

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

UNIVERSITE MOULOUD MAMMARI Tizi-Ouzou

Faculté des sciences Biologiques et sciences agronomique

Département de biologie



Mémoire



De fin d'étude en vue de l'obtention du diplôme de Master en science Biologique

Option : Biologie et physiologie de reproduction

Thème

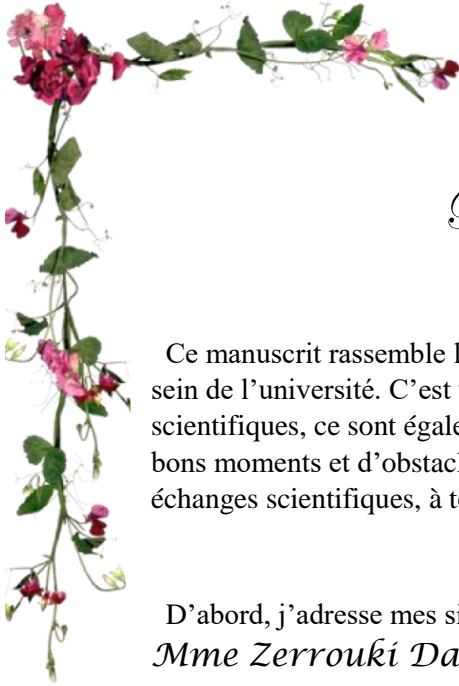
**Etude des effets liés à une exposition à un pesticide sur les paramètres
biochimiques de la lapine de souche synthétique.**

Présenté par : Mlle ABDERRAHIM Azziza

Membres de jury :

Mr. KEDDACHE A.	MCB (UMMTO)	Président
Mme DAOUDI ZERROUKI	Professeure (UMMTO)	Promotrice
Mlle TLILI T.	Enseignante doctorante Vacataire (UMMTO)	Co-promotrice
Mlle AROUN R.	Enseignante doctorante Vacataire (UMMTO)	Examinatrice
Mr. MOULOUA A.K.	MCA (UMMTO)	Examinateur

Promotion 2021/2022



Remerciement

Ce manuscrit rassemble l'ensemble du travail scientifique de cinq années d'étude au sein de l'université. C'est une période qui ne se résume pas simplement aux résultats scientifiques, ce sont également des rencontres, une expérience humaine ponctués de bons moments et d'obstacles à surmonter. Ces cinq ans de ma vie je les dois à tous les échanges scientifiques, à toutes les personnes qui m'ont soutenue et encouragée.

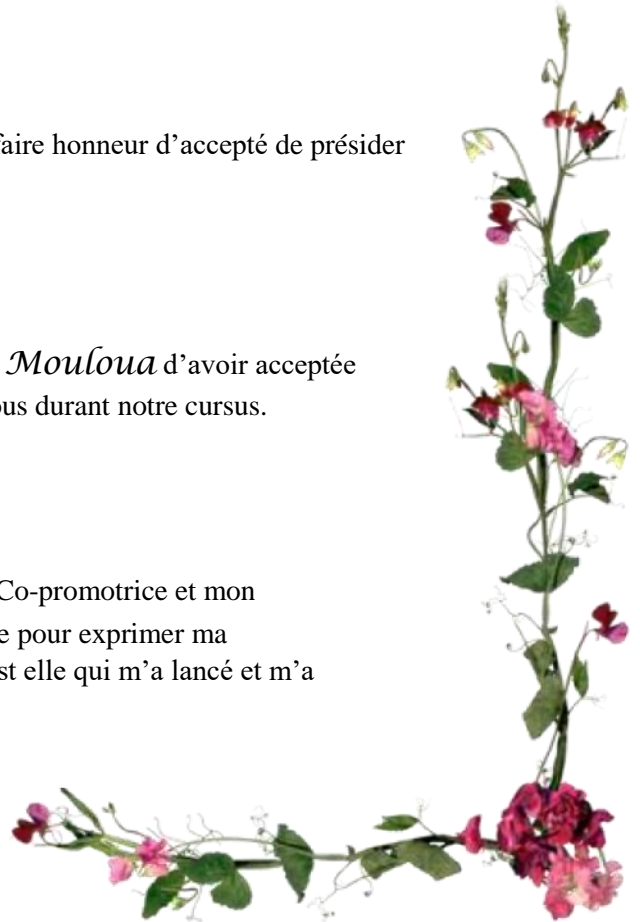
D'abord, j'adresse mes sincères remerciement et ma gratitude à ma promotrice *Mme Zerrouki Daoudi N.* pour sa confiance manifeste, sa disponibilité, ses précieux conseils et essentiellement son humilité durant toute la période du travail qui ont largement contribuer à son aboutissement.

Mes vifs remerciements vont également aux membres du jury pour l'intérêt qu'ils ont porté à mon travail de recherche en acceptant d'examiner mon travail et de l'enrichir par leurs propositions

A mon enseignant *Mr Keddache R* de nous faire honneur d'accepté de présider se jury, veuillez trouver ici mes profonds respects.

A mes enseignants *Mlle AROUN R et Mr Mouloua* d'avoir acceptée d'examiner ce travail ainsi d'être toujours là pour nous durant notre cursus.

Je serais jamais remercier *Mlle TLLI T* ma Co-promotrice et mon enseignante, je ne trouve certainement pas la formule pour exprimer ma reconnaissance et ma gratitude pour son soutien, c'est elle qui m'a lancé et m'a beaucoup aidé à réaliser mon travail





A mes parents

Mes étoiles, mes chers parents je vous dois ce mémoire, je suis reconnaissante pour tous ce que vous avez fait pour moi et tous le soutien que vous avez apporté pour moi depuis toujours, que Dieu vous garde pour moi.

A mon frère et sœurs

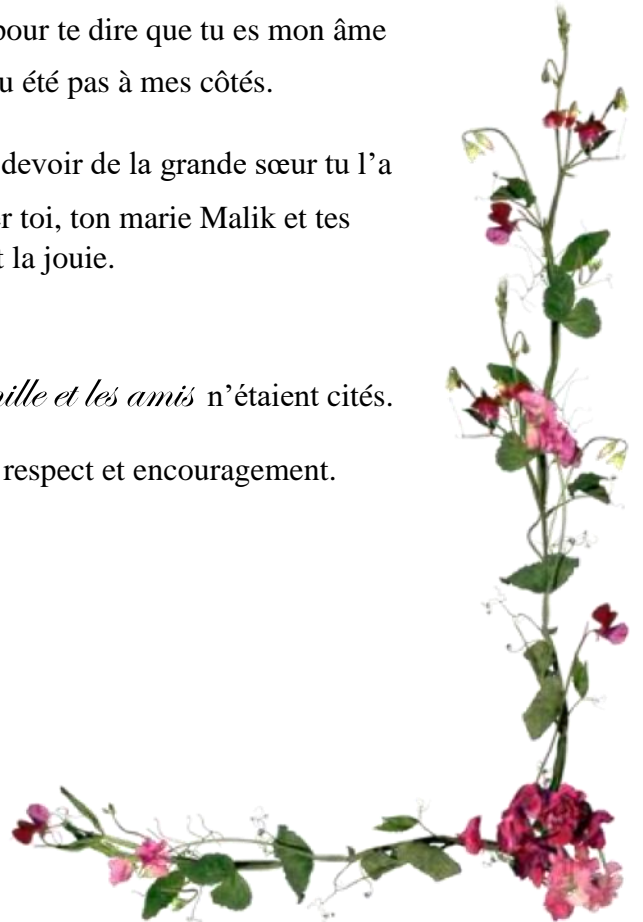
Slimen, Saliha, Fahima et Salima. Merci d'être là pour moi, merci de m'avoir supporté au quotidien. Chacun de vous m'a apporté que du courage et la volonté de surmonter mes peurs. Je vous aime plus haut que le ciel.

Fahima, je t'écris ces mots spécialement pour te dire que tu es mon âme sœur, je n'y arriverais jamais à ce stade là si tu été pas à mes côtés.

Saliha, malgré tu es loin de nous mais le devoir de la grande sœur tu l'a accomplie parfaitement. Je tiens à te remercier toi, ton marie Malik et tes anges Ayla et Anir de m'apporter le sourire et la jouie.

Ce remerciement ne serait complets si *la famille et les amis* n'étaient cités.

Un grand merci pour votre confiance, amour, respect et encouragement.



