chez l'animal. Cependant, un traitement est tout de même mis en place dans le but d'une part de maintenir la fonction rénale le plus longtemps possible et, d'autre part, d'améliorer le bien-être (**Gwenaëlle, 2003**).

1.4.4. Ionogramme

1.4.4.1. Ionogramme plasmatique

L'ionogramme sanguin permet d'évaluer les fonctions du tubule rénal. Il mesure le taux dans le sang de certains ions : natrémie (Na^+), kaliémie (K^+), chlorémie (Cl^-), bicarbonatémie (HCO_3^-). En cas d'insuffisance rénale (IR), la kaliémie est augmentée. Les bicarbonates sont diminués dans les insuffisances rénales chroniques. La natrémie permet d'évaluer les mouvements d'eau (**Caquet, 2004; Berthélémy, 2015; Joly, 2008**). La détermination des ions Na^+ , K^+ , Cl^- , HCO_3^- est indispensable pour apprécier l'équilibre hydroélectrolytique dont le rein est le principal garant. L'interprétation de l'ionogramme doit prendre en compte plusieurs éléments :

- La natrémie renseigne non seulement sur la concentration en sodium mais aussi sur l'osmolalité plasmatique, puisque dans le plasma, les sels de sodium sont responsables de la quasi-totalité de l'osmolalité.
- La kaliémie doit être interprétée en fonction du bilan potassique et de l'équilibre acido-basique. L'hyperkaliémie est le désordre électrolytique principal de l'IRA et reflète l'impossibilité du rein à excréter le potassium. Dans L'IRC, en présence d'une diurèse conservée et en l'absence d'acidose métabolique ou de surcharge diététique en potassium, l'hyperkaliémie est rarement observée quel que soit le degré de l'atteinte rénale.
- Le taux de bicarbonates renseigne sur les désordres acido-basiques, une concentration abaissée étant en néphrologie, la conséquence d'une acidose métabolique (**Boubchir, 2009**).

1.4.4.2. Ionogramme urinaire

La mesure de la concentration des électrolytes dans les urines (sodium, potassium, chlorure), associée à celle de l'osmolarité et du pH, contribue au diagnostic des désordres électrolytiques, le plus souvent il se réduit à la détermination du sodium et du potassium, le chlorure étant difficile à interpréter. Le rapport sodium/potassium (Na/K) urinaire est supérieur à 1 (**Caquet, 2004**).

1.4.4.2.1. Sodium

Le sodium est le reflet de l'état d'hydratation intracellulaire (**Joly, 2008**).

1.4.4.2.1.1. Rôle de sodium

- Transmission des influx dans les tissus musculaires et nerveux.
- Equilibre acido-basique de l'organisme.
- Régulation de la répartition de l'eau dans l'organisme.
- Vasomotricité et régulation de la pression artérielle (**Boubchir, 2009**).

1.4.4.2.2. Potassium

Le potassium est un ion qui se distribue inégalement entre le milieu intra- et extra cellulaire, il contribue au maintien de la polarité des cellules, toute dyskaliémie modifiera l'excitabilité cellulaire soit en hyperpolarisant soit en dépolarisant la cellule.

Les entrées de potassium sont essentiellement représentées par l'ingestion de végétaux(Légumes).L'élimination de potassium est fécale et urinaire, cette dernière est régulée par le tubule rénal notamment sous le contrôle des hormones minéralocorticoïdes (aldostérone). La kaliémie est aussi régulée par des transferts internes entre les compartiments intra- extracellulaires, sous la dépendance du PH, de l'insuline (**Boubchir, 2009**).

1.4.4.2.2.1. Objectifs de dosage de potassium

- Savoir repérer les hypo- et les hyperkaliémies et en connaître les principaux mécanismes physiopathologiques.
- Rechercher une insuffisance rénale aiguë ou chronique derrière une hypokaliémie
- Savoir interpréter conjointement des anomalies du métabolisme du potassium et de l'équilibre acido-basique.
- Rechercher une fuite intestinale ou urinaire derrière une hypokaliémie.
- Savoir traiter les dyskaliémies (**Boubchir, 2009**).

1.5. Bilan hépatique

Le foie est l'un des organes les plus grands chez le lapin. Il joue un rôle important dans le métabolisme de l'énergie, en utilisant les éléments nutritifs, brûlant les graisses, en filtrant le sang du système digestif et dans la détoxification de molécules qui peuvent endommager les tissus (**Van Praag, 2003**).

Un bilan hépatique consiste à doser certaines enzymes ou certaines substances transformées ou fabriquées par le foie afin d'apprécier le bon fonctionnement et le métabolisme de l'organe. Les principaux tests biologiques hépatiques réalisés couramment sont les dosages des transaminases, des gamma-glutamyl transpeptidases (GGT), des phosphatases alcalines et de la bilirubine.

Le bilan hépatique est un bilan sanguin couramment prescrit, utilisé pour évaluer les différentes fonctions du foie ou mettre en évidence une atteinte hépatique. Il est prescrit lors d'un bilan sanguin complet, en cas d'amaigrissement inexplicé, de pathologies hépatiques mais également dans la surveillance de bon nombre de traitements médicamenteux. Certains signes cliniques peuvent aussi amener à une prescription d'un tel bilan, en particulier un ictère ou des nausées et des vomissements répétés.

Les principaux tests à demander lors d'un bilan hépatique sont :

- Les dosages enzymatiques :
 - Des transaminases avec essentiellement l'ALAT (GPT), l'ASAT (GOT) étant moins spécifique de la fonction hépatique,
 - Des phosphatases alcalines (PAL).
 - Eventuellement de la gamma-glutamyl transférase (GGT)
- Le dosage de la bilirubine (**Berthélémy, 2014**).

1.5.1. Les transaminases ou aminotransférases (ASAT/ ALAT)

Les transaminases sont actives dans le foie, le cœur et les muscles. Elles passent dans le sérum en cas de cytolysé hépatique ou musculaire (**Caquet,2004**).

1.5.1.1. Alanine aminotransférase(ALAT)

L'ALAT, également appelée glutamate pyruvate transaminase (GPT), est une enzyme synthétisée par les hépatocytes et relâchée en cas de lésion ou nécrose hépatocellulaire. Elle est exprimée en très faible concentration dans les autres tissus et est considérée comme spécifique aux lésions hépatocellulaires. Cependant, les concentrations sériques peuvent s'élever lors d'étiologies extra-hépatiques comme des myopathies systémiques ou une rhabdomyolyse. L'ALAT et la phosphatase alcaline sont considérées comme étant les enzymes les plus sensibles pour le dépistage d'une hépatopathie asymptomatique (**Bragança, 2017**).

1.5.1.2. Aspartate - aminotransférase (ASAT)

L'ASAT, également appelée glutamate oxaloacétique transaminase (GOT), est une enzyme non seulement exprimée par les hépatocytes, mais aussi par le cœur, le muscle squelettique, le cerveau et le sang. Donc cette enzyme, en plus d'être moins sensible dans la détection de pathologies hépatiques, est moins spécifique que l'ALAT (**Bragança, 2017**).

1.5.2. Albumine sérique

L'albumine sérique est synthétisée par le foie, cette holoprotéine de faible poids moléculaire sert de transporteur à de nombreux ligands et joue un rôle capital dans le maintien de la pression osmotique du plasma (**Caquet, 2004**).

1.5.3. Phosphatases alcalines (PAL)

La phosphatase alcaline (PA) c'est un marqueur de la cholestase comme les GGT, elle est présente dans le foie, l'intestin, l'os, le placenta, les poumons, les reins et les globules rouges mais on les trouve surtout dans l'os et le foie qui assure leur élimination biliaire, cette enzyme hydrolyse les liaisons esters phosphoriques au ph 8.5, elle est très répondeuse dans l'organisme. Le dosage des PA permet de reconnaître les affections hépatiques ou osseuses (**Caquet, 2004**).

1.5.4. La gamma-glutamyl transférase

Les GGT sont produites par les hépatocytes et les cellules épithéliales biliaires. Ce sont des marqueurs de la cholestase hépatique mais elles sont peu spécifiques et peuvent être augmentées, non seulement en cas de diabète et de cholestase, mais aussi lors d'une maladie pancréatique, d'un infarctus, insuffisance rénale, d'une broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) et de la prise de certains médicaments (**Berthélémy, 2014**).

1.5.5. La bilirubine

La bilirubine est un pigment jaune. Synthétisée par le système réticulo-endothélial des cellules hépatiques, transportée dans le sérum, conjuguée dans le foie excrétée dans la bile et le tractus intestinal, elle est aussi transformée en pigments biliaires qui sont, dans un second temps, réabsorbés ou éliminés dans les selles. La bilirubine conjuguée est normalement absente du sérum. La bilirubine totale est constituée de la bilirubine libre et conjuguée (**Berthélémy, 2014**).

- **Ces dosages principaux peuvent être complétés par d'autres** qui sont aussi reflet de l'activité du foie et permettent d'établir un diagnostic plus précis: le cholestérol sanguin (essentiellement fabriqué par le foie), l'albumine, le fibrinogène, l'électrophorèse des protéines, le taux de prothrombine (TP), le facteur V de coagulation, la 5'nucléotidase (enzyme présente dans de nombreux tissus en particulier le foie) ou encore l'ammonium (**Berthélémy, 2014**).
- **D'autres dosages sont des marqueurs spécifiques d'une maladie du foie** comme
 - l'alphafoetoprotéine (AFP), marqueur tumoral et protéine produite par le foie en cas de cancer ou de cirrhose, dosage prescrit également dans la surveillance des hépatites chroniques B et C car un passage à l'hépatocarcinome reste possible.

- la sérologie de l'hépatite B et C (Berthélémy, 2014).

1.6. Valeurs usuelles de quelques paramètres biochimiques sériques chez le lapin

Le tableau montre les valeurs extrêmes des paramètres sériques de la lapine (*Oryctolagus cuniculus*) élevée au Bénin d'après Farougou et al., (2009).

Tableau I : Valeurs usuelles de quelques paramètres sériques chez le lapin.

paramètre	Valeurs extrêmes
Urée g/l	0.234 - 0.636
Créatinine mg/l	7.092 -24
ASAT U/l	15.22 – 260.14
ALAT U/l	22.80 – 297.90
GGT U/l	0.24 – 12.60
PAL U/L	15.22 – 260.11
Cholestérol g/l	0.297 – 1.299
HDL g/l	0.293 – 0.986
LDL g/l	0.119 – 0.386
Triglycéride g/l	0.929 – 2.265

2. Profil hormonal

2.1. Prolactine

La PRL, hormone de la lactation, est principalement sécrétée par les cellules lactotropes de l'antéhypophyse. En fait, ses rôles dans l'organisme sont multiples ainsi que ses sites de synthèse et de sécrétion. Il est généralement accepté que la sécrétion hypophysaire de PRL est régulée positivement et négativement. Cependant le rôle inhibiteur de facteurs hypothalamiques, dont le plus important est la dopamine, est prépondérant (Sapin, 2011).

2.1.1. Mode de transduction du signal de récepteur de la prolactine

La prolactine avec ses deux sites de fixation du récepteur induit la dimérisation du PRLR, engendrant ainsi les différentes voies d'activation de la transduction. Parmi celles-ci, on retrouve la voie d'activation des MAP kinases (MAPK), via une molécule adaptatrice (A) contenant des domaines SH2 et SH3, Grb2, SOS, Ras, Raf. La phosphatidylinositol 3-phosphate kinase (Ptdi-3PK) est elle aussi activée en réponse à la stimulation par la prolactine, mais son rôle est encore inconnu. L'activation des tyrosines kinases Jak2 et Fyn permet la phosphorylation des autres molécules transductrices à l'intérieur de la cellule (Lebrun et al., 1994).