Liste des abréviations

ADN : Acide Désoxyribonucléique
ALAT : Alanine Amino Transférase
ASAT : Aspartate Amino Transférase
ATP : Adénine Tri Phosphate
AVC : Accident vasculaire cérébrale
CHOL : Cholestérol
DFG : Degré de filtration, glomérulaire
E.S.M : Erreur standard de la moyenne
EX : Expérimentale
GGT : Gamma-glutamyl Transpeptidase
HDL : Lipoprotéines de haute densité
IC : Intervalle de confiance
IgA : Anti-transglutaminase
INSERM : Institut de la Santé et de la Recherche Médicale
IR : Intervalle de référence
LDL : Lipoprotéines de faible densité
OCDE : Organisation de coopération et développement économique
PAL : Phosphatases alcalines
PC : Poids corporel
SGOT : Sérum-Glutmyl-Pyruvate-Transaminases
SGTP : Sérum-Glutamate- Transaminases
SNC : Système nerveux central
SS : Souche Synthétique
NASH : Stéatohépatite non alcoolique
Tem : Témoin
TG : Triglycéride

Liste de tableaux

Numéro du tableau	Titre	Page
Tableau I :	Classification des pesticides selon la cible	3
Tableau II :	Classement des pesticides selon leurs mode d'action	5
Tableau III :	Classification des pesticides selon leurs dangers	6
Tableau IV :	Absorption de l'abamectine	12
Tableau V :	Récapitulatif de la toxicité de l'abamectine	13
Tableau VI :	Les fonctions du foie (endocrine et exocrine)	19
Tableau VII :	Définitions des différentes lipoprotéines	28
Tableau VIII :	Distribution des valeurs usuelles des paramètres sériques chez le lapin (n=120)	32
Tableau X :	Répartition des lapines en lots avec poids initiaux	36
Tableau XI :	Résultats de l'ANOVA de l'urée et la créatine	38
Tableau XII :	Résultats de l'ANOVA de paramètres hépatique et le test post hoc des ALAT et PAL	39
Tableau XIII :	Résultats de l'ANOVA et test post hoc des paramètres du bilan lipidique.	40

Liste des figures

Figure 1 : Structure chimique de l'abamectine.	11
Figure 2 : Cibles des insecticides neurotoxiques.....	12
Figure 3 : Emplacement du cœur haut dans la cage thoracique, entre les poumons.....	14
Figure 4 : Vue externe de la face droite du cœur du lapin.	16
Figure 5 : Vue de la face gauche du cœur du lapin	16
Figure 6:(A) Anatomie des poumons d'un lapin sain. (B) Schéma représentant les voies aériennes inférieures du système respiratoire.	17
Figure 7 : Schéma d'une coupe histologique du poumon coloré avec l'hématoxyline éosine à faible grossissement.....	18
Figure 8 : Foie polylobé chez le lapin (<i>Orytolagus cunicultus</i>).	19
Figure 9 : Lobule hépatique.....	20
Figure 10 : Schéma d'une coupe longitudinal de rein.....	21
Figure 11 : Schéma d'un néphron dans les zones du parenchyme rénal (à gauche) et schéma d'une coupe de corpuscule rénal.	22
Figure 12 : Organe urinaire et génital de la lapine (vue ventrale)	23
Figure 13 :(A) Schéma de l'appareil génital male chez le lapin. (B) Organisation de testicule et de l'épididyme.	25
Figure 14 : Catabolisme de la créatine.....	27
Figure 15 : Répartition des méthodes de dosage de la créatinine utilisées en 2006 dans les laboratoires de biologie médicale, 2010.....	27
Figure 16 : La structure chimique du cholestérol.....	29
Figure 17 : Valeurs des transaminases selon différentes pathologies hépatiques.....	31
Figure 18 : Automate de biochimie ROCHE MIRA PLUS.....	36
Figure 19 : Poids initial (Pi) et poids final (Pf) des lapines, exprimés en (g) en fonction du lot.....	37
Figure 20 : Gain de poids en fin de période expérimentale (g), b : gain de poids par jour (g/j) des lapines des 3 lots.	38

Sommaire

Liste des abréviations

Liste des tableaux

Liste des figures

Introduction générale.....1

Partie I : Etude bibliographique

Chapitre I : Aperçu sur les pesticides et l'abamectine

I.1. Généralité sur les pesticides2

I.1.1. Définition2

I.1.2. Classification..... 2

I.1.2.1 Classification des pesticides selon leurs caractéristiques chimiques..... 2

A. Les pesticides organiques..... 2

B. Les pesticides inorganiques..... 3

C. Les bio-pesticides3

I.1.2.2. Classification des pesticides selon la nature de la cible et le mode d'action..... 3

a. Insecticides.....4

b. Fongicides.....4

c. Herbicides..... 4

d. Acaricides4

I.1.3. Composition des pesticides6

I.1.4. Toxicités des pesticides.....7

I.1.4.1. Toxicité aiguë.....7

I.1.4.2. Toxicité chronique7

I.1.5. Impact des pesticides sur la santé8

I.2. Généralité sur l'abamectine

I.2.2.1. Structure et classification10

I.2.2.3. Mode d'action..... 11

I.2.4. Absorption12

I.2.5. Toxicité13

Chapitre II : Anatomie, physiologie et paramètres biochimiques des grandes fonctions chez le lapin

II.A. Généralités sur l'anatomie et la physiologie des grandes fonctions chez le lapin.	15
II.A.1. Système cardiovasculaire	15
II.A.1.1. Emplacement du cœur chez le lapin	15
II.A.1.2. Structure interne du cœur	15
II.A.1.3. Fonctionnement du cœur	16
II.A.1.4. Volumes et débits sanguins	16
II.A.2. Fonction de respiration	17
II.A.3. Fonction hépatique	19
II.A.4. Fonction rénale	21
II.A.5. Fonction de reproduction	23
II.A.5.1. Appareil génitale femelle	23
II.A.5.2. Appareil génitale mâle	25
II.B. Généralité sur les paramètres biochimiques.....	27
II.B.1. Marqueurs biochimiques de la fonction rénale	27
II.B.1.1. Urée.....	27
II.B.1.2. Créatinine	27
II.B.2. Bilan lipidique	29
II.B.2.1. Cholestérol et lipoprotéines.....	29
II.B.3. Marqueurs biochimiques de la fonction hépatique	30
II.B.3.1. Transaminases (ASAT/ALAT)	30
II.B.3.2. Gama-GT	32
II.B.3.3. Phosphatase alcaline.	32
II.B.4. Valeurs usuelles de quelques paramètres de la biochimie du sang chez le lapin.....	33

Partie II : Etude expérimentale

Chapitre I : Matériel et méthodes

I. Protocole expérimentale.....	32
I.1. Model animal.....	32
I.2. Suivi et prise du poids.....	32
II. Méthode de dosage des paramètres biochimiques	32
III. Matériel de l'étude	36

IV. Analyses statistiques	36
---------------------------------	----

Chapitre II : Résultats et discussion

II. Résultats statistique	37
---------------------------------	----

II.1. Poids corporel des lapines	37
--	----

II.2. Résultats statistiques des différents paramètres biochimiques	38
---	----

Conclusion	41
-------------------------	----

Références bibliographiques

Résumé

I.1. Généralités sur les pesticides

I.1.1. Définition

Le terme pesticide dérive des mots latins, composé de deux parties : la racine anglaise "pestis" (fléau) qui signifie animal ou plantes nuisibles à la culture, et le suffixe "cide" qui a pour origine le verbe latin « caedere » qui signifie « tuer » (Baldi et *al.*, 2019). Et peut se définir dans la réglementation algérienne à travers **l'article 2 de la loi algérienne du journal officiel N° 87_17 du 01 Août 1987** relative à la protection phytosanitaire comme : « substance ou mélange de substances destiné à repousser, détruire ou combattre les organismes nuisibles, en vue de la protection végétale. Le terme comprend les agents biologiques les régulateurs de croissance, les défoliants, les agents de dessiccation, les agents d'éclaircissage ainsi que les substances appliquées sur les cultures avant ou après la récolte, pour protéger les produits contre la détérioration durant la l'entreposage et le transport ».

Dans la littérature scientifique, le terme pesticide couvre un concept plus large (INSERM 2013), qui inclut également les molécules utilisées en dehors du contexte agricole (par exemple les pesticides à usage domestique, les produits de conservation du bois ou les médicaments antiparasitaires à usage humain). En pratique, selon les contextes, plusieurs termes sont utilisés pour qualifier les molécules actives utilisées en agriculture (insecticides, herbicides, fongicides, etc.) pour lutter contre des organismes vivants (animaux, végétaux, champignons, etc.) Considérés comme nuisibles pour d'autres organismes vivants. (Baldi et *al.*, 2013)

I.1.2. Classification

Les pesticides disponibles aujourd'hui sur le marché sont caractérisés par une telle variété de structure chimique, de groupes fonctionnels et d'activités que leur classification est complexe. De manière générale les pesticides sont classés en fonction de leur cible, mais aussi en fonction de la nature chimique de la principale substance active qui les composent (He et *al.*, 2013).

I.1.2.1. Classification des pesticides selon leurs caractéristiques chimiques

Les pesticides regroupent plus de 1000 substances appartenant à plus de 150 familles chimiques différentes, regroupe l'ensemble de molécules dérivées d'un groupe d'atomes constituant une structure de base (Clive et Tomlin ,2006), les principaux groupes chimiques sont :

A. Les pesticides organiques

Ils sont les plus nombreux. Ils présentent un squelette carboné et appartient à diverses familles chimiques selon les atomes constituant la structure de base de la molécule et les fonctions chimiques associées (Calvet et al., 2005), la plupart des produits organiques synthétisés sont dérivés chimiquement des produits pétroliers (Boland et al., 2004). Parmi ces multiples familles on cite : Les organophosphorés ; les organochlorés ; les carbamates ; les pythroïdes ; les triazines ; les urées substituées.

B. Les pesticides inorganiques

Boland et al. (2004) ont mis en évidence que les pesticides inorganiques sont des éléments chimiques qui ne se dégradent pas. Leur utilisation entraîne souvent un grave effet toxicologique sur l'environnement par accumulation dans le sol tels que, l'arséniate de plomb, le mélange de cuivre et de chaux, le tétraborate de sodium, le chlorate et les composés de mercure.