2.2. Ocytocine

L'Ocytocine est un nanopeptide (**figure 9**) cyclique endogène qui est principalement synthétisé dans les neurones magnocellulaires des noyaux para-ventriculaires et supra-optiques de l'hypothalamus (**Katherine, 2019**). L'OT circulante peut provenir du système hypothalamo-neurohypophysaire ou des tissus périphériques tels que : l'utérus, le placenta, les testicules, le thymus, les glandes mammaires, les reins, le cœur, l'aorte et la veine cave (**Wang, 2009**).

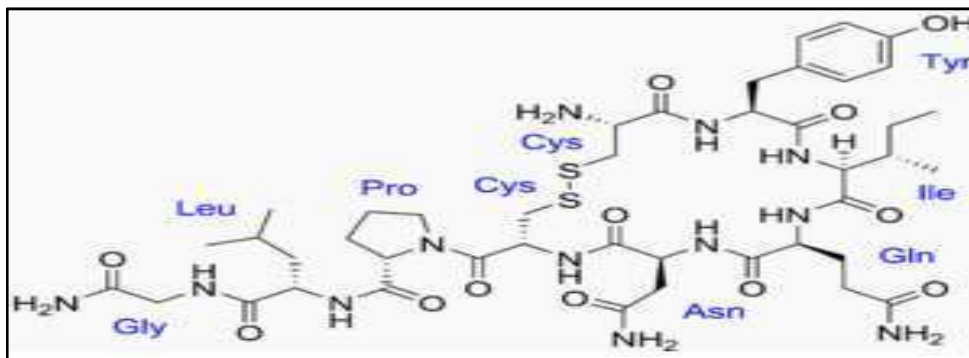


Figure 9: Structure de l'OT (**Andari et al., 2010**).

2.2.1. Mode de signalisation cellulaire d'ocytocine

L'ocytocine induit l'activation des protéines de la famille des MAPK (Mitogen Activated Protein Kinase) dans des cellules myométriales humaines en culture. Ces enzymes sont connues pour phosphoryler des protéines à leurs résidus Ser/Thr/Tyr (**figure 10**) (**Schmid, 2000**).

L'ensemble des mécanismes cellulaires mis en jeu par l'activation du récepteur ROT est progressivement désactivé à la fin de la stimulation. Ainsi, le Ca^{+2} intracellulaire retrouve une concentration basale par renvoi vers le système endomembranaire et le milieu extracellulaire. L'IP3 est dégradé en inositol 1,4 biphosphate (IP2), molécule sans effet sur la libération d'ions Ca^{+2} . Les différentes protéines kinases activées retrouvent une activité de base (**Breton, 2006**).

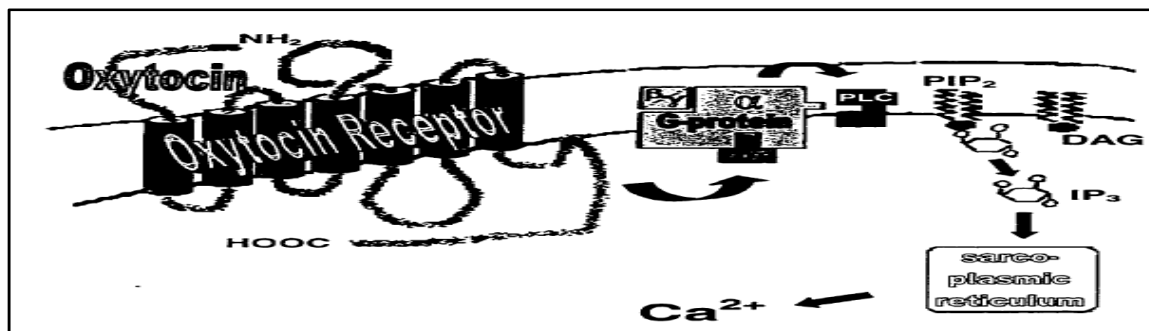


Figure 10: Mode de signalisation de l'OT (**Schmid, 2000**).

2.3. Gonadotrophines

Les gonadotrophines sont des glycoprotéines, libérées par l'antéhypophyse sont FSH (follicule stimulating hormone) et LH (luteinizing hormone ou hormone lutéinisante) jouent un rôle essentiel dans le développement et la fonction endocrine des gonades (**Aroua, 2008**).

2.3.1. FSH

Elle agit sur les ovaires en induisant le développement folliculaire et la synthèse des œstrogènes par les cellules folliculaires ainsi que la stimulation de l'activité de l'enzyme : aromatasase qui transforme les androgènes en œstradiol (E2) (**Schneider et al., 2006**).

2.3.2. LH

Elle agit sur les ovaires en déclenchant la ponte ovulatoire par le pic de LH ainsi que la stimulation de la sécrétion de la progestérone par le corps jaune (**Schneider et al., 2006**).

2.4. Œstrogène

Essentiellement l'œstradiol (E2) qui exerce un rétrocontrôle négatif sur l'hypothalamus et l'hypophyse par diminution de la sécrétion de GnRH ainsi que la diminution de la sécrétion de FSH et LH par contre il exerce un rétrocontrôle positif sur l'hypothalamus augmentant la sécrétion de la GnRH d'où l'apparition de pic de LH pré-ovulatoire qui est due au taux élevé d'œstradiol (**Jin et al., 2020**).

2.5. Progestérone

C'est une hormone sécrétée par le corps jaune résultant de l'ovulation, à mi gestation, elle est sécrétée aussi par le placenta, son rôle principal est de préparer l'utérus à l'implantation et la nidation et de maintenir la gestation, elle agit sur la fréquence des pulses de GnRH par rétrocontrôle négatif (**Silbernagl et Despopoulos, 2001**).

La progestérone, comme l'œstrogène, est une hormone ovarienne soluble dans la membrane qui signale via des récepteurs intracellulaires pour générer une croissance épithéliale dans la glande mammaire. Elle est responsable de la ramification latérale étendue et de l'alvéologénèse nécessaires pour créer une glande compétente en matière de lactation (**Hector et Lindsay, 2012**).

2.6. Hormone de croissance

L'hormone de croissance produite par l'adénohypophyse exerce des effets dans presque tous les organes de l'organisme du corps, y compris l'ovaire. Elle agit soit directement après liaisons à des récepteurs de GH (spécifique GHR), soit indirectement après liaisons à des récepteurs GHR au niveau du foie qui vont induire la production de l'IGF-I (**Dupont et al., 2016**).

Chapitre III

Perturbateurs endocriniens et pesticides

1. Perturbateurs endocriniens

Dans notre vie quotidienne, nous sommes exposés par le biais de plusieurs produits de consommations d'équipement à une grande variété de substances chimiques. Même à faible doses, certaines de ces substances peuvent agir sur le système hormonal de notre corps. Il s'agit des perturbateurs endocriniens (**Camard et al., 2019**).

1.1. Définition des perturbateurs endocriniens

L'expression PE bien que déclinée sous de nombreux synonymes reste la plus usitée pour décrire les substances exogènes possédant des propriétés hormonales (**Multingner et Kadhel, 2007**)

Les perturbateurs endocriniens sont des substances chimiques ou des mélanges d'origine naturelle ou artificielle susceptibles de modifier le fonctionnement du système endocrinien ; ils sont suspectés de provoquer des effets sur la santé humaine à type d'atteintes du système reproducteur d'anomalies du développement, de cancers hormono-dépendants, de pathologies thyroïdiennes de troubles métaboliques (**Pillière et Bouslama, 2016**).

1.2. Voies d'expositions des perturbateurs endocriniens

Les PE sont des substances présentes dans de nombreux objets de notre quotidien : plastiques, pesticides, aliments, cosmétiques, meubles, électronique, vêtements. L'exposition aux PE est de plusieurs voies : digestive, respiratoire, cutanée. Notre activité psychique est aussi pourvoyeuse d'effets sur le système hormonal. Les perturbateurs endocriniens sont toujours en très petite quantité mais leurs manifestations délétères sont liées à la période et à la durée d'exposition (**Bezanson et Christoph, 2017**).

1.3. Cible et mécanisme d'action des perturbateurs endocriniens

1.3.1. Cible

Les cibles des PE sont multiples, actuellement les PE peuvent interférer avec tous les systèmes endocrines de l'organisme mais également au niveau du système nerveux central, du système lymphoïde, du système cardiovasculaire et du tube digestif (**Chevalier, 2018**).

1.3.2. Mode d'action

Certaines substances chimiques peuvent agir sur le système endocrinien de plusieurs façons :

- Elles peuvent imiter l'activité biologique d'une hormone en se liant à un récepteur cellulaire, entraînant une réponse injustifiée.
- Elles peuvent se lier au récepteur mais ne pas l'activer.
- Enfin, elles peuvent interférer ou bloquer la fabrication ou le contrôle des hormones naturelles ou de leurs récepteurs, par exemple en modifiant leur métabolisme (**Camard et al., 2019**).

2. Généralité sur les pesticides

Dans notre vie nous sommes exposés à une grande diversité de polluants environnementaux provenant de sources variées parmi ces contaminants, les pesticides sont largement utilisés dans la plupart des secteurs agricoles pour améliorer les rendements, la qualité et l'aspect des produits en détruisant des organismes nuisibles (**Bortoli et coumoul, 2018**)

2.1. Définition des pesticides

Les pesticides sont des substances toxiques ou un mélange des substances synthétisées naturellement ou chimiquement. Ceux-ci sont largement utilisés pour contrôler les mauvaises herbes nuisibles (herbicides), les champignons (fongicides), les bactéries (bactéricides) et les infestations d'insectes (insecticides) dans le domaine agricole. De plus ceux-ci peuvent être utilisés contre certains vecteurs de maladies et ravageurs (par exemple les tiques, les rongeurs, les moustiques et les poux) dans l'ensemble de l'écosystème. Les champs agricoles sont les plus gros consommateurs représentant environ 85% de la production mondiale de pesticides. De plus, ceux-ci peuvent aider à supprimer et à prévenir les épidémies d'infestation d'insectes, de champignons et de bactéries dans les zones humides (tapis, réfrigérateurs et placard etc.) (**Alengebawy et al., 2021**).

2.2. Sources d'exposition aux pesticides

L'exposition aux pesticides peut se produire directement dans le cadre de leur fabrication ou de leurs utilisations professionnelles ou domestiques, mais aussi indirectement par l'air, le contact de surfaces contaminées ou la consommation des eaux et denrées alimentaires. Ce sont soit des populations professionnellement exposées, soit la population générale qui seront concernées (**Baldi et al., 2013**).

2.3. Voies d'exposition aux pesticides

Les modes de pénétration des substances chez l'homme sont de quatre ordres : la voie oculaire, la voie digestive, la voie respiratoire et la voie cutanée.

Les risques d'exposition aux pesticides sont multiples et plusieurs facteurs peuvent être responsables. Ils apparaissent dès qu'une personne manipule des pesticides sans tenir compte des règles de base en matière de sécurité, et ce à l'étape de la préparation des mélanges en cours d'application ou de pulvérisation ainsi qu'au retour sur le site traité (**Cherin et al., 2012**).

2.4. Principales cibles

Les pesticides sont souvent classés selon les cibles vers lesquelles ils sont plus particulièrement destinés. Les trois principales catégories sont les herbicides, les fongicides et les insecticides, qui permettent de lutter respectivement contre les mauvaises herbes, les

champignons et les insectes. Il existe également d'autres catégories telles que les rodenticides (pour lutter contre les rongeurs) ou les molluscicides (pour lutter contre les escargots et limaces) (Grange et al., 2018).

2.5. Classification des pesticides

Les pesticides sont classés en différents groupes en fonction des besoins d'utilisateur. Il existe trois grandes classifications principales (Alengebawy et al., 2021).

2.5.1. Classification basée sur le mode de pénétration (mode d'entrée)

Les moyens par lesquels les pesticides entrent en contact avec la cible ou pénètrent dans la cible sont appelés modes d'entrée. Il s'agit notamment de :

2.5.1.1. Pesticides systémiques

Les pesticides systémiques sont des pesticides qui sont absorbés par les plantes ou les animaux et se transmettent aux tissus non traités. Les herbicides systémiques se déplacent à travers la plante et atteignent des zones non traitées des feuilles, des tiges ou des racines. Ils sont capables de tuer les mauvaises herbes avec une couverture partielle de la pulvérisation. Ils peuvent aussi pénétrer dans les tissus végétaux et se déplacer dans le système vasculaire de la plante pour tuer des parasites spécifiques. Certains insecticides systémiques sont également appliqués et se déplacent par les animaux pour lutter contre les parasites tels que les vers blancs, les poux ou les puces (Ishwar et al., 2017).

2.5.1.2. Pesticides non systémiques (de contact)

Sont également appelés pesticides de contact car ils agissent sur les ravageurs cibles lorsqu'ils entrent en contact. Les pesticides doivent entrer en contact physique avec le parasite pour être efficaces. Le pesticide pénètre dans le corps des parasites via leur épiderme lors du contact et provoque la mort par empoisonnement (Ishwar et al., 2017).

2.5.2. Classification basée sur les sources d'origine

Selon les sources d'origine, les pesticides peuvent être classés en pesticides chimiques et en bio-pesticides. Les principaux avantages de l'utilisation des pesticides biologiques sont :

-La spécificité de l'hôte.

-Ils agissent sur le ravageur cible et sur les organismes fortement liés.

Alors que les pesticides chimiques sont généralement de large spectre et affectent un grand nombre d'organismes non visés. Les bio-pesticides sont généralement respectueux de l'environnement car :

-Ils sont moins toxiques, se décomposent facilement et sont nécessaires en petites quantités.

-Un autre avantage important de l'utilisation des bio-pesticides est le fait qu'ils sont moins susceptibles de subir des modifications génétiques dans les populations de plantes. Cela confirme le faible risque de résistance aux pesticides chez les ravageurs, ce qui est rarement le cas avec les pesticides chimiques (Ishwar et al., 2017).

2.5.3. Classification basée sur leur composition chimique

C'est la méthode la plus courante et la plus utile pour classer les pesticides, ce type de classification donne un indice sur l'efficacité et les propriétés physiques et chimiques des différents pesticides. Les informations sur les caractéristiques chimiques et physiques des pesticides sont très utiles pour déterminer le mode d'application, les précautions à prendre pendant l'application et les taux d'application. Sur la base de composition chimique, les pesticides sont classés en quatre groupes principaux (figure 11), à savoir les organochlorés, les organophosphorés, les carbamates et les pyréthrinés (Kaur et al., 2019).

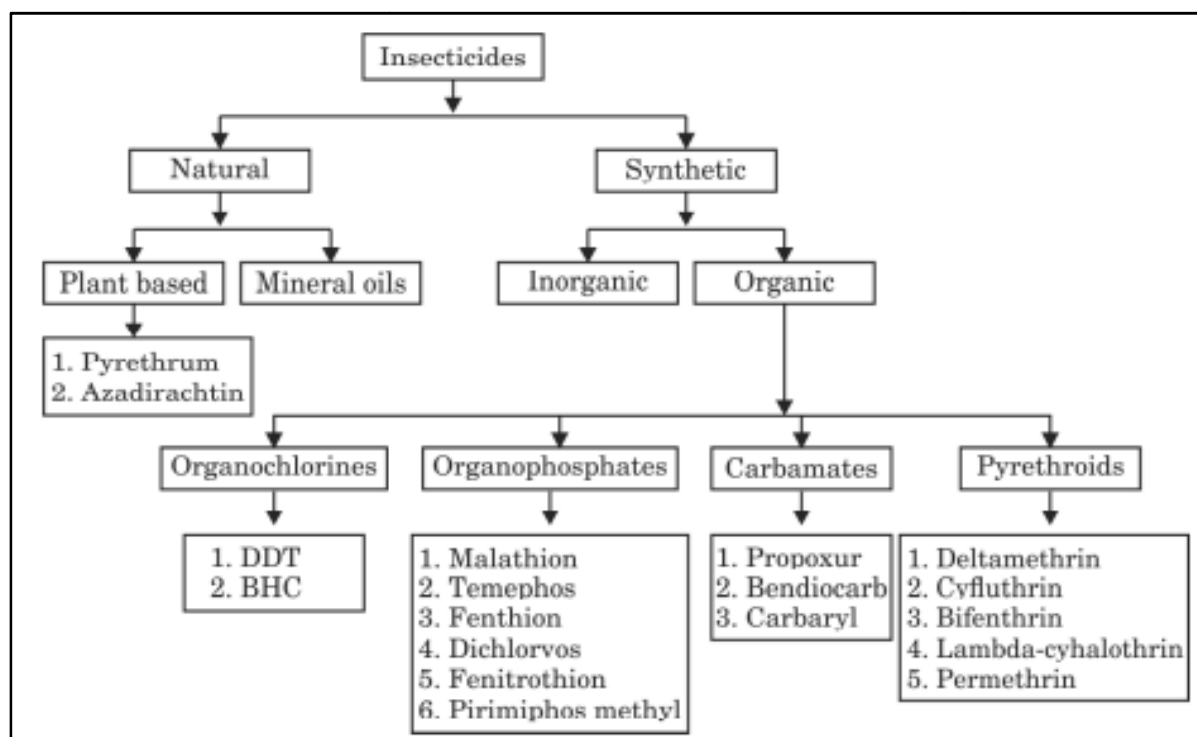


Figure 11: Classification des insecticides (Ishwar et al., 2017)

2.5.3.1. Organochlorés

Les organochlorés sont des produits chimiques stables qui sont très persistants dans l'environnement et qui ont le potentiel de s'accumuler dans le tissu adipeux. Chez l'homme, ces composés ou leurs métabolites agissent majoritairement au niveau du système nerveux central, en altérant les membranes nerveuses enzymatiques et les propriétés électro physiologiques, ce qui entraîne des modifications de la cinétique du flux de K^+ et de Na^+ à travers la membrane des cellules nerveuses et peut provoquer des symptômes tels que la mort

par intoxication aiguë et des convulsions dues à l'apnée (Hassan et Al Nemr, 2020). La plupart de ces organochlorés ont été largement utilisés comme insecticides pour le contrôle d'un large éventail d'insectes. Les exemples les plus courants de ces pesticides comprennent : le dichloro-diphényle-trichloro-éthane DDT, le lindane, l'endosulfan, l'aldrine, la dieldrine et le chlordane (Ishwar et al., 2017).

2.5.3.2. Organophosphorés

Les pesticides organophosphorés sont des produits organiques de synthèse utilisés essentiellement comme insecticides. Ce sont des anti-cholinestérasiques. Leur utilisation n'est pas sans risques, parfois gravissimes voire mortels pour l'homme (Coulibaly et al., 2015)

2.5.3.3. Carbamate

Les carbamates sont similaires aux organophosphorés. Néanmoins, ils diffèrent par leur origine. Les organophosphorés sont des dérivés de l'acide phosphorique, alors que les carbamates dérivent de l'acide carbamique. Ils peuvent être facilement dégradés dans un environnement naturel avec une pollution minimale de l'environnement. Certains Parmi les insecticides largement utilisés dans ce groupe comprennent le carbaryl, le carbofuran, le propoxur (Kaur et al., 2019).

2.5.3.4. Pyréthrine

Les pesticides pyréthrine synthétiques sont un groupe de pesticides organiques qui peuvent être synthétisés en dupliquant des pyréthrine naturelles. Relativement ils sont plus stables avec des effets résiduels plus longs que les pyréthrine naturelles (Ishwar et al., 2017).

2.6. Toxicité aux pesticides

Certaines substances sont rapidement éliminées par différentes voies, provoquant une toxicité aiguë importante. À l'inverse d'autres substances, de toxicité aiguë moindre peuvent s'accumuler dans l'organisme ce qui peut conduire à l'apparition d'effets toxiques à long terme. Parallèlement ces produits sont transformés en différents métabolites susceptibles d'engendrer d'autres répercussions sur l'organisme humain (Tron, 2001).

2.6.1. Différents types de toxicités

2.6.1.1. Toxicités aiguës (à court terme)

C'est-à-dire se manifestant rapidement après exposition, elles sont principalement observées en milieu professionnel, en dehors des cas particuliers de suicides employant de telles substances (cas d'intoxications documentés par les centres antipoison). L'intoxication aiguë se manifeste généralement immédiatement ou peu de temps (quelques minutes, heures ou jours) après une exposition unique ou de courte durée à un pesticide. Le délai d'apparition

des effets varie en fonction de la toxicité intrinsèque du produit utilisé, de la dose reçue, de la voie d'absorption et de la susceptibilité de l'individu (**Cherin et al., 2012**).

Pour les propriétés toxicologiques, les classes de danger sont attribuées à partir de la DL50 de la substance active, c'est-à-dire de sa toxicité aiguë, et des possibilités d'effets cancérigènes, mutagène ou reprotoxique. 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 (**Lauchue, 2007**).

2.6.1.2. Toxicités subaiguës

Les intoxications subaiguës ne sont observées avec facilité que pour les poisons à effet cumulatifs comme certains organophosphates et les plus toxiques des organochlorés, ils se définissent par un temps d'apparition des phénomènes toxiques de l'ordre de plusieurs semaines, mais en tous cas relativement bref par rapport à la durée de vie totale de l'animal ou de l'être humain (**Fournier, 1970**).

2.6.1.3. Toxicités subchroniques

Implique l'exposition des animaux à la substance sous test pendant une période prolongée, généralement 28 ou 90 jours. L'exposition est fréquente et généralement du quotidien. Ces tests renseignent sur les organes cibles touchés par le composé et les principaux effets toxiques (**Timbrell, 2002**).

2.6.1.4. Toxicités chroniques (à long terme)

Une intoxication est dite chronique que lorsque ses manifestations apparaissent après une exposition soutenue ou répétée dans le temps (semaines, mois, années) à l'agent responsable. Dans le contexte d'une exposition environnementale ou en milieu de travail à un agent chimique, le profil de dose, variera d'une journée à l'autre et même en cours d'une même journée. Par ailleurs, l'intoxication chronique peut découler de l'accumulation progressive du contaminant dans l'organisme jusqu'à ce que sa concentration atteigne une valeur seuil critique au niveau de l'organe cible (**Plante et al., 2003**).

3. Abamectine

L'abamectine (ABM) est un produit à base de lactone macrocyclique dérivé du microorganisme du sol streptomyces avermitilis. Il s'agit d'un mélange d'ivermectine contenant environ 80% d'ivermectine B1a et 20% d'ivermectine B1b (**figure 12**). ces deux composants, B1a et B1b ont des propriétés biologiques et toxicologiques similaires (**Magdy et al., 2016**). Les ivermectine sont largement utilisées dans le monde entier en médecine vétérinaire et humaine pour se protéger contre un large spectre d'infections parasitaires et en agriculture pour lutter contre les parasites. Les ivermectine sont générées sous forme de produits de fermentation par l'actinomycète streptomyces avermitilis qui vit dans le sol (**Bokreta et al., 2021**).

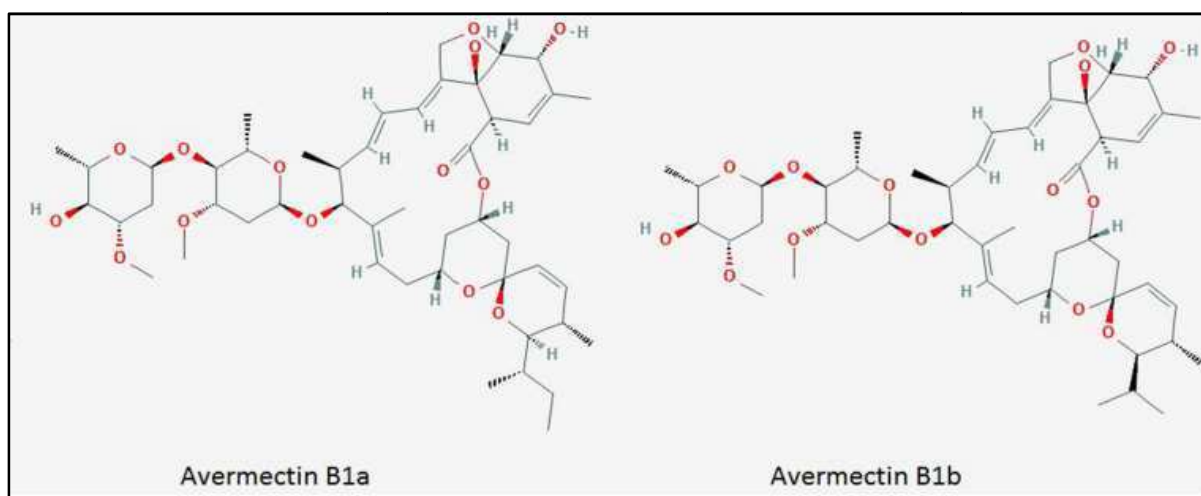


Figure 12: Structure chimique de l'ivermectine B1a et ivermectine B1b (**Pirasath et al., 2021**).