C. Les bio_ pesticides

Ce sont des substances dérivées de plantes ou d'animaux. Ils peuvent également être constitués d'organismes et contenir des moisissures (*Gliocladium. Catenulatum*), des bactéries (*Bacillus thuringiensis var. tenebrionis*), des virus (la mosaïque de pépino) et des nématodes (*Steinernema fetiae*), des composés chimiques dérivés de plantes (Ortie *Urtica dioica* L.) ainsi que des phéromones d'insectes (phéromone de pyrale) (Boland et al., 2004).

I.1.2.2. Classification des pesticides selon la nature de la cible et le mode d'action

Plusieurs catégories de pesticides selon les organismes vivants visés ont été définies, dont les principales sont consignés dans le tableau I.

Tableau 1 : classification des pesticides selon la cible (INSERM, 2013).

Pesticides	Utilisation	Exemple
Insecticides	contre les insectes	Dichlorodiphényltrichloroéthane deltaméthrine
Fongicides	contre les champignons	Moncozébe, hexaconazol, chlorothalonil
Herbicides	Qui détruisent les plantes adventices des cultures de façon générale, toute végétation jugée indésirable	2-4D, glyphosate
Acaricides	Qui détruisent les acariens	Abamectine,
Nématocides	contre les nématodes phytoparasites	Bromomethane, chloropicrine
Molluscicides	Ou hélicides qui détruisent les gastéropodes	Methiocarbe, mercaptodiméthur
Rodenticides	Qui tuent les rongeurs comme les rats	Warfarine, phosphure de zinc
Avicides	Destinés à éliminer les oiseaux	Strychnine

a. Insecticides

Ce sont des substances actives ayant la propriété de tuer les insectes, leurs larves et/ou leurs œufs (Batch, 2011). Les insecticides appartiennent à quatre grandes familles chimiques : les organochlorés, les organophosphorés, les carbamates et les pyréthrinoides de synthèse (Batch, 2011)

b. Fongicides

Les fongicides destinés à éliminer les moisissures et parasites (champignons...) Susceptible de provoquer des dégâts sur les plantes cultivées et les récoltes. Les pertes potentielles provoquées par les maladies fongiques sont estimées entre 10 à 30 % (Batch, 2011). Le fongicide le plus ancien et le plus courant est le soufre et ses dérivés ainsi que le cuivre, le triazole et le benzène (Harir, 2007).

c. Herbicides

Ils sont destinés à lutter contre certains végétaux (les mauvaises herbes ou plantes adventices), qui entrent en concurrence avec les plantes à favoriser et à protéger en ralentissant leur croissance. L'herbicide le plus connu est le glyphosate (Roundup) qui inhibe la synthèse des acides aminés dans les plantes jugées « indésirables » pour les cultures (**Harir, 2007**).

d. Acaricides

Les acaricides sont toxiques pour les acariens hématophages (araignées rouges) . On distingue en outre : Les nematicides (toxique pour les vers du groupe nématodes), les rodenticides (contre les rongeurs) ; les molluscicides (contre les mollusques : limaces et escargots) et les corvifuges (contre les corbeaux et les oiseaux ravageurs de cultures).

*Les pesticides peuvent être également groupés en fonction de la façon dont ils agissent sur les organismes nuisibles cibles mais aussi selon leur danger (tableau II).

Tableau II : classification des pesticides selon leurs mode d'action (Sacorro, 2015)

Herbicides		insecticides	Fongicides
De contact	Agit sur les parties de la plante avec lesquelles ils entre en contact	Agit lorsque l’insecte entre en contact avec le produit	
Systemique	Absorbé par la plante, se déplace à l’intérieur de celle-ci		
Sélectif	Ne contrôle que certaine plantes traités		
Non-sélectif	Contrôle tous les plantes traitées		
Résiduaire	Se dégrade lentement et contrôle les plantes sur une longue période		
Non-résiduaire	Est rapidement inactif après son application et ne contrôle que sur une courte période		
Préventif			Protège la plante en empêchant la maladie de se développer
Curatif			Réprime une maladie qui est déjà développée
Inhalation		Agit lorsque l’insecte respire le produit	
Ingestion		Agit lorsque l’insecte se nourrit du produit	

Tableau III : classification des pesticides selon leurs danger (Gastinel et Kerlorchg, 2010)

<p>Niveau de danger pour les caractéristiques physiques</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Explosibles ▪ Aerosols inflammables ▪ Gaz comburants, sous pression et inflammables ▪ Liquides inflammables, camburants et liquides phyrophoriques ▪ Substances et mélanges auto réactifs ▪ Matières solides pyrophorique, inflammables et comburants ▪ Substances et mélanges auto-échauffants ▪ Substances et mélanges qui, au contact de l’eau, dégagent des gaz inflammables ▪ Peroxydes organiques ▪ substances ou mélanges corrosifs pour les métaux
<p>Niveau de danger pour la santé</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Corrosion cutanée/irritation cutanée ▪ Lésions oculaires graves/irritation oculaire ▪ Sensibilisation respiratoire ou cutanée ▪ Mutagénicité sur les cellules germinales ▪ Cancérogénicité ▪ Toxicité pour la reproduction ▪ Toxicité spécifique pour certains organes ciblesexposition unique et répétée ▪ Danger par aspiration
<p>Niveau de danger pour l’environnement</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dangers pour le milieu aquatique ▪ Dangereux pour la couche d’ozone ▪ Danger pour le sol et l’air

I.1.3. Composition des pesticides

Les pesticides sont composés de plusieurs substances :

Une (ou plusieurs) matière active : c'est la matière active qui donne au pesticide un effet toxique. Les propriétés d'un pesticide découlent pour l'essentiel de sa matière active.

Un diluant c'est le solvant incorporé à une préparation et destiné à abaisser la concentration en matière active. Ce sont le plus souvent des huiles végétales.

Le surfactant qui est l'agent actif de surface appelé humecteur, épandeur et collant. Il réduit la tension de la surface, augmente l'émulsion, la diffusion et les propriétés humectantes des formulations liquides pour permettre aux pesticides de coller aux parasites ou s'étendre de manière plus uniforme sur les feuilles et les surfaces de la plante.

L'adjuvant (ou synergiste) qui est un produit chimique ajouté à un pesticide pour en accroître l'efficacité. Il n'est actif qu'en présence de matière active des pesticides (**Boland et al., 2004**)

I.1.4. Toxicité des pesticides

Les pesticides sont des composés dont la toxicité est généralement exprimée en dose létale 50 (DL50), qui représente le poids de substances nécessaire pour tuer 50% des animaux en expérience ; elle est exprimée en mg ou g de produit par kg d'animal. A cette notion de DL50 qui représente la toxicité aiguë (immédiate) vient s'ajouter la notion de toxicité chronique (**Batch et al., 2011**).

I.1.4.1. Toxicité aiguë

Elle se manifeste généralement immédiatement ou peu de temps après une exposition ponctuelle ou de courte durée (quelques minutes ou heures ou jours). La sévérité de l'intoxication aiguë varie en fonction de la dose absorbée et de la toxicité intrinsèque du pesticide (**Samuel et Saint-Laurent, 2001**). Les signes ou les symptômes d'une intoxication aiguë aux pesticides peuvent souvent être attribués à d'autres causes car ils ne sont pas spécifiques. Des symptômes qui apparaissent parfois bénins sont souvent des signes précurseurs d'une intoxication grave (Samuel et Saint-Laurent, 2001). Parmi les signes les plus souvent rapportés lors de l'intoxication aiguë, on note les céphalées ; nausées ; étourdissements, vomissements, fatigue, perte d'appétit et une irritation cutanée ou oculaire.

Lors d'une intoxication aiguë modérée à sévère suite à une exposition à des pesticides inhibiteurs de cholinestérase (insecticides organophosphorés et carbamates), les signes peuvent être plus importants, à savoir : crampes abdominales, diarrhée ; nervosité ; transpiration excessive ; difficulté d'attention ; troubles de vision ; difficultés respiratoires ; convulsions ; coma.

I.1.4.2. Toxicité chronique

Elle survient normalement suite à l'absorption répétée pendant plusieurs jours, voire plusieurs mois ou même plusieurs années, de faibles doses de pesticide qui peuvent s'accumuler dans l'organisme. Elle peut être aussi le résultat d'intoxications aiguës répétées (**Samuel et Saint-Laurent, 2001**). Les substances toxiques intégrées ne sont pas éliminées mais elles sont accumulées dans l'organisme jusqu'à une dose à partir laquelle des troubles vont apparaître (**El bakouri, 2006**). Ces derniers sont souvent difficiles à reconnaître et le délai avant l'apparition de la maladie peut être très long. Les principaux Signes et symptômes possible d'une intoxication chronique sont : la fatigue ; maux de tête fréquents, manque d'appétit et une perte de poids.

Des pathologies comme : le cancer, les maladies neurologiques, les troubles de reproduction, les mal formations, les perturbations du système endocrinien et troubles du système immunitaire peuvent apparaître (**Samuel et Saint -Laurent, 2001**)

I.1.5. Impact des pesticides sur la santé

Malgré que l'utilisation des pesticides a de nombreux avantages dans les domaines agricole, sanitaire et industriel, toutefois, elles présentent des effets néfastes sur l'environnement ainsi que sur des espèces non ciblées y compris l'homme (**Savary, 2014**)

Bien que les impacts sur la santé varient en fonction du type de pesticide, plusieurs études épidémiologiques sont réalisées sur les animaux : il existe un lien entre les pesticides et la présence de certaines pathologies. L'institut national de la recherche médicale de France (**INSERM**) a été mandaté pour effectuer un bilan de la littérature scientifique des 30 dernières années afin de déterminer les risques sanitaires de l'exposition professionnel aux pesticides. Les résultats du bilan établissent un lien avec les plusieurs pathologies notamment : Cancer de la prostate ; cancer du testicule ; tumeurs cérébrales ; lymphome non hodgkinien ; maladie de parkinson.