3.1. Propriétés de l'ABM

Elle est dotée de propriétés acaricides et insecticides. Elle agit par contact et ingestion. Elle pénètre dans la feuille sur laquelle elle a été appliquée ; elle y reste stockée et la protège contre les ravageurs piqueurs et broyeur, ce qui confère au produit une longue durée d'action. Les résidus de surface se dégradent par contre rapidement sous l'action de la lumière. L'abamectine manifeste, à doses réduites, une efficacité, spécialement contre les thrips, les araignées et les larves des mouches mineuses. L'activité contre les pucerons est en général moindre, car ceux-ci prélèvent la sève directement dans les vaisseaux du phloème. L'abamectine est active à tous les stades où le ravageur nourrit; elle prévient ou stoppe la formation de galeries par les larves des mouches mineuses. Une nette réduction de la fécondité et de la ponte a été observée chez les femelles entrées en contact avec le produit (**Corine et Delphine, 2012**).

3.2. Mécanisme d'action de l'ABM

-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 a un double mécanisme d'action.

-Les avermectines, agissent en stimulant la production d'acide amino butyrique, neurotransmetteur inhibiteur GABAergique responsable de l'arrêt de la transmission nerveuse. Contrairement au fipronil, l'avermectine active le canal chlore induisant un effet inhibiteur responsable d'un blocage de l'influx nerveux (**Corine et Delphine, 2012**).

3.3.1 Effets de l'abamectine

- Des projections cutanées ou oculaires du concentré émulsionnable d'abamectine peuvent provoquer une brûlure chimique en cas de retard à la décontamination (**Garnier 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 (**Garnier et al., 2012**).

4. Impact des pesticides sur la santé

Les pesticides sont généralement considérés comme contribuant à la sécurité alimentaire mondiale. Les pesticides agissent chimiquement sur des effecteurs qui sont souvent impliqués dans des fonctions vitales ou la reproduction. Ils perturbent la signalisation nerveuse ou hormonale, la respiration cellulaire, la division cellulaire ou la synthèse de protéines, permettant le contrôle efficace du parasite.

Autrement dit, un pesticide est toujours un toxique pour la cible pour lequel il a été développé.

L'Homme est évidemment concerné et en premier lieu les utilisateurs de pesticides dans un contexte d'usage professionnel. C'est ainsi que l'emploi inadéquat de ces produits peut entraîner à très court terme (heures, jours) des troubles de la santé. Ces troubles, le plus souvent reliés au même mécanisme mis en jeu par le pesticide dans son action contre le parasite, sont regroupés sous le terme d'intoxications aiguës. Dans certains cas, ces troubles peuvent se manifester à moyen terme, en particulier en cas d'expositions répétées. Le profil toxicologique aigu de la plupart des pesticides est assez bien connu. Des intoxications systémiques, pouvant conduire à la mort, mais aussi des effets allergisants, dermatologiques et respiratoires sont fréquemment rapportés chez les utilisateurs professionnels de pesticides.

De nombreux pesticides agissent sur leurs organismes cibles en interférant sur la transmission du signal nerveux, expliquant ainsi les pathologies neurologiques qu'ils pourraient entraîner à long terme (**Baldi et al., 2013**).

PARTIE II
Etude 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 P^r DAOUDI ZERROUKI Nacira et les doctorantes M^{lle} AROUN Rabiha et M^{me} TLILI Thiziri au sein du laboratoire « Ressources Naturelles » de l'université Mouloud Mammeri de Tizi Ouzou.

1. Objectif de l'étude

L'objectif de cette étude est d'évaluer l'impact d'un pesticide à base d'abamectine sur certains paramètres sanguins biochimiques de lapines de souche synthétique (SS) nullipares suivies pendant la lactation. Toute l'expérimentation a été réalisée par les doctorantes citées précédemment et les échantillons de sérum récupérés ont été analysés au niveau du laboratoire de biochimie du CHU de Tizi Ouzou.

2. Matériel et méthodes

2.1. Lieu de déroulement de l'expérimentation

L'expérimentation a été réalisée sur des lapines de souche synthétique issue de la station d'élevage localisée à Tizirt, wilaya de Tizi Ouzou, Algérie.

Ces lapines sont nourries *ad libitum* (à volonté) avec une alimentation sous forme de granulés commerciaux composés 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%.

3. Modèle animal

Les lapines utilisées dans la présente étude sont 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 «INRA 2666», sélectionnée pour sa prolificité (Gacem et al., 2008).

3.1. Taxonomie du lapin

Selon Lebas et al., (2002), le lapin *oryctolagus cuniculus* est classé comme suit:

Classe : mammifère

Super ordre : glires

Ordre : lagomorphe

Famille : liporidae

Sous-famille : liporinae

Genre : oryctolagus

Espèce : oryctolagus cuniculus

4. Produit testé

Le produit testé dans cette expérimentation est une formulation à base d'abamectine, matière active appartenant à la famille des avermectines; efficace sur plusieurs ravageurs.

5. Protocole expérimental

Cette étude consiste en la comparaison de certains paramètres sanguins biochimiques des lapines traitées (Tr) par ce pesticide à des lapines témoins (Tm) non traitées.

Les lapines sélectionnées avaient le même âge (16 semaine) avec des poids initiaux homogènes. Deux lots de 12 lapines chacun ont été utilisés; un lot témoin et un lot traité Les lapines ont été suivies pendant la lactation.

Le suivi quotidien est établi sur des fiches indiquant toutes les informations et observations constatées durant l'expérimentation.

L'expérimentation consiste en l'administration par voie orale de ce pesticide à des lapines de souche synthétique comme suit:

- **Lot Expérimental (Traité):** Les lapines du lot expérimental ont été traitées quotidiennement par une solution de cette formulation obtenue à partir de sa dilution selon le poids corporel moyen quotidien.

- **Lot Témoin:** Les lapines du lot témoin recevaient quotidiennement d'eau distillée Les animaux ont été mis à jeun la veille du gavage.

5.1. Prélèvement sanguin

Durant la lactation, un prélèvement sanguin a été effectué le matin après avoir mis les lapines à jeun depuis la veille.

Chez les lapins, les prélèvements sanguins ont été réalisés au niveau de l'artère centrale de l'oreille. Le sang a été prélevé dans des tubes secs identifiés qui ont été centrifugés dans une centrifugeuse à 4 000 tours/min, pendant 10 min, puis les sérums ont été destinés à l'analyse biochimique (**figure 13**).



Figure 13: Sang prélevé (Aroun et Tlili, 2021).

5.2. Dosages biochimiques

Les dosages de certains paramètres sanguins ont été effectués au niveau du laboratoire de biochimie de centre hospitalo-universitaire (CHU), NEDIR Mohamed de Tizi Ouzou grâce à un automate d'analyses biochimique et hormonale (ARCHITECT ci 4100) (**Figure 14**).

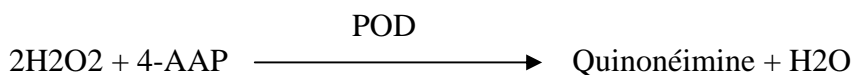
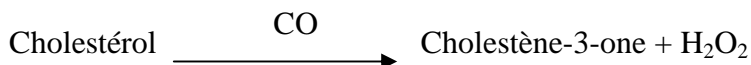
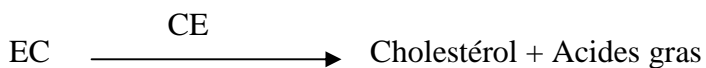


Figure 14:Automate d'analyses biochimique et hormonale (ARCHITECT ci 4100) (**Aroun et Tili, 2021**).

5.2.1. Méthodes et principes des dosages de certains paramètres biochimiques

5.2.1.2. Cholestérol

Ce dosage est réalisé par l'utilisation de la méthode au cholestérol estérase, selon les réactions suivantes :



5.2.1.2.1. Principe de dosage

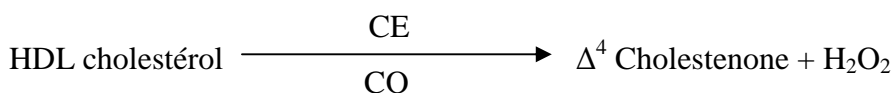
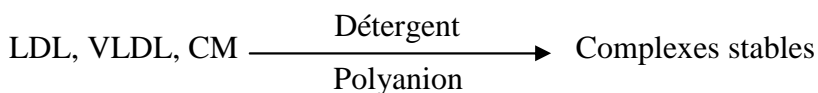
Le réactif CHOL (contenant CE, CO, POD, 4-APP et phénol) est utilisé pour mesurer la concentration du cholestérol par une méthode à point final minuté. Au cours de la réaction, le cholestérol estérase (CE) hydrolyse les esters de cholestérol pour libérer le cholestérol libre et les acides gras. Le cholestérol libre est oxydé en cholestène-3-one et en peroxyde d'hydrogène

par la cholestérol-oxydase (CO). La peroxydase catalyse la réaction du peroxyde d'hydrogène avec la 4-AAP et le phénol pour donner la quinonéimine (produit coloré en rouge).

Le système ARCHITECT PLUS ci 4100 distribue automatiquement les volumes d'échantillons et de réactifs appropriés dans la cuvette. Le rapport de dilution utilisé est le suivant : 1 volume d'échantillon pour 100 volumes de réactif. Le système contrôle la variation de l'absorption à 520 nanomètres. Cette variation d'absorbance est directement proportionnelle à la concentration de cholestérol dans l'échantillon et est utilisée par le système pour calculer et exprimer la concentration en cholestérol.

5.2.1.3.HDL

C'est un dosage homogène qui ne nécessite pas de traitement préliminaire ou de centrifugation, il est réalisé par la méthode de HDL cholestérol directe selon les réactions ci-dessous :



DSBmT: N, N-bis (4 sulphobutyl)- m – toluidine – disodium

4-AA : 4-aminoantipyrine

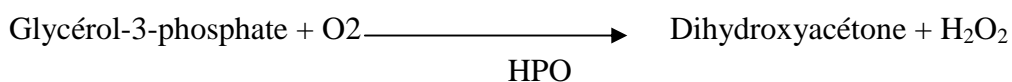
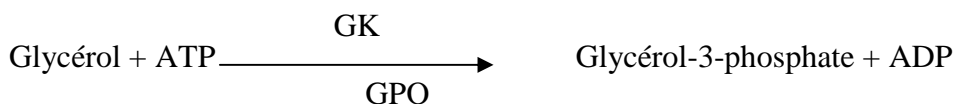
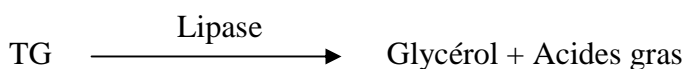
5.2.1.4. LDL

C'est une déduction par la formule de FRIEDWALD, cette dernière a été introduite dans l'automate ARCHITECT plus ci 400 :

$$\text{LDL cholestérol} = \text{cholestérol total} - (\text{HDL cholestérol} + \text{TG}/5)$$

5.2.1.5. Triglycéride

Une méthode au glycérol oxydase a été employée pour ce dosage, cette technique repose sur le dosage du glycérol libéré par hydrolyse des TG par la lipase, selon les réactions ci-dessous :





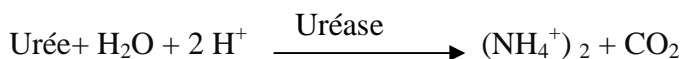
5.2.1.5.1. Principe de méthode

Le réactif triglycéride GPO est utilisé pour mesurer la concentration des TG par une méthode à point finale minutée. Les TG dans l'échantillon sont hydrolysées en glycérol et en acide gras libres par la lipase. Une séquence de trois étapes enzymatiques couplées utilisant la GK, la GPO et la peroxydase de raifort (HPO) permet le couplage par oxydation de l'acide 3,5-dichloro-2hydroxybenzène sulfonique (DHBS) avec la 4-aminoantipyrine pour former un colorant de quinonéimine (rouge).

Le système ARCHITECT PLUS ci 4100 dose les TG en utilisant le même principe que celui utilisé pour le dosage du cholestérol total.

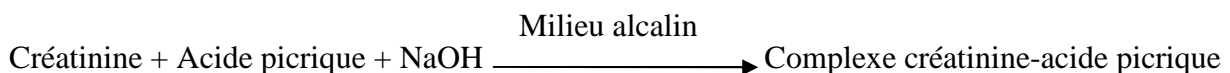
5.2.1.6. Urée

La méthode de dosage est essentiellement enzymatique à l'uréase avec dosage colorimétrique du produit formé NH_4^+ par la réaction de Berthelot (salicylate et hypochlorite en milieu alcalin) ou couplée au glutamate déshydrogénase GLDH ou encore par conductimétrie dosant l'ensemble carbonate d'ammonium ($\text{NH}_4^+ \text{HCO}_3^-$)



5.2.1.7. Créatinine

La technique utilisée pour le dosage plasmatique de la créatinine est la méthode colorimétrique cinétique basée sur la réaction de JAFFE.



5.2.1.7.1. Principe

Puisque la créatinine forme un complexe photométable avec l'acide picrique dans un milieu alcalin (PIERSON, 2008), le principe de la méthode de JAFFE se repose sur la mesure de l'intensité de coloration jaune-orangée émise par ce complexe à 490 nm.

5.2.1.8. Ionogramme

Pour la présente étude, la technique utilisée est la potentiométrie. Un potentiomètre est un appareil comportant une électrode de référence contenant la solution de référence (spécifique de l'électrolyte dosé) et une électrode de mesure contenant l'échantillon à doser.

L'automate biochimique BS-300 contient un module ISE (Ion Sélective Electrode) comportant 3 électrodes de référence pour Na⁺, K⁺, Cl⁻ et une électrode de mesure. Ainsi, chaque électrode attire son ion spécifique contenu dans l'échantillon. Les ions d'ionogramme sanguin à doser sont le sodium, le potassium et le chlore.

- 135 et 145 mEq par litre pour le sodium, chez l'homme, la femme et l'enfant.
- 3,5 et 5 mmol par litre pour le potassium, chez l'homme, la femme et l'enfant.
- 90 à 100 mg par litre pour le calcium, chez l'homme, la femme et l'enfant.
- 0,8 à 1,35 mmol par litre pour le phosphate, chez l'homme, la femme et l'enfant.

5.2.1.9. Alanine aminotransférase (ALAT)

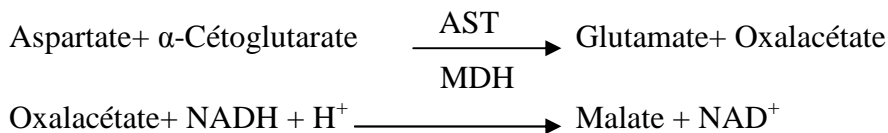
Cette méthode a été formulée suivant la méthode standardisée



L'Alanine aminotransférase (ALAT) catalyse le transfert du groupement amine de l'Alanine à l'oxoglutarate avec formation du glutamate et du pyruvate. Ce dernier est réduit en lactate par le lactate déshydrogénase (LDH) en présence du nicotinamide adénine di nucléotide (NADH) réduite. La réaction mesurée cinétiquement à 340 nm par la diminution de l'absorbance résultant de l'oxydation de la NADH en NAD⁺ est proportionnelle à l'activité enzymatique d'ALAT présente dans l'échantillon.

5.2.1.10. Aspartate – aminotransférase (ASAT)

L'Aspartate aminotransférase (ASAT/GOT) catalyse le transfert du groupement amine de l'Aspartate à l'oxoglutarate avec formation du glutamate et de l'oxalacétate. Ce dernier est réduit en Malate par la Malate déshydrogénase (MDH) en présence du nicotinamide adénine di nucléotide (NADH) réduite. La réaction mesurée cinétiquement à 340 nm par la diminution de l'absorbance résultant de l'oxydation de la NADH en NAD⁺ est proportionnelle à l'activité enzymatique d'ASAT présente dans l'échantillon.



5.2.1.11. Phosphatase alcalines (PAL)

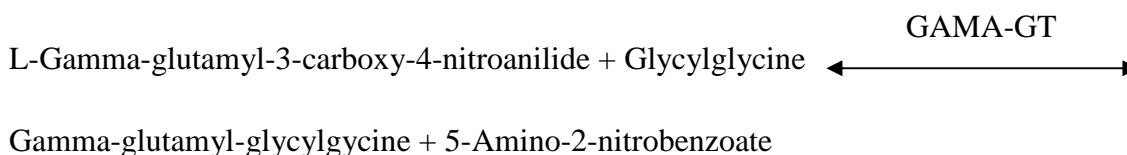
La phosphatase alcaline (PAL) catalyse le transfert du groupe phosphate depuis le p-nitrophénylphosphate (pNPP) vers le 2-amino-méthyle-1- propanol en libérant du p-nitrophénol et du phosphate, selon la réaction suivante :



La vitesse de formation du p-Nitrophénol, déterminé de manière photométrique est proportionnelle à la concentration catalytique de phosphatase alcaline dans l'échantillon testé.

5.2.1.12. Gamma –glutamyl transférase (GGT)

La Gamma-GT catalyse le transfert de l'acide glutamique sur des accepteurs comme, en l'occurrence, la glycyglycine. Le 4-amino-2-nitrobenzoate ainsi libéré absorbe la lumière à 405 nm. L'augmentation d'absorbance à cette longueur d'onde est directement liée à l'activité de la Gamma-GT.



6. Analyse statistique

L'analyse statistique a été réalisée sur les poids des lapines ainsi que sur les résultats des dosages biochimiques des deux lots témoins et traitées durant la lactation. Ceci grâce au logiciel JASP Team (2020) version 0.14.1(BibTex) qui nous a permis de faire une descriptive des données et d'élaborer des rapports entre les variables par le test non paramétrique de « Mann-Whitney ». Les résultats obtenus sont exprimés par la moyenne des paramètres étudiés \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 (****).

6. Organigramme de l'étude

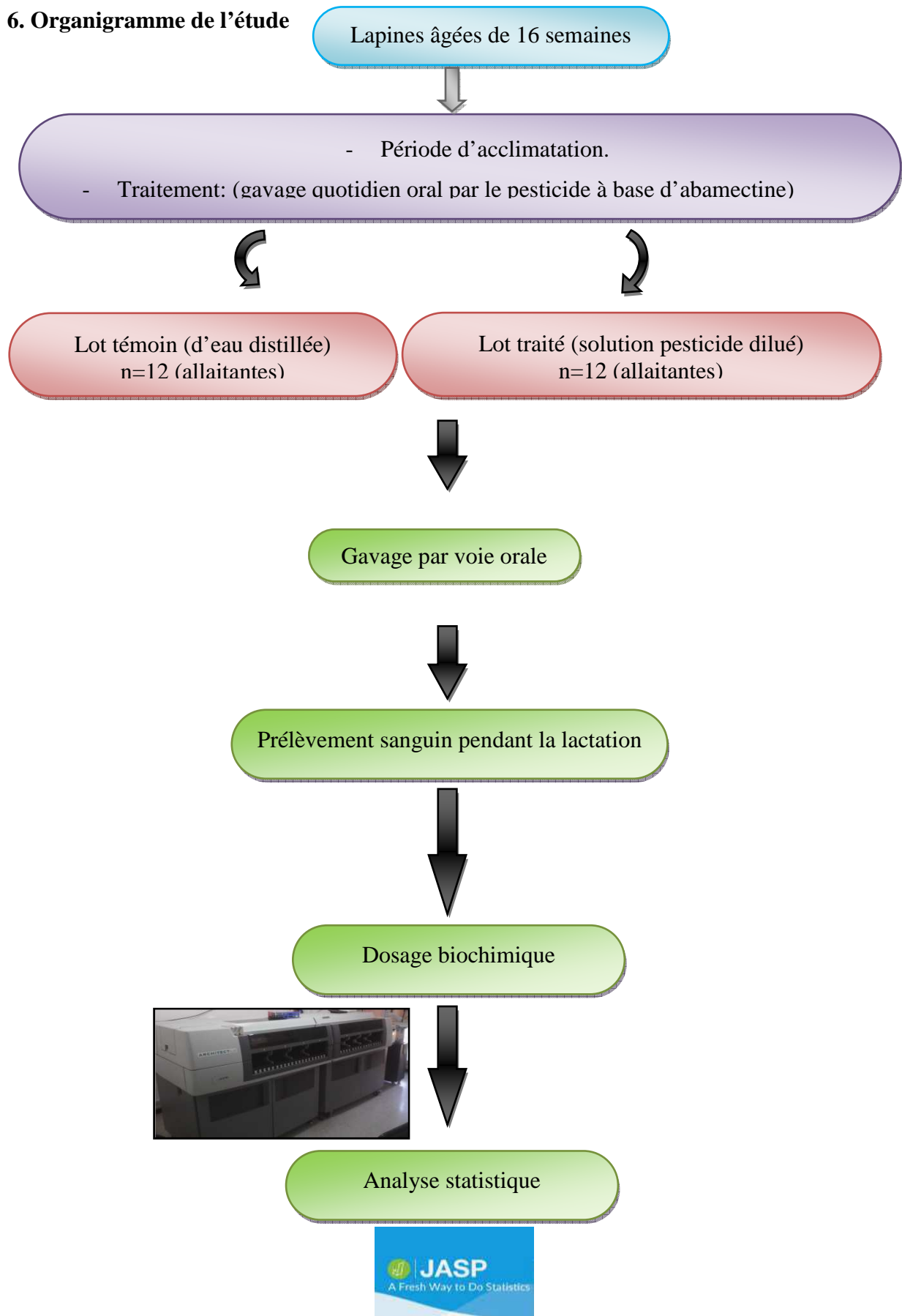


Figure 20 : Organigramme du protocole expérimental suivi.

Chapitre II

Résultats et discussion

1. Données pondérales

1.1. Poids des lapines et prise de poids

Les résultats des poids vifs (g) (initial et final) des lapines suivies sont présentés dans le **tableau II** et la **figure 16**.

Tableau II : Poids des lapines avant traitement(g) et au sacrifice (g).

Paramètres étudiés	Lot	Moyenne ±ESM	P	Signification
Poids avant traitement (g)	Tm	4470±120,1	P>0,05	(NS)
	Tr	4402±115,7		
Poids au sacrifice (g)	Tm	4051±115,5	P>0,05	(NS)
	Tr	3956±194,9		

NS : Différence non significative. n=12

Au début de l'expérimentation, les poids moyens initiaux des lapines témoins et traitées étaient de 4470±120,1g, 4402 ±115,7g respectivement et aucune différence significative n'a été observée (P>0,05).

Au sacrifice, aucune différence significative (P>0,05) n'a été observée entre les poids finaux des deux lots. Les poids moyens mesurés sont de l'ordre de 4051±115,5 (g) et 3956 ±194,9 (g) respectivement.