De plus, le bilan fait également état des risques d'exposition en période prénatale. En milieu professionnel. On dénote une augmentation significative des fausses couches, des malformations congénitales, du risque de leucémie et de développement de tumeurs cérébrales. En ce qui concerne l'exposition résiduelle, il y aurait un plus haut risque de malformations congénitales du fœtus, une diminution de poids à la naissance, des atteintes neurodéveloppementales et une augmentation du risque de leucémie. D'autres études démontrent également un lien potentiel avec la maladie d'Alzheimer et de trouble du spectre de l'autisme. **(Thundiyil et al., 2008).**

Selon **Savary (2014)**, les liens entre l'apparition des pathologies et l'exposition aux pesticides sont difficiles à déterminer car il s'agit la plupart du temps d'une relation multifactorielle ; de plus, lorsqu'un lien est établi, l'imputabilité à un ou plusieurs pesticides reste très difficile à préciser

I.2. Généralités sur l'abamectine

I.2.1. Structure et classification

L'abamectine, un bioinsecticide organique de la famille des avermectines à base de lactone macrocyclique, pourrait représenter une solution pour lutter contre les mouches des fruits *Anastrepha*. L'abamectine est le nom commun de l'ivermectine B1, un acaricide et insecticide naturel, dérivé du micro-organisme du sol, *streptomvces avermitilis*, et dont l'activité pesticide est liée à l'interaction avec le transmetteur nerveux, l'acide gamma aminobutyrique **(Diaz-Fleischer, 2016).**

L'abamectine est chimiquement proche de l'ivermectine (liaison simple entre les carbones 22 et 23 au lieu de la liaison double pour l'abamectine). Elle est utilisée pour le traitement des arbres fruitiers, des légumes et des cultures. **(Pulce et al.,2012)** puisqu'elle présente une forte activité nématocide, insecticide et acaricide. Les avermectines sont utilisés en médecine vétérinaire pour lutter contre les nématodes digestifs et respiratoires, ainsi contre certains arthropodes chez les bovins et les carnivores domestiques. **(Khaldoun-oularbi et al., 2015)**

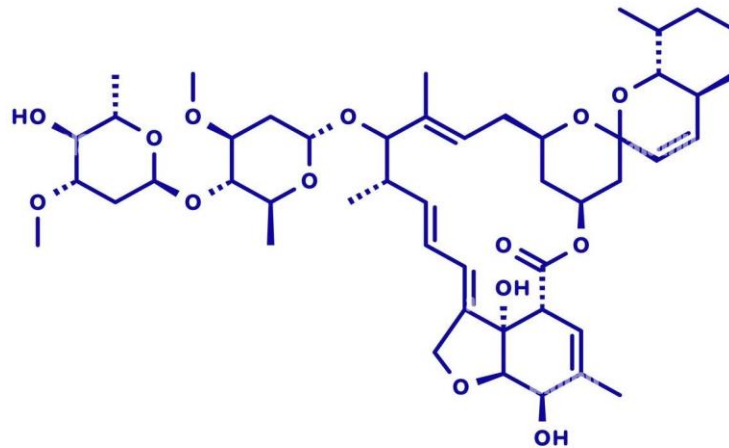


Figure 1 : structure chimique de l'abamectine (INRS, 2016)

I.2.2. Mode d'action d'abamectine

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 3 à 4 jours. Elle a un double mécanisme d'action. L'ivermectine, agit en stimulant la production d'acide aminobutyrique, neurotransmetteur inhibiteur GABAergique responsable de l'arrêt de la transmission nerveuse (Pulce et al., 2012) les avermectines sont des agonistes GABA énergiques : leur interaction avec les canaux chlore-dépendants du récepteur provoque un flux massif d'ions chlore dans la cellule, entraînant une hyperpolarisation des neurones bloquant la transmission post-synaptique, à l'origine de paralysies. Les troubles hémodynamiques seraient en relation avec une libération d'oxyde nitrique (NO). L'abamectine n'est pas génotoxique et les études de cancérogenèse animale sont négatives. Cependant à haute doses, elle serait tératogène et pourrait avoir des effets sur la reproduction. (De, 2012) (Figure 2)

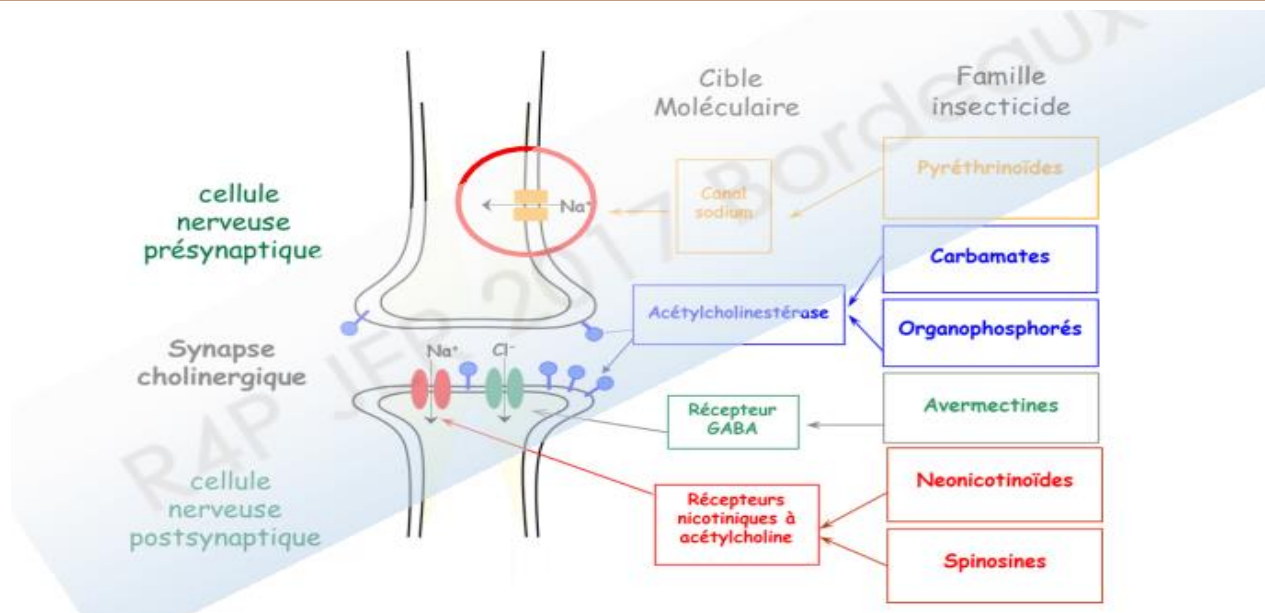


Figure 2 : Cibles des insecticides neurotoxiques (Siegwart, 2017)

I.2.3. Absorption

La notion d'absorption de l'abamectine est résumée dans le tableau IV.

Tableau IV : Absorption de l'abamectine (Pulce et Lyon, 2012)

	Abamectine (Pulce et Lyon.,2012)
Absorption Digestive	L'absorption digestive est probablement très faible car l'abamectine serait dégradée en milieu acide. Les paramètres seraient en fait proches de ceux de l'ivermectine : absorption orale 20 à 30 % de la dose intégrée, fixation aux protéines plasmatiques d'environ 10%, large volume de distribution (5L/kg) ; faible passage de la barrière hémato-méningée, métabolisme hépatique avec excrétion fécale des métabolites, demi-vie d'élimination de 41 heures
Absorption respiratoire	L'absorption par inhalation est négligeable compte tenu de la très faible tension de vapeur de la molécule et de la taille des particules dans l'aérosol lors de la pulvérisation (>15 µm).
Absorption cutanée	L'absorption cutanée est probablement faible

I.2.4. Toxicité de l'abamectine

Tableau V : Représente un récapitulatif de la toxicité de l'abamectine.

La toxicité	L'abamectine
Intoxication aigue	<p>Très toxique par ingestion et inhalation chez le rat, en revanche peu toxique par voie cutanée. Chez le chien la cible de l'abamectine est le SNC (ataxie, tremblement myrdiase, hypersialorrhée) ainsi le foie par des modifications histologiques (Pulce et al., 2012).</p> <p>Une exposition subaiguë a l'abamectine perturbe quelques marqueurs biochimiques de la fonction rénale et altère l'histologie du rein chez le rat Wistar (Khaldoun oularbi, 2015)</p>
Intoxication chronique	<p>Induit des effets toxiques cardiotoxiques et testiculaires en plus des perturbations des hormones sexuelles et chez le rat (Ahmed et al., 2016)</p> <p>Selon Pulce et al 2012, l'abamectine induit des fentes palatines, des omphalocèles ainsi que des retards d'ossification pendant la grossesse et des effets néfastes pour l'enfants.</p>

II.A. Généralité sur l'anatomie et la physiologie des grandes fonctions chez le lapin

II.A.1. Système cardiovasculaire

1.1. Emplacement du cœur chez le lapin

L'appareil circulatoire des lapins est organisé comme celui de tous les mammifères, mais certains détails méritent d'être soulignés. Par exemple le poids du cœur représente 2,7 à 2,8 g/Kg de poids vif chez l'adulte. En comparaison avec d'autres animaux, la taille du cœur du lapin est relativement petite par rapport à la taille de son corps (**figure 7**). Il est placé dans le thorax entre les poumons et près du sternum, protégé par le péricarde. (**Lebbas, 2021**).