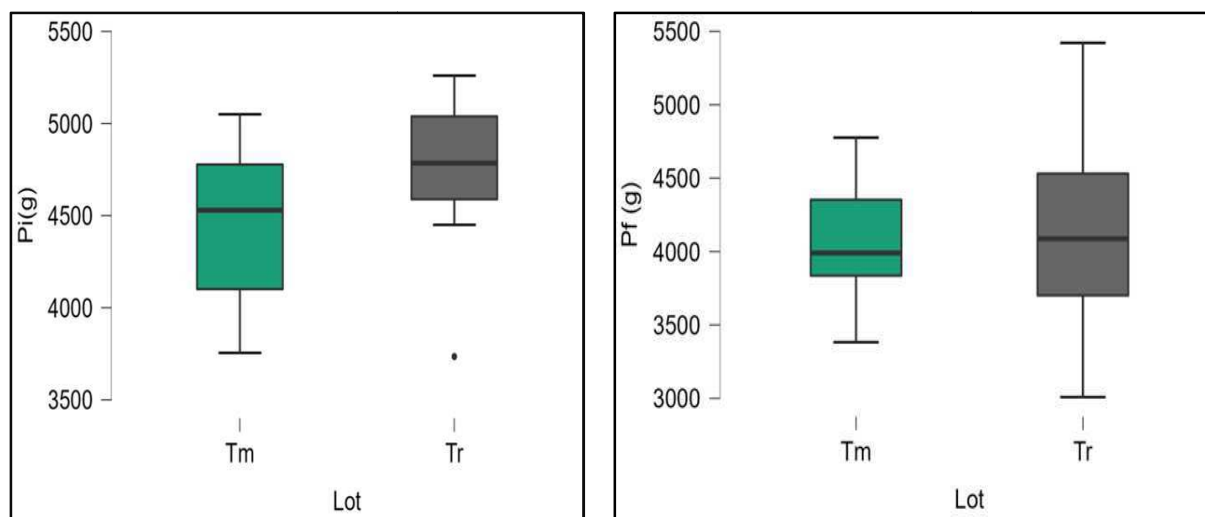


Figure 16 : Poids (g) des lapines avant traitement(initial) et au sacrifice (final).

Les résultats obtenus dans notre étude montrent que la perte de poids est beaucoup plus importante dans le lot traité que dans le lot témoin. **Lawrence et al., (1994)** ont rapporté qu'une exposition chronique des rats femelles à un herbicide (Atrazine) à une forte dose (400ppm) pendant 13 semaines de traitement provoquerait une réduction de poids corporel. Ces résultats sont en accord avec ceux obtenus dans notre étude ainsi que l'étude de **Gorbel et al., (2002)** faite sur des rats mâles et femelles de souche « wistar » pubères âgés de 3 mois qui disposaient d'eau distillée enrichie en acétate de plomb à raison de 3 et 6mg/ml avec une durée qui diffèrent selon les groupes (15,30,45,60 ou 90 jours). En effet ce pesticide à induit une baisse de la croissance corporelle avec récupération après un mois de traitement.

Cependant, l'étude de **Khaldoun et al. (2015)** chez les rats Wistar (*Rattus norvegicus*) exposés à un biopesticide (exposition subchronique) à raison de deux doses 5 et 10 mg/kg/jour pendant 45 jours a révélé une diminution du poids corporel après 45 jours et une augmentation significative ($P < 0,05$) à la fin de l'expérience. Aussi les travaux de **Mallem et al., (2007)** ont montré que le traitement par un fongicide (manèbe), a provoqué une augmentation du poids des lapines.

2. Dosages Biochimiques durant la lactation

Afin d'évaluer les impacts de ce pesticide à base d'abamectine sur quelques paramètres biochimiques, des analyses sanguines ont été effectuées sur de ces lapines de souche synthétique durant la lactation.

2.1. Bilan hépatique

Les principaux tests biologiques hépatiques réalisés sont: le dosage des transaminases (ASAT, ALAT), la Gamma glutamyl-transpeptidase (GGT), la phosphatase alcaline (PAL).

Les résultats de notre étude sont présentés sous forme demoyenne \pm ESM dans le **tableau III.**

Tableau III: Variation de quelques paramètres hépatiques chez les lapines témoins et traitées

Paramètres biochimiques	lots		P	Signification
	Témoins Moyenne±ESM	Traités Moyenne±ESM		
ASAT (UI/l)	50,3± 2,7	64,1±24,6	P < 0,01	**
ALAT (UI/l)	23 ±1,6	26,1 ± 2,2	P > 0,05	NS
GGT (UI/l)	5,1± 0,4	5,5 ± 0,5	P > 0,05	NS
PAL (UI/l)	53±3,7	56,1 ±2,7	P > 0,05	NS

** : Différence très significative. NS : différence non significative.

L'analyse statistique des paramètres du bilan hépatique voir la GGT, l'ALAT et le PAL ne montre aucune différence significative ($P > 0,05$) entre les deux lots témoin et traité. Une augmentation très significative d'Aspartate-aminotransférase (ASAT) est enregistrée chez les lapines du lot traité. D'après nos résultats nous pouvons suggérer que ce pesticide altère la fonction hépatique.

Les résultats obtenus de notre étude corroborent avec ceux de **Boulakoud-Chouabia (2016)** dans son étude chronique réalisée sur le même modèle animal. le lapin exposé à *la vacomile* et qui montrent une augmentation hautement significative ($P < 0,01$) dans l'activité enzymatique de l'ASAT chez les lapins qui se traduit probablement par une possibilité de mutations dans les gènes responsables à la synthèse de cet enzyme (**Azmi, 2006**) d'un côté, de l'autre côté, cette élévation pourrait être attribuée à un dysfonctionnement soit hépatique (**Kacharetal., 1997**), soit rénal (**Azmi, 2006**).

2.2. Bilan lipidique

Dans notre étude, les résultats des biomarqueurs lipidiques (Chol, HDL, TG) sont présentés dans le **tableau IV**. L'analyse statistique n'a révélé aucune différence significative ($P > 0,05$).

Tableau IV : Variation de quelques paramètres du bilan lipidique chez les lapines des deux lots (témoin et traité).

Paramètre biochimique	lot		P	Signification
	Témoin Moyenne±ESM	Traité Moyenne±ESM		
Cholestérol (g/l)	0,3±0,2	0,29±,047	P > 0,05	NS
Triglycérides (g/l)	0,4±0,1	0,6 ±0,01	P > 0,05	NS
HDL (g/l)	0,15±0,03	0,25 ±0,01	P > 0,05	NS

NS : Différence non significative.

Une étude chronique réalisée par **FEKI et al., (2021)** sur des rats exposés au *thiamétoxame* a montré une perturbation du profil lipidique caractérisée par une augmentation significative des taux plasmatiques en cholestérol et en triglycérides (TG). Cependant le taux de l' HDL subit une diminution significative ($P < 0,05$), contrairement à notre étude qui ne montre aucune perturbation de ce profil lipidique.

Nos résultats sont en accord avec ceux rapportés par **Ivanova et al., (1975)**, qui indiquent que le traitement par le manèbe cause une augmentation de la concentration plasmatique des triglycérides mais la différence est non significative ($P > 0,05$).

2.3. Bilan rénal

Afin de rechercher l'évaluation de quelques paramètres du bilan rénal durant la lactation, on a mesuré les taux d'urée et de créatinine.

Tableau V : Valeurs des paramètres du bilan rénal chez les lapines du lot témoins et traités.

Paramètre biochimique				P	Signification
Bilan rénal		Moyenne	ESM		
UREE (g/l)	Tm	0,18	0,01	P > 0,05	NS
	Tr	0,27	0,01		
CREAT (mg/l)	Tm	5,6	0,2	P < 0,01	**
	Tr	6,7	0,2		

** : Différence très significative. NS : différence non significative.

Les résultats obtenus du dosage de l'urée chez les lapines du lot témoin et traité sont de 0,18±0,01 (mg/l) et de 0,27±0,01 (mg/l) respectivement. Aucune différence significative n'a été signalée entre les deux lots (P>0,05).

Concernant le paramètre de la créatinine, nous notons une augmentation très significative de son taux chez les lapines traitées avec 6,7±0,2 (mg/l) par rapport aux lapines témoins avec 5,6±0,2 (mg/l). **FEKI et al., (2021)** ont trouvé lors d'une étude sur des rats mâles de souche Wistar traités avec trois doses croissantes de TMX (100,150 et 300 mg/kg de poids corporel) pendant 30 jours, une augmentation du taux de créatinine.

2.4. Ionogramme

Les résultats des ions (Na⁺, K⁺) sont présentés dans le **tableau VI**. L'analyse statistique n'a révélé aucune différence significative (P>0,05).

Tableau VI: Résultats du dosage de l'ionogrammesanguin chez les lapines du lot témoins et traités.

Statistiques descriptives				P	Signification
		Moyenne	ESM		
Na ⁺ (mmol/l)	Tm	142,4	2,9	P > 0,05	NS
	Tr	144,4	1,2		
K ⁺ (mmol/l)	Tm	5,8	0,1	P > 0,05	NS
	Tr	5,9	0,1		

NS : Différence non significative.

Nos résultats présentés dans le tableau ci-dessous montrent que le taux de sodium est de 142,4±2,9 (mmol/l) et 144,4±1,2 (mmol/l), le taux de potassium est de 5,8±0,1 (mmol/l) et

5,9± 0,1 (mmol/l) chez les lapines témoins et traitées respectivement. L'analyse statistique n'a révélé aucune différence significative entre les deux lots.

Contrairement à notre étude qui n'a révélé aucune différence significative, l'étude **FEKI et al., (2021)** sur le profil biochimique chez des rats traités avec des doses croissantes en thiamétoxame a montré une augmentation significative des anions sodium (Na⁺) et potassium (K⁺).

Conclusion et Perspectives

Les pesticides sont très présents dans l'actualité, leurs effets sur l'environnement et la santé humaine constituent une préoccupation importante. L'objectif de la présente étude était d'évaluer l'impact d'un pesticide à base d'abamectine sur les poids vifs ainsi que sur certains paramètres sanguins biochimiques des lapines de souche synthétique nullipares suivies pendant la lactation.

D'après notre étude on peut conclure que :

- Le gavage des lapines par ce pesticide a influencé leur comportement et a réduit la consommation en eau et en aliment durant une courte période.
- Les poids des lapines chez le lot traité ne sont pas significativement différents ($P > 0,05$) de celle du lot témoin.
- Ce pesticide testé n'a pas eu d'effet sur le bilan lipidique et l'ionogramme et il semble avoir un impact sur la fonction hépatique et rénal.