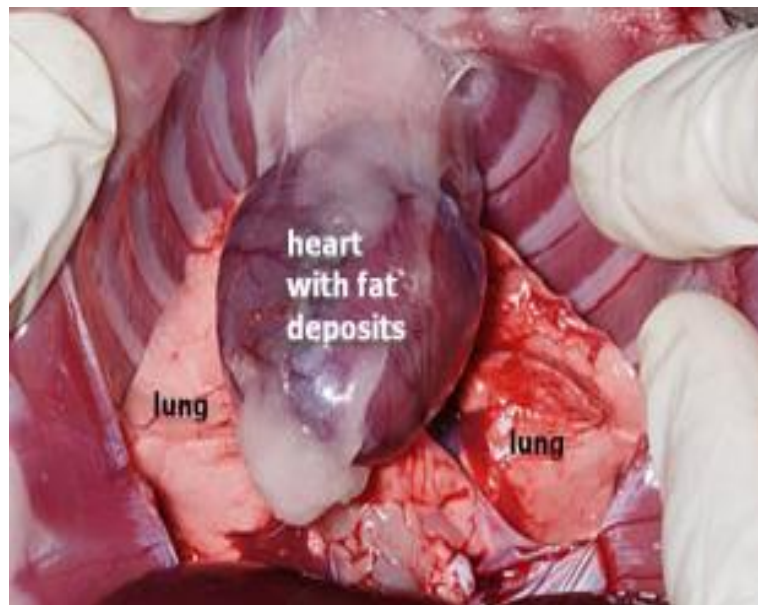


Figure 3 : Emplacement du cœur haut dans la cage thoracique, entre les poumons (**Vanpraag, 2015**)

1.2. Structure interne du cœur

-Le cœur est composé de 4 chambres :

- ❖ Deux oreillettes, petites chambres à paroi fine qui se trouvent dans la partie crânienne du cœur. Ces chambres reçoivent le sang veineux de :
 - La veine cave crânienne et caudale (une des grandes veines retournant le sang des parties éloignées du corps vers la partie droite du cœur) et les sinus coronaires (qui reçoivent le sang du cœur lui-même) apportent le sang dans l'oreillette droite.
 - Les veines pulmonaires droite et gauche, qui apportent le sang oxygène des poumons, s'ouvrent ensemble sur le côté dorsal sur le côté dorsal de l'oreillette gauche.

- ❖ Deux ventricules à paroi épaisse et musculaire, qui forment la partie caudale musclée du cœur. Le ventricule gauche est volumineux que le droit et ils sont séparés par la cloison interventriculaire, leurs paroi (endocarde) possèdent des saillies musculaires.
 - Les ventricules pompent le sang hors des oreillettes dans le système sanguin via les deux arcs aortiques, celui du tronc brachiocéphalique (ventricule gauche) et celui du tronc pulmonaire (ventricule droit).
 - Les oreillettes et les ventricules sont séparés par des cloisons intra-auriculaires et interventriculaires et par des valves maintenues en place par des tendons : deux valves bicuspidés gauches et droites. (Van-praag, 2015)

1.3. Fonctionnement du cœur

Le rythme cardiaque du lapin comprend deux étapes majeures dont les phases de contraction (systole) et de relaxation (diastole). Le rythme est initié dans un ensemble de cellules musculaires hautement spécialisé situées dans la paroi interne de l'oreillette droite : le nœud sinoauriculaire. L'impulsion électrique générée est transmise aux oreillettes et transmise aux ventricules via le faisceau atrioventriculaire et les fibres de Purkinje. Lorsque les oreillettes sont remplies de sang (désoxygéné pour l'oreillette droite, et oxygène pour l'oreillette gauche), elles se contractent pour pousser le sang dans les ventricules. Lorsque celle-ci sont remplies, elles se contractent également pour envoyer le sang dans le corps de l'animal. Le rythme cardiaque varie en fonction de la taille du lapin ; il est plus rapide chez les petites races (180 à 250 battements/minute) (Makhlouf et al., 2021).

1.4. Volumes et débits sanguins

Chez le lapin, le volume sanguin total est relativement stable et représente 55 à 57 ml par Kg du poids vif ; Toutefois cette proportion est indépendante de l'âge de l'animal. Chez la lapine reproductrice, la masse sanguine s'accroît au cours de la gestation et de la lactation, mais la proportion par rapport au poids vif reste stable.

Chez un lapin adulte de 3,5 à 4 Kg le débit cardiaque est de 500 à 600 ml /min. Le sang est pulsé à raison de 220 à 240 battements par minute. Chez la lapine gestante, le débit cardiaque augmente de 20 à 40% en fonction de stade de gestation (Van-praag, 2015).

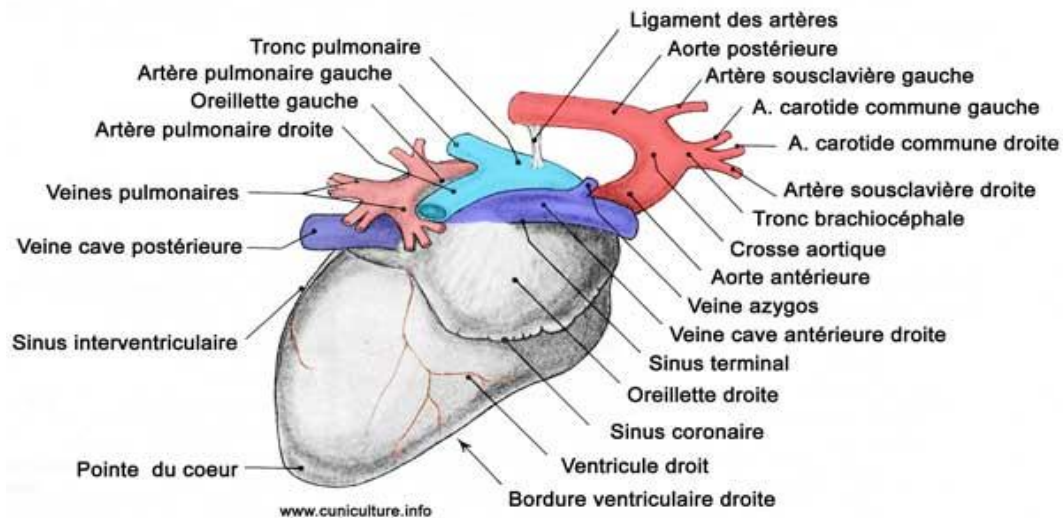


Figure 4 : Vue externe de la face droite du cœur du lapin d'après Barone et al., 1973.

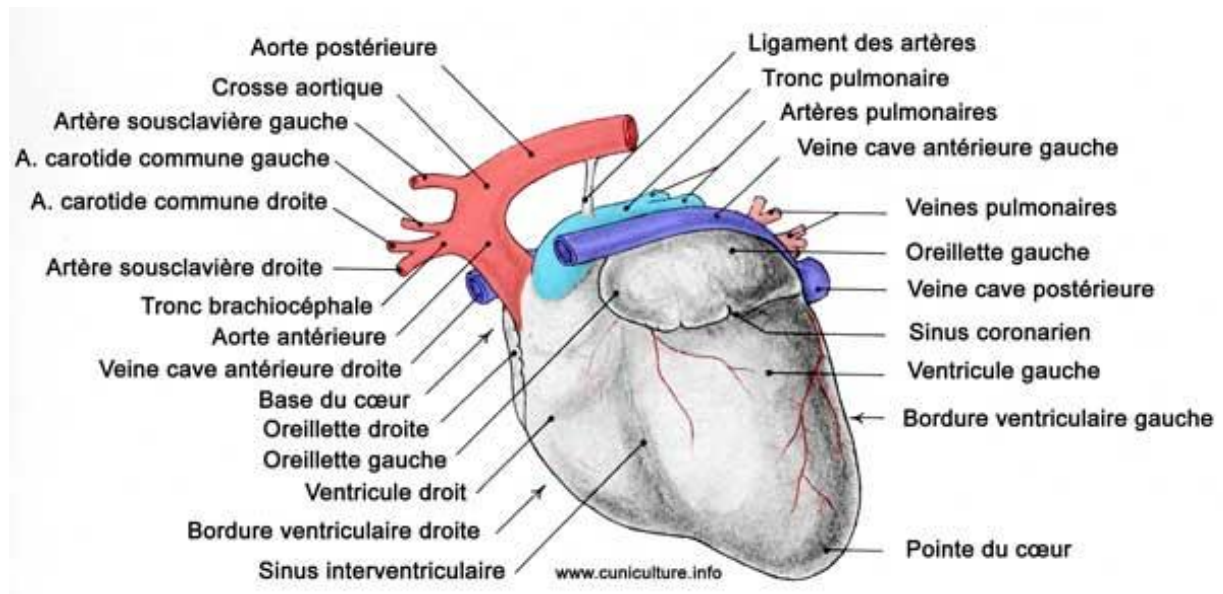


Figure 5 : Vue externe de la face gauche du cœur chez le lapin d'après Barone et al., 1973.

II.A.2. Fonction de respiration

L'appareil respiratoire du lapin comporte le nez et les fosses nasales qui forment la partie supérieure. Via le pharynx, le larynx et la trachée, l'air est ensuite conduit dans le poumon où il est réparti par les branches et les bronchioles vers les nombreuses alvéoles pulmonaires où se font les échanges gazeux. Le lapin ne respire que par le nez, le maintien de l'intégrité des cornets nasaux est donc particulièrement important. En effet si les narines sont congestionnées, l'animal peut même décéder par insuffisance respiratoire. L'épithélium cilié sécrète du mucus. Ce dernier a pour fonction, sur le plan respiratoire, l'arrêt des poussières

présentes dans l'air destiné aux poumons. Compte tenu de sa grande surface, l'épithélium joue aussi un rôle dans les échanges thermiques, en particulier par vaporisation de l'eau. Cette espèce est dépourvue de glande sudoripare, lorsque la température ambiante s'élève, le rythme respiratoire se multiplie en deux ce qui participe largement à la thermorégulation du lapin (Lamothe et al., 2015). Les muscles inspiratoires assurent le mouvement d'air. Ils augment le volume de la cavité thoracique et permettent un appel d'air. Il est possible d'avoir une infection au niveau des différents organes à partir du germe contenue dans l'air, notamment lorsque les sinus, abimés (ammoniac, Bordetelle...), ne font plus office de filtre (Boucher et Nouall, 1999).

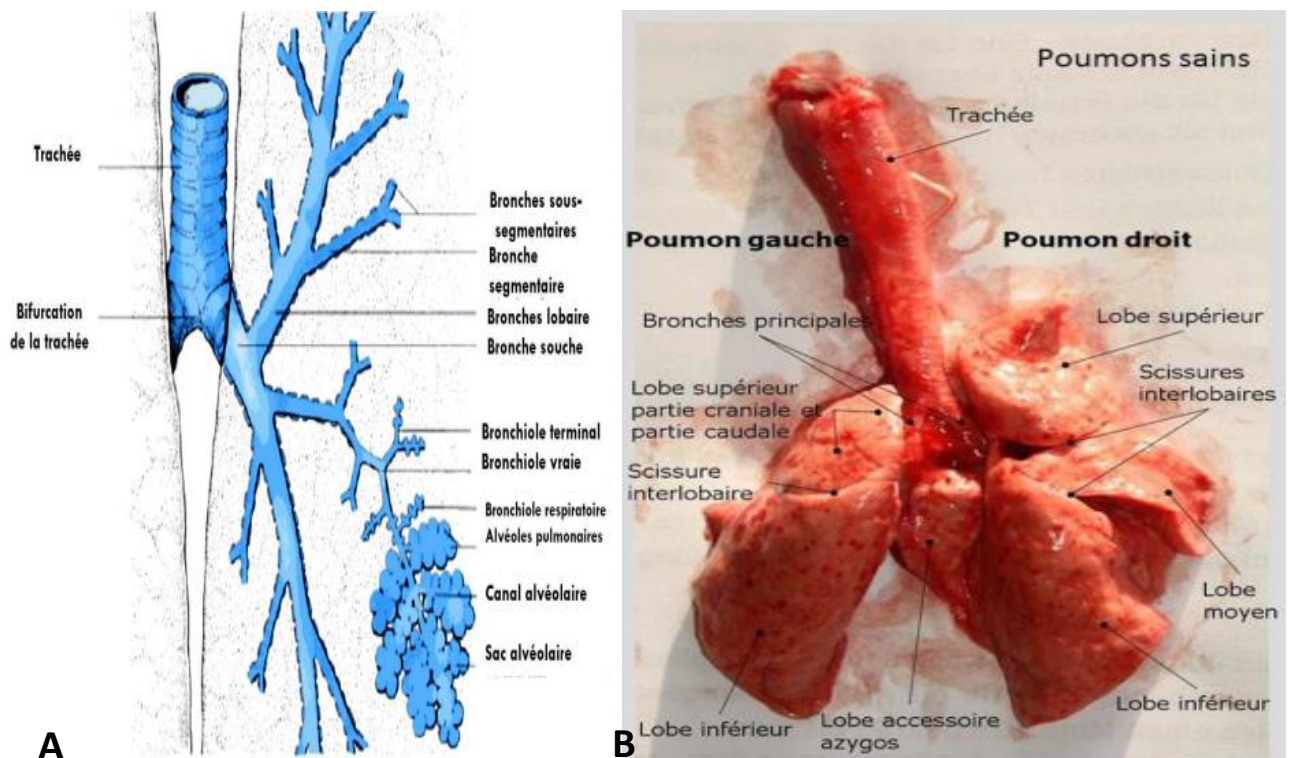


Figure 6 : (A) Schéma représentant les voies aériennes inférieures du système respiratoire (Makhlouf, 2021)

(B) Anatomie des poumons d'un lapin sain (Van prag, 2014)

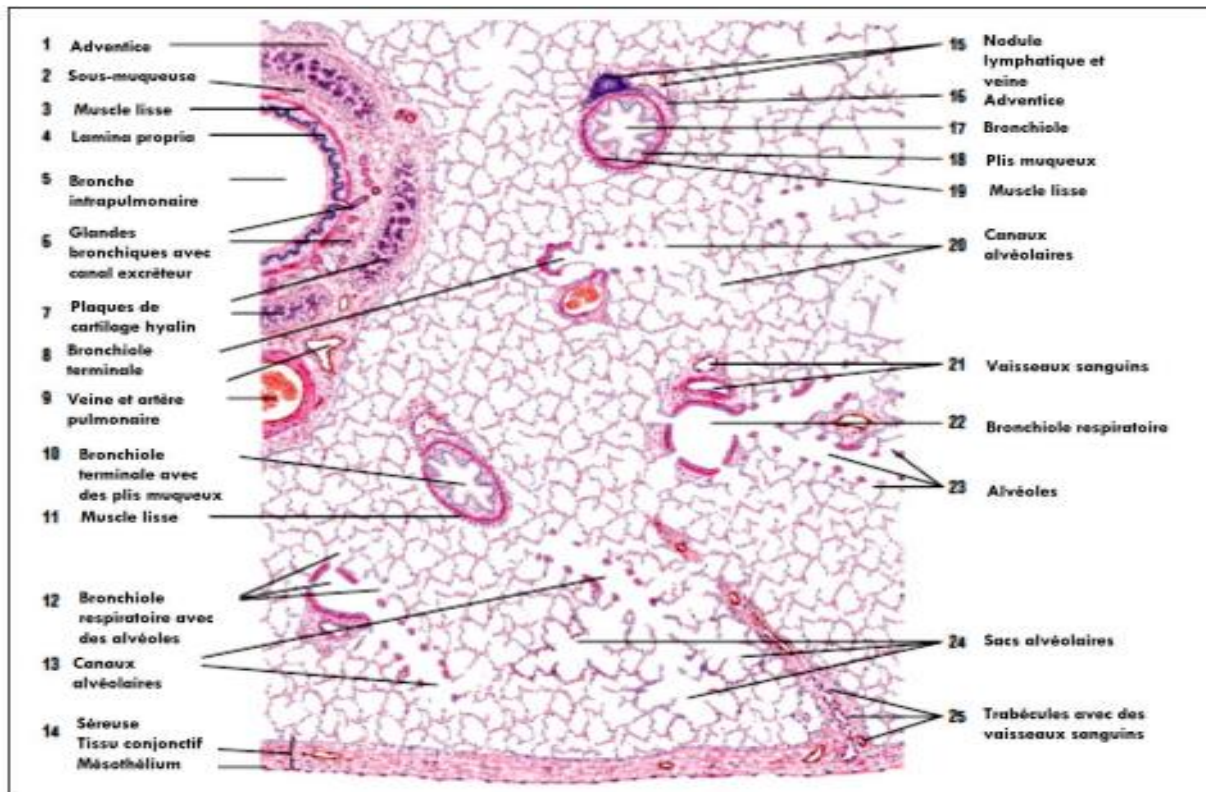


Figure 7 : Schéma d'une coupe histologique du poumon colorée avec l'hématoxyline éosine à faible grossissement.

II.A.3. Fonction hépatique

Le foie est l'organe le plus volumineux dans l'organisme après la peau. Chez le lapin, le foie est situé dans la région épigastrique, entre les deux arcades costales, atteignant le niveau de la 7^{ème} cote droite et de la 9^{ème} cote gauche. Le foie est entouré d'une capsule de tissu conjonctif formé de collagène dense et irrégulier (La capsule de Glisson), les éléments de ce tissu pénètrent dans le parenchyme hépatique et subdivise ce dernier en lobe et lobules à savoir : le lobe hépatique droit, le lobe caudé, le lobe quadrant et le lobe hépatique gauche qui est séparé en deux parties latérale et médiale.