Au terme de notre étude, nous pouvons dire que d'autres directives restent à explorer et que de nombreuses perspectives peuvent être formulées telle que :

- Rechercher son effet en prolongeons la durée du traitement et à différent stades du développement, ainsi que l'utilisation de différentes doses.
- Augmenter l'effectif des animaux utilisés.
- Etudier son effet sur l'axe hypothalamo-hypophyso-mammaire et gonadique.
- Accentuer ces résultats par des dosages hormonaux et immuno-histochimiques.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

- 1. Alengebawy A, Abdelkhalek S T, Qureshi S R et Wang M. (2021).** Toxicité des métaux lourds et des pesticides dans les sols et les plantes agricoles : risques écologiques et implications pour la santé humaine.
- 2. Amroun-Laga, ThilaliThanina. (2018).** Impact de la composition du lait sur la mortalité des lapereaux 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 MOULOUD MAMMERI de Tizi-Ouzou. Algérie.
- 3. Andari E., Duhamel J.R., Zolla T., Herbecht E., leboyer M. et Sirigu A. (2010).** Promoting social behavior with oxytocin in high-functioning autism spectrum disorders, PNAS, in press.
- 4. Aroua Salima. (2008).** Régulation différentielle de l'expression des gonadotropines (LH et FSH) chez l'anguille européenne, *Anguilla anguilla*.
- 5. Aroun R., Tlili T., Benamara L., Benabdesselam R., Khaldoun Oularbi H., Daoudi-Zerrouki N.** «Effet d'une exposition aiguë du voliam targo ® sur la fonction de la glande mammaire chez la lapine de souche synthétique «*Oryctolagus cuniculus*». The first international seminar: Endocrine Disruptors Environment and Reproduction 07 & 08 July 2021, Blida, Algeria.
- 6. Atchadé Ghislaine Sègbédji Théodora E, Serge Egide Paulin MENSAH, Mankpondji Frédéric HOUNDONOUGBO, Sèlidji Eugène ATTAKPA, J. Appl. Biosci. (2019).** Paramètres biochimiques sériques des lapins (*Oryctolagus cuniculus* Linnaeus, 1758) nourris avec des aliments à base de ressources alimentaires d'Afrique de l'Ouest : Synthèse bibliographique. [En ligne]. Disponible sur : <https://dx.doi.org/10.4314/jab.v138i1.6>.
- 7. Azmi M.A., Naqvi S.N.H., Azmi M.A. and Aslam M. (2006).** Effect of pesticide residues on health and different enzyme levels in the blood of farm workers from Gadap (rural area) Karachi-Pakistan, *Chemosphere*, 64, 1739-1744.
- 8. Baldi Isabelle, Sylvaine Cordier, Xavier Coumoul, Alexis Elbaz, Laurence Gamet-Payraastre, Pierre Lebailly, Luc Multigner, Roger Rahmani, Johan Spinosi, Geneviève van Maele-Fabry (2013).** Pesticides : effets sur la santé. Paris : Inserm : Editions EDP Sciences 1014 p.
- 9. Baxter F.O., Neoh K. et Tevendale M.C. (2007).** The beginning of the end: Death signaling in early involution. *Springer science et Business media*, 1-2.
- 10. Beaudry M., Chiasson S. et Lauzière J. (2007).** Biologie de l'allaitement. Québec : Presse de l'université du Québec.

11. **Bentley K.S., Fletcher J.L., Woodward M.D., (2010).**Chlorantraniliprole: An Insecticide of the AnthranilicDiamide Class. Hayes' Handbook of Pesticide Toxicology, 2231R2242.
12. **BerthélémyStéphane. (2014).** Le bilan hépatique. © 2014 Publié par Elsevier Masson SAS <http://dx.doi.org/10.1016/j.actpha.2014.12.020>.
13. **Berthélémy Stéphane. (2015).** Le bilan rénal. © 2015 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés <http://dx.doi.org/10.1016/j.actpha.2015.07.012>.
14. **Bezanson Christophe. (2017).** Perturbateurs endocriniens. Revue francophone d'orthoptie. Paris, France. P : 1-2.
15. **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 N1. P : 4.
16. **Bortoli S. et Coumoul X. (2018).** Impact des pesticides sur la santé humaine. Elsevier. Paris, France. P: 1
17. **Boubchir mohamedakli. (2009).** « physiologie rénale », Néphrologie, Ed : n°5000 Alger, pp, 65 – 154.
- 18.**Boulakoud-Chouabia Amel. (2016).** Impact des pesticides sur la reproduction et les paramètres biochimiques chez les animaux de laboratoire (Mammifères et Oiseaux).
19. **Bragança Dos Santos. (2017).** Elévation des tests hépatiques
20. **Breton J.D. (2006).** Le contrôle descendant ocytocinergique. Thèse pour obtenir le grade de docteur de l'université Louis Pasteur de strasbourg1, Alsace, France.
21. **Brooks, C. J. W. (1966).** "Squalene, 26-hydroxycholesterol and 7-ketocholesterol in human atheromatous plaques." *BiochimicaetBiophysicaActa (BBA)-Lipids and Lipid Metabolism* 125(3): 620-622.
22. **Brundert M, Heeren J, Merkel M, Carambia A, Herkel J, Groitl P. (2011).** Scavenger receptor CD36 mediates uptake of high density lipoproteins in mice and by cultured cells. *Journal of Lipid Research.* 52(4):745-58
- 23.**Brunner Christoph, E, va-Maria Lobentanz, Attila Pethö-Schramm, Angelika Ernst, Chantal Kang, Hans Dieplinger, Hans-Joachim Muller and GerdUtermann. 1996.** The Number of Identical Kringle IV Repeats in Apolipoprotein(a) Affects Its Processing and Secretion by HepG2 Cells.
24. **Camard Jean-Philippe, Camard Célia. (2019).** Perturbateurs endocriniens effets sur la santé et leviers d'action en région. Ile de France : Observatoire régional de santé. P: 2 3.
25. **Caquet René, 250 examens de laboratoire, Ed n°9 Paris 2004, pp, 16- 421.**

Références bibliographiques

26. **Charles T. et Marie-Claire L. (2001).** Reproduction chez les mammifères et l'homme. Paris: INRA et Ellipses.
27. **Chen Yanan. (2016)** Characterization of oxysterols produced in macrophages and mechanisms of regulation. Cellular Biology. Université de Lyon. English.
28. **Cherin P., Voronska E., Fraoucene N. et De jaegon C. (2012).** Toxicité aiguë des pesticides chez l'homme. Médecine et longévité. Elsevier. Paris, France. P : 3-4.
29. **Chevalie Nicolas (2018).** Effets gonadiques des perturbateurs endocriniens, Médecine Clinique Endocrinologie et Diabète N 92 : INSERM.
30. **Christie. (2008).** Principaux constituants des lipides Structure, Classification, et nomenclature chimiques. The lipid library (<http://lipidlibrary.aocs.org/index.html>).
31. **Corine Pulce, Delphine viriot. (2012).** Abamectine : étude rétrospective des expositions aux produits phytopharmaceutiques à base d'abamectine. ANSES.
32. **Coulibaly Sanou Khô, Dicko Hammadoun, Camara Broulaye, Diallo Boubacar, Doumbia Djénébasoulaymani Abdelmajid, Ibrahim Maiga Ababacar, Coulibaly Youssouf (2015).** Intoxications aiguës aux pesticides : Expérience du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Point G, Bamako, Mali. Antropo, 34, 69-72.
33. **Deleaval et Burnier. (2005).** L'hyper uricémie dans l'hypertension artérielle : quelle implication ? Rev; Med Suisse 2005 ; 1 : 2072-9.
34. **Delouis C., Houdebine L M., Richerd P. (2001).** La lactation. La Reproduction chez les Mammifères et l'Homme. Thibault C, Levasseur MC, Ellipses-INRA Edition. P : 580-620.
35. **Dupont Joelle, R.J. Scaramuzzi, Pascal froment (2016).** Nutrition et métabolisme : quel lien avec le développement folliculaire et embryonnaire chez les mammifères ?. INRA production animale, Paris : INRA, pp, 103-116.
36. **Eckardstein Av, Kardassis D. (2015).** High Density Lipoproteins. 1e éd. Eckardstein Av, Kardassis D, rédacteurs : Springer.
37. **Fei Ding, Wei Liu, Jian-Viong Diao, 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.
38. **Feki A, I. Kammoun, M. Naifar, F. Makni Ayadi, A. Hakim, et I. Ben Amara. (2021).** Study of the biochemical profile in rats treated with increasing doses of thiamethoxam. J.I. M. Sfax, N°37; Fév 21 ; 55 – 63.
39. **Fortun-Lamothe L., Bolet G. (1995).** Les effets de la lactation sur les performances de reproduction chez la lapine. INRA Productions Animales, 1995, 8(1), 49-56.

Références bibliographiques

40. Fortun-Lamothe L, Théau- Clément M, Sylvie C, Allain D, Lebas F, Bernadette N, Gidenne T. (2015). Systèmes d'élevages de lapins et innovation : le lapin : de la biologie à l'élevage. Edition: Quae Edition : P.39-84.
41. Fournier E. (1970). Toxicologie humaine des pesticides. Qualitas plantarum et materiae vegetabilis. Paris. P : 2-26.
42. Gacem M., Zerrouki N., Lebas F., Bolet G. (2008). Strategy for developing rabbit meat production in Algeria: creation and selection of a synthetic strain. World Rabbit Congress: Italy.
43. Garcia- Garcia, R M., Arias-Alvarez, M., Sanchez-Rodriguez, A., Lorenzo, P L., Rebollar, P G. (2020). Role of nerve growth factor in the reproductive physiology of female rabbits: A review. Elsevier: Madrid. P : 2.
44. Garnier Robert., Philippe S., Sandra S-T. (2012). Abamectine: étude rétrospective des expositions aux produits phytopharmaceutiques à base d'abamectine. CAPTV : Lyon. P : 21
45. Gautier. T., Masson. D. ; Lagrost. L. (2011). Métabolisme des HDL.
46. Gayrard V. (2007). Physiologie de la reproduction des mammifères, Ecole Nationale Vétérinaire. Toulouse : 198p.
47. George SJ, Lyon C (2014). Pathogenesis of Atherosclerosis.
48. Gorbel Fatma, Boujelbene Manel, Makni-Ayadib Fatma Guermazic, dFadhel, Croutee Françoise, Soleilhoupe Jean Pierre, El Fekia Abdelfettah (2002). Exploration des effets cytotoxiques du plomb sur la fonction sexuelle endocrine et exocrine chez le rat pubère mâle et femelle. Mise en évidence d'une action apoptotique. Académie des sciences / Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés S1631069102014920/FLA.
49. Grange D., Camard J-P., Host S. et Grémy I. (2018). Les pesticides : considérations sanitaires. Observatoire régionale d'île de France. Paris. P : 1-3.
50. Gwenaëlle. (2003). L'insuffisance rénale chez le lapin. www.ladureviedulapinurbain.com.
51. Habak Nawal, Dihia Bouaichi, Hanifa Abbache, Nadia Ould Bessi, Ammar Chikouche. (2020). Intérêt du jeûne dans l'exploration du bilan lipidique. Batna J Med Sci 2020;7(2):102-4.
52. Hassaan M.A. et El Nemr A. (2020). Pesticides pollution : classification, human health impact, extraction and treatment techniques. Egyptian journal of aquatic research. Elsevier. Egypt. P : 3.
53. Havel, Ichard J. (2018). Transport des lipides dans le plasma sanguin fonction des lipoprotéines. 0193-1849/86 Copyright © 1986 the American Physiological Society.
54. Hectoret Lindsay. (2012). Mammary gland development. WIREs Dev Biol.

Références bibliographiques

- 55. Houdebine LM. (2007).**Biologie de lactation. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), gynécologie/Obstétrique, 5-008-A-30, 2007.
- 56. Ishwar Chandra Yadav et Ningombam Linthoingambi Devi (2017).**Pesticides classification and its impact on human and environment. Dans: environmental science and engineering. USA: Studium Press LLC. Vol: 6. P: 6-7-9.
- 57. Ivanova-CHAenuschanska L., Petrova-Vergieva T., Mirkova E. (1975).**Embryotoxic and teratogenic action of some pesticides. Eksp. Med. Morfol., 1975a, 14, 29.
- 58. Jin Bai, Qian-Rong Qi, Yan Li, Robert Day, Josh Makhoul, Ronald R. Magness and Dong-bao Chen. (2020).** Estrogen Receptors and Estrogen-Induced Uterine Vasodilation in Pregnancy. Int. J. Mol. Sci. 2020, 21, 4349.
- 59. Joly Dominique. (2008-2009).** « Ionogramme sanguin et urinaire », Néphrologie, Ed VERNAZOBRES-GREGO 99, bd de l'hôpital Paris, 2008-2009, pp, 93-99.
- 60. Jomard Anne et Elena Osto. (2020)** Lipoprotéines de haute densité : métabolisme, fonction et potentiel thérapeutique. Front. Cardiovasc. Med. 7:39.
- 61. Jorge Serna, David García-Seisdedos, Alberto Alcázar, Miguel Ángel Lasunción, Rebeca Busto, Óscar Pastor. (2015).** Analyse lipidomique quantitative du plasma et des lipoprotéines plasmatiques 2 en utilisant la spectrométrie de masse MALDI-TOF.
- 62. Kachar R., Mithilesch K., Srivastara., Rajendra B.R. (1997).** Studies on rat thyroid after oral administration of mancozeb: evaluations. J. Applied toxicol. 17, 369-375.
- 63. Kassner U, Schlabs T, Rosada A, Steinhagen-Thiessen E. (2015).**Lipoprotein(a) – An independent causal risk factor for cardiovascular disease and current therapeutic options. Atherosclerosis Supplements. 18:263-7.
- 64. Katherine F.R. (2019).** Oxytocin. University of Kansas medical center. P: 1-2.
- 65. Kaur G.M., Rajveer K., Raghav S. and Khan I. (2019).**Pesticides classification and its impact on environment. International journal of current microbiology and applied sciences. Volume 8 N03. India. P : 3.
- 66. Khaldoun-Oularbi Hassina, Allorge Delphine, Richeval Camille, Lhermitte Michel, Djenas Nadia (2015).**Emamectin benzoate (Proclaim®) mediates biochemical changes and histopathological damage in the kidney of male Wistar rats (*Rattus norvegicus*). 27(2), 72-80.
- 67. Kontush A, Lindahl M, Lhomme M, Calabresi L, Chaman JM, Davidson SW. (2018).** Structure of HDL: Particle Subclasses and Molecular Components. Dans: Eckardstein Av, Kardassis D, rédacteurs. High Density Lipoproteins: Springer. p. 5-52.
- 68. Krieger R. (2010).** Chlorantraniliprole: An Insecticide of the Anthranilic Diamide Class. in: Hayes' Handbook of Pesticide Toxicology. Academic Press et Elsevier: USA. Ed: 3. P: 2171.