Le foie est un organe à deux fonctions. Exocrine puisqu'il produit la bile qui est stockée et concentrée dans la vésicule biliaire avant d'être excrète dans le duodénum ; et une fonction endocrine par le métabolisme des lipides, des glucides, et des protéines. (Makhlouf, 2021)

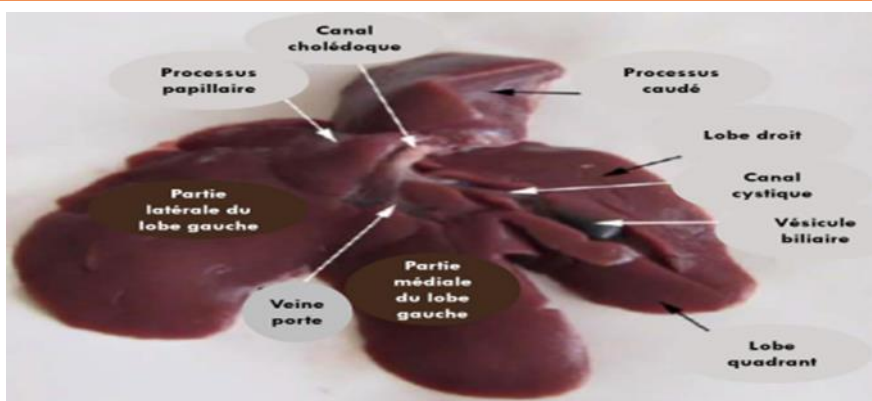


Figure 8 : Foie polylobé chez le lapin (*Oryctolagus cuniculus*) (Yovcheva *et al.*, 2012)

Tableau VI : Les fonctions du foie (Gartner, 2018 ; Yovcheva, 2012)

Fonction exocrine	Fonction endocrine
<ul style="list-style-type: none"> Le foie forme environ 1,2 L de bile par jour qui est délivrée dans un système de conduit comme suit : Canalicules biliaires ; changioles ; passage de Hering ; canaux biliaires interlobulaires ; canaux hépatiques droit et gauche, qui dirigent ensuite la bile dans le canal hépatique commun ; et de là, via le canal cystique dans la vésicule biliaire, La bile est un liquide vert un peu visqueux composé d'eau, d'ions, de cholestérol, de phospholipides, de glucoronide, de bilirubine, d'IgA sécrétoire et d'acides biliaires. (Gartner, 2018 ; Yovcheva, 2012) 	<p>Le foie est l'organe principal de synthèse, de stockage et du métabolisme de nombreux produits</p> <ul style="list-style-type: none"> Le foie synthétise et libère de nombreux protéines plasmatiques, tels que le fibrinogène, l'urée, l'albumine, la prothrombine, l'angiotensine et les lipoprotéines. Il fabrique également des protéines qui régulent le transfert et le métabolisme du fer. Il stocke également les lipides et le glucose et si nécessaire, synthèse le glucose à partir de sources non glucidiques, c'est le processus de néoglucogenèse. Responsable de la désintoxication de divers médicaments, toxines, sous-produits métaboliques et produits chimiques. (Gartner, 2018)

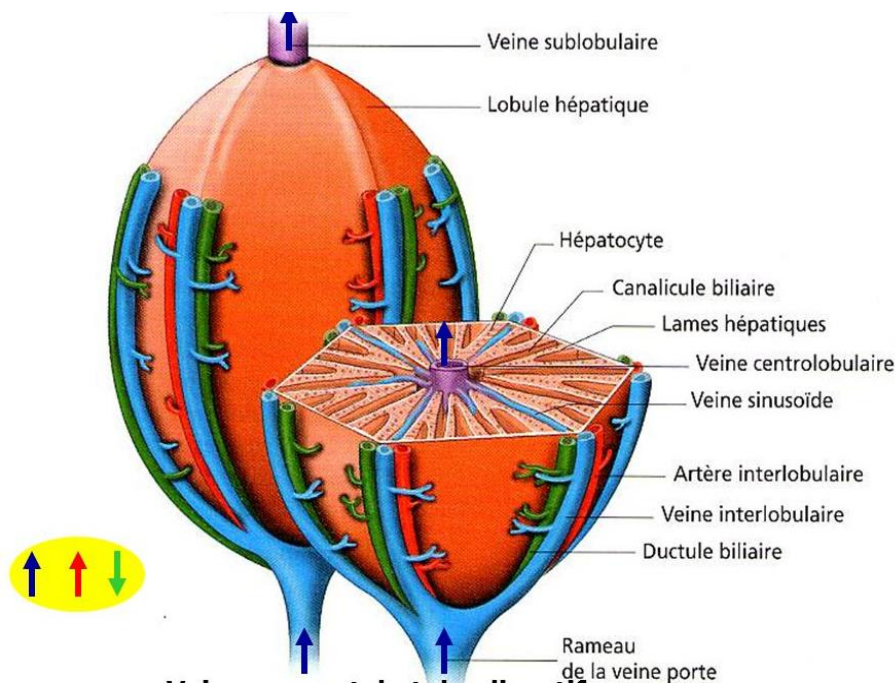


Figure 9 : Le lobe hépatique (Gilbert.,2003)

II.A.4. Fonction rénale

Chez un lapin adulte de 4 kg, la production urinaire est de 160 à 170 millilitres par jour. Cette quantité est très fortement corrélée à la consommation d'eau, elle-même fortement influencée par la température ambiante.

L'excrétion urinaire permet l'élimination des déchets solubles de l'organisme (urée, acide urique, créatinine, glucose) et celle des matières minérales pour maintenir l'équilibre ionique, acido-basique et hydrique des cellules. L'urine est formée dans les reins. Les néphrons filtrent le sang dans les glomérules de Malpighi pour former l'urine primitive. Il y'a ensuite réabsorption d'une partie des éléments filtrés dans les tubules pour former l'urine primitive. L'élément principal excrété dans l'urine est l'urée, élément ultime du catabolisme azoté. Un peu moins de 50% de l'urée synthétisée dans l'organisme se retrouve dans l'urine. Il existe un catabolisme endogène de l'urée par le microbiote caecal. L'excrétion d'azote urinaire dépend des apports azotés d'origine alimentaire et du stade physiologique de l'animal.

Le lapin possède un système original : d'une part, l'absorption du calcium alimentaire se fait par diffusion passive et n'est pas régulé par la vitamine D. D'autre part, le lapin excrète par voie urinaire la majeure partie du calcium alimentaire (50% à 75% selon la composition de

l'aliment) alors que pour les autres espèces, le rejet urinaire de calcium ne dépasse généralement pas 5% (**Martrenchard, 2021**).

Chez les mammifères, le bord médial concave du rein est le hile, qui contient 3 grandes structures, l'artère rénale, la veine rénale et le bassinet en forme d'entonnoir ; autour de ses structures se trouve le sinus rénal.

Chaque rein est recouvert d'une capsule rénale, une coupe longitudinale du rein (**figure 14**) montre un cortex externe plus sombre et une médulla interne plus claire, qui se compose de nombreuses pyramides rénales (pyramides de Malpighi) en forme de cône (**Morya, 2018**).

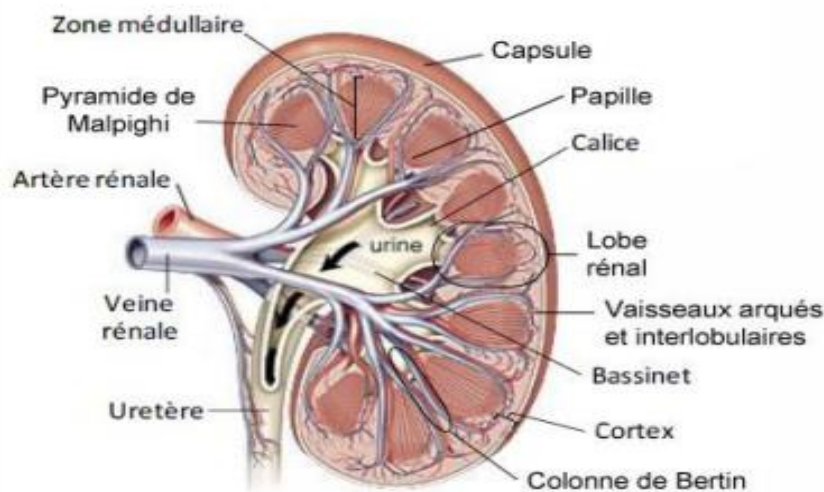


Figure 10 : Schéma d'une coupe longitudinale de rein (**Modifié depuis M. Ketch, 2012**)

La base de chaque pyramide fait face au cortex et forme la limite cortico-médullaire. Le sommet rond de chaque pyramide s'étend vers le bas jusqu'au bassinet rénal pour former la papille rénale. Chaque papille rénale est entourée d'un calice mineur en forme d'entonnoir, qui recueille l'urine de la papille. Les calices mineurs se rejoignent pour former un calice majeur, à leur tour se rejoignent pour former le bassinet rénal. Le bassinet rénal quitte chaque rein à travers le hile, il se rétrécit pour devenir un uretère musculaire et descend vers la vessie de chaque côté de la paroi postérieure de l'abdomen. (**Bignon, 2017**)

Le rein des lapins est assez primitif par rapport à celui d'autres mammifères. Cependant il fait l'objet de recherches approfondies car ses tubules rénaux peuvent être facilement retirés avec leurs membranes basales intactes, ce qui facilite l'étude rénale (**Dimitrov et al., 2012**).