Références bibliographiques

- 69. Kwiterovich PO. (2000).** The metabolic pathways of high-density lipoprotein, low-density lipoprotein, and triglycerides: a current review. *The American Journal of Cardiology*. 86(12):5-10.
- 70. Lauchuer E. (2007).** Les produits phytosanitaires distribution et application [en ligne]. Educadriedition. Dijon. Tome 2. P : 41. Disponible sur : Google livre.
- 71. Lawrence T. Wetzel, Louis G. Luempert III, Charles B. Breckenridge, Merrill O. Tisdell, James T. Stevens (1994).** Chronic effects of atrazine on estrus and mammary tumor formation in female sprague-dawley and fischer344 rats. *Journal of Toxicology and Environmental Health: Current Issues*, 43:2, 169-182.
- 72. Lebas F., Coudert P., Rochambeau H. etThébault R.G. (1996).** Reproduction : Elevage Et pathologie. Rome : FAO. P. 91.
- 73. Lebas F. 2000.** L'élevage du lapin en zone tropicale. Vol 31. P 3-10.
- 74. Lebas F. (2002).** Taxonomie et Origine du Lapin. Dans : *Biologie du lapin*. <http://www.cuniculture.info/Docs/indexbiol.htm>. consulté le: 26/10/2021.
- 75. LEBAS F. (2003).** Biologie du lapin. <http://www.cuniculture.info/Docs/indexbiol.htm>
- 76. Lebrun Jean Jacques, Paul A. Kelly. (1994).** Les mécanismes de la transduction du signal par le récepteur de la prolactine. *médecine/sciences* 1 994 ; JO : 1 0 1 8-20
- 77. Machon Christelle, Anne-Sophie Bargnoux, Yann Barguil, Stéphanie Baron, Jean-Paul Cristol, Vincent Frochot. (2022).** Urinary exploration of metabolism: nutrition assessment, urolithiasis and tubulopathy. *Annales deBiologie Clinique*, John LibbeyEurotext, 2019, 77 (4), pp.381-389. 10.1684/abc.2019.1458. hal-02267016.
- 78. Macias etHinck. 2012.** Mammary gland development. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol* 1, P533.
- 79. Magdy B.W., Mohamed F.E., Amin A.S., Rana S.S., 2016.** Ameliorative effect of antioxidants (vitamins C and E) against abamectin toxicity in liver, kidney and testis of male albino rats. *The Journal of Basic & Applied Zoology*. 77: 69-82.
- 80. Mallem L, Keek G, Franck M etBoulakoud MS.(2007).** Effets du manébe sur la thyroïde et la fertilité du lapin. *Revue MédVét*, 158,8-9,452,-457.
- 81. Man Lillian, Erik Kelly, Danielle Duffy. (2015).** Targeting Lipoprotein (a): an Evolving Therapeutic Landscape. *Current Atherosclerosis Reports*.
- 82. Martinet J. et Houdebine L.M. (1993).** Biologie de la lactation. Paris : INSERM/INRA.
- 83. Martinet J., Houdebine LM. 2006.** Glande mammaire, mammogénèse, facteurs de croissance, lactogénèse. In: Martinet J, Houdebine LM (Eds), *Biologie de la lactation*, INRA-INSERM, Paris, 1993. P 3–29.

- 84. Mather I.H. & Keenan T.W. (1998).** the cell biology of milk secretion: historical notes. Introduction
- 85. McLeod RS, Yao Z. (2016).** Chapter 16 - Assembly and secretion of triglyceride-rich lipoproteins. Dans: Ridgway ND, McLeod RS, rédacteurs. Biochemistry of Lipids, Lipoproteins and membranes (Sixth Edition). Boston: Elsevier; 2016. p. 459-88.
- 86. Multigner L. et Kadhel P. (2007).** Perturbateurs endocriniens : d'où viennent-ils ? Où vat-on ? Métabolisme hormones diabète et nutrition. Volume XI. Ed : 3. Campus de Beaulieu, université Rennes1. INSERM. P2-3
- 87. Phillips MC (2014).** Molecular mechanisms of cellular cholesterol efflux.
- 88. Pillière F. et Bouslama M. (2016).** Perturbateurs endocriniens : contexte, dangers, sources d'expositions et préventions des risques en milieu professionnel. Références en santé au travail N 148. INRS.P-1.
- 89. Pirasath S., Nageswaran B., Karunasena R.P.V., Gevakaran M., (2021).** Acute abamectin toxicity: a case report. Toxicology Communications. 5(1) : 66-68
- 90. Plante R., Benedetti J.L., Carrier G., Deshaies P., Gaudreault P., Kosatsky T., 87. Levallois P., Sénécal P.E. et Viau C. (2003).** Définition nosologique d'une maladie à déclaration obligatoire ou d'une intoxication et d'une exposition significative : le plomb. Institut national de santé publique. Québec. P : 8.
- 91. Randolph GJ, Miller NE. (2014).** Lymphatic transport of high-density lipoproteins and chylomicrons. J Clin Invest. 124(3):929-35.
- 92. Rawn. J.D, 1990.** Traité de biochimie. De bock.weasmael. beaussel.
- 93. Röhrl Clemens, Herbert Stangl. (2013).** HDL endocytosis and resecretion (). Biochimica et Biophysica Acta. 1831(11):1626-33.
- 94. Roustan A. (1991).** L'amélioration génétique en France : le contexte et les acteurs. Le lapin INRA.Prod. Anim hors-série « élément de génétique quantitative et application aux populations animales » .P 45-47.
- 95. Sallissard M. (2013).** La lapine, une espèce à ovulation provoquée. Mécanisme et dysfonctionnement associé R la pseudo-gestation. Thèse d'exercice, Médecine vétérinaire, Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse- ENVT, P102.
- 96. Santica M, Marcovina and John J, Albers. (2016).** Mesures de la lipoprotéine (a) pour une application clinique.
- 97. Sapin Remy. (2011).** La prolactine. 0923-2532/\$ – see front matter © 2011 Elsevier Masson SAS.

Références bibliographiques

- 98. Schmid B. (2000)** Regulation of the human oxytocin receptor gene by interleukine-1B and interleukine-6 in vitro. Master of Science in medical sciences-obstetrics and gynecology, university of Alberta, Canada.
- 99. Schneider Falk, Wolfgang Tomek, CarstenGründker. (2006).** Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH) and Its Natural Analogues: A Review.
- 100. Silbernagl S et Despopoulos A. (2001).** Atlas de poche, Edition Lavoisier, 3ème édition, p 303.
- 101. Sylvia S, M.et Michael W. (2014).**Biologie Humaine (ed : 2). (O.Johanne, ed., F, Jules., et M Lucie , Trads). Montérial, Canada : Chenelière.
- 102. Theau- Clément (2007).** Preparation of the rabbitdoe to insemination
- 103. Theau-Clément M. (2008).** Facteurs de réussite de l'insémination chez la lapine et méthode d'induction de l'œstrus .INRA Productions animales, 21(3) :221-230.
- 104. Tong L., Xiuguo W., Dan C., Yiqiang L., Fenglong W. (2018).**Growth, reproduction and biochemical toxicity of chlorantraniliprole in soil on earthworms (*Eiseniafetida*). Elsevier : Chine.
- 105. Tron Isabelle. (2001).** Effets chroniques des pesticides sur la santé : état actuel des connaissances.
- 106.van Praag Esther, Ph.D. (2003).**Stéatose hépatique (foie gras) chez un lapin.
- 107. Vanpraag Esther. (2011)** MediRabbit : Maladies des voies urinaires et du système reproductif [en ligne]. Disponiblesur:<http://www.medirabbit.com>.
- 108. Wang Y. (2009)** Modulation of oxytocin receptors in right ventricular hypertrophy, Master in biomedical sciences, university of Montreal, Québec, Canada.
- 109. Wasan, K. M. (2008).** "Impact of lipoproteins on the biological activity and dispositionof hydrophobic drugs: implications for drug discovery." Nature Reviews Drug Discovery 7(1):84-99.
- 110. Wolfgang K. (2003).** Color atlas of cytology, hystology, and microscopic anatomy. (ed.4). New York: Thiem Stuttgart.
- 111. ZerroukiDaoudi N., Lebas F., Gacem M., Meftah I., Bolet G., (2014).** Reproduction performances of a synthetic rabbit line and rabbits of local populations in Algeria, in 2 breeding locations.World Rabbit Science. 22: 269-278 doi : 10.4995 / wrs.2014.2129.

Résumé

L'objectif de notre étude est d'évaluer l'impact d'une formulation pesticide à base d'abamectine; matière active appartenant à la famille chimique des avermectines, sur les poids vifs ainsi que sur certains paramètres sanguins biochimiques des lapines de souche synthétique(SS) nullipares pendant la lactation. Les lapines sélectionnées avaient le même âge (16 semaine) avec des poids homogènes. Deux lots de 12 lapines chacun ont été utilisés; un lot témoin ayant reçu de l'eau distillée et un lot traité ayant reçu une solution de cette formulation pesticide diluée. Pendant la lactation, un prélèvement sanguin a été effectué le matin après avoir mis les lapines à jeun depuis la veille, puis, certains paramètres biochimiques ont été dosés grâce à un automate d'analyses sanguines. Les résultats enregistrés montrent une diminution non significative ($P>0.05$) des poids vifs des lapines témoins et traitées et semblent indiquer qu'il y'a une altération au niveau de la fonction hépatique et rénale des lapines du lot traité avec une augmentation très significative des taux d'ASAT et de créatinine ($P<0,01$).

Mots clés: Lapines, Souche Synthétique, Pesticide, Abamectine, Lactation, Paramètres biochimiques.

Abstract

The objective of our study was to evaluate the impact of a pesticide formulation based on abamectin, an active ingredient belonging to the avermectin chemical family, on live weights and on some biochemical blood parameters of nulliparous synthetic strain (SS) rabbits during lactation. The selected rabbits were of the same age (16 weeks) with homogeneous weights. Two batches of 12 rabbits each were used; a control batch that received distilled water and a treated batch that received a solution of this diluted pesticide formulation. During lactation, a blood sample was taken in the morning after the rabbits had been fasting since the previous day, and then some biochemical parameters were measured using an automated blood analysis system. The recorded results show a non-significant decrease ($P>0.05$) in live weights of control and treated rabbits and seem to indicate that there is an alteration in the liver and kidney function of the rabbits of the treated batch with a very significant increase in the levels of AST and creatinine ($P<0.01$).

Key words: Rabbits, Synthetic strain, Pesticide, Abamectin, Lactation, Biochemical parameters.