L'unité fonctionnelle du rein est le néphron constitué d'un corpuscule rénal et d'un long tubule rénal caudé (**Figure 11**). Le corpuscule rénal est composé d'un glomérule rénal

entouré d'une capsule de Bowman. Le tubule est divisé par un étranglement ou anse de Henlé en deux parties, le tube contourné proximal faisant suite aux cellules pariétales du glomérule et le tubule contourné distal qui s'abouche dans un canal collecteur. Les canaux collecteurs aboutissent dans le bassinot rénal (Bignon, 2017)

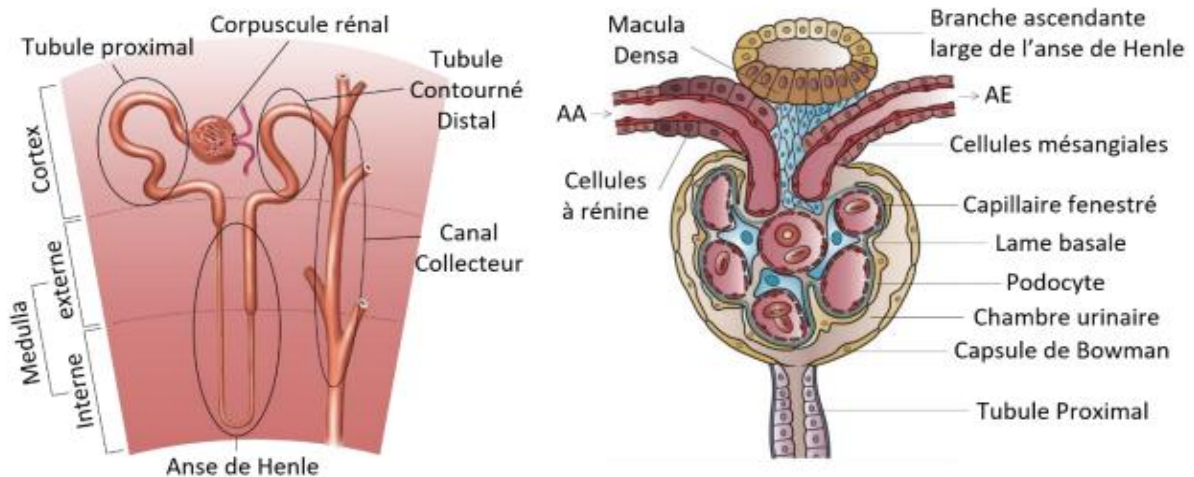


Figure 11 : Schéma d'un néphron dans les zones du parenchyme rénal (à gauche) et schéma d'une coupe de corpuscule rénal (à droite, modifié depuis l'illustration d'Holly Fischer)

II.A.5. Fonction de reproduction

L'organisation générale de l'appareil génitale chez le lapin est voisine de celle des autres mammifères.

5.1. Appareil génital femelle

Les deux ovaires sont oblongs, ils atteignent 1 à 2 cm dans leur plus grande dimension. Siège de l'ovogenèse, les ovaires sont situés dans la cavité abdominale de chaque côté de la région lombaire.

Les oviductes, de 10 à 16 cm de longueur, sont constitués de trois parties :

- Le pavillon qui s'ouvre dans la cavité péritonéale, il recouvre l'ovaire pour recevoir l'ovocyte au moment de l'ovulation ;
- L'ampoule est le lieu de la fécondation, la lumière de ce tube comporte de nombreuses cellules ciliées contribuant à l'acheminement des gamètes ;
- L'isthme débouche dans la corne utérine au niveau de la jonction utéro-tubaire.

L'utérus de la lapine a la particularité d'être composé de deux cornes utérines cylindriques, qui mesurent de 10 à 12cm. Les deux cornes sont réunies en un seul corps. En

effet la lapine présente deux cols utérins distincts (ou cervix) longs d'environ 2 cm. Ils s'ouvrent dans le vagin qui mesure de 4 à 8 cm. Le méat urinaire qui prolonge la vessie s'ouvre dans la partie antérieure au niveau du premier tiers.

Le vestibule vaginal, long de 2 à 3 cm, fait suite au vagin. C'est à ce niveau que se situent les glandes de Bartholin et les glandes préputiales femelles. Il se poursuit par la vulve et les lèvres vulvaires dont l'aspect varie en fonction de l'état physiologique de la lapine. Le clitoris est très développé (2 à 3cm) lorsqu'il sort de la commissure inférieure de la vulve. (Salissard, 2013).

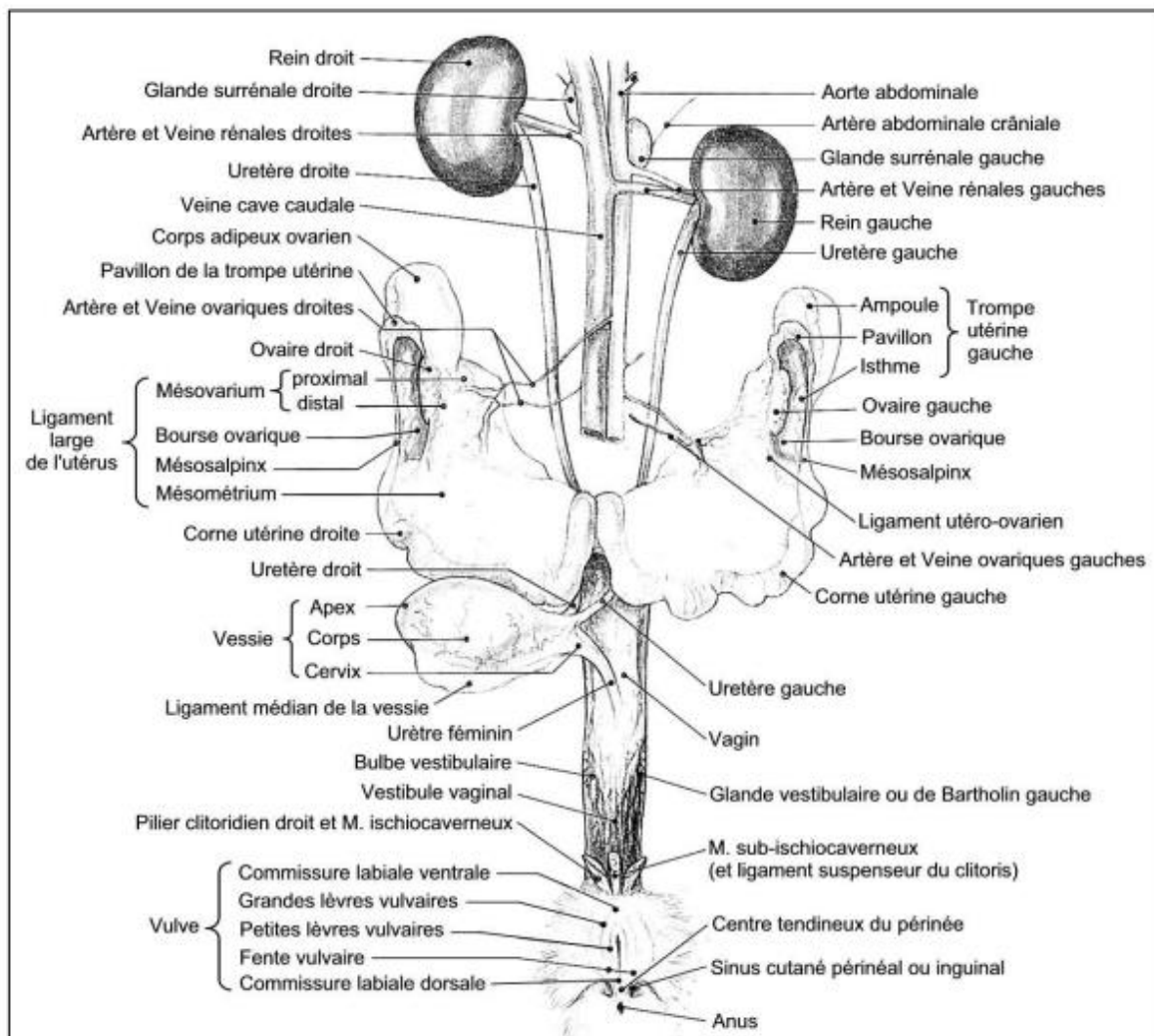


Figure 12 : Organes urinaires et génital de la lapine (vue ventrale) (Salissard., 2013)

5.2. Appareil génital male

Les testicules sont contenus dans le scrotum, paroi externe et duveteuse des bourses. Au nombre de deux, positionnés dans la cavité abdominale ; ils sont le siège de la spermatogenèse. Ils descendent les sacs scrotaux à l'âge de deux mois environ, et peuvent

monter dans la cavité abdominale et descendre dans les bourses grâce à un tissu musculaire : le crémaster.

L'épididyme permet le transport et la maturation des spermatozoïdes et recouvre chaque testicule. Il est constitué de trois parties : la tête, le corps et la queue.

- La tête volumineuse coiffe le pôle antérieur du testicule.
- Le corps est également accolé au testicule jusqu'à la partie postérieure.
- La queue est le lieu de stockage des spermatozoïdes.

L'épididyme se poursuit par le canal déférent qui traverse un renflement fusiforme, l'ampoule différentielle couchée au-dessous de la vessie, contenant les glandes annexes qui secrètent les constituants du plasma séminal au moment de l'éjaculation.

Il s'agit de :

- La vésicule séminale bilobée, placée entre le rectum et la vessie, dont la partie terminale fusionne avec les ampoules différentielles pour former le canal éjaculateur qui s'ouvre dorsalement dans l'urètre.
- La glande vésiculaire s'ouvre dans l'urètre par deux canaux excréteurs. La prostate est située sous cette dernière.
- Les glandes para prostatiques qui recouvrent en partie les ampoules différentielles et parfois, la vésicule séminale.
- Enfin, la glande de Cowper, bilobée, est située postérieurement à la prostate.

Le pénis, dépourvu de glande, est enfermé dans un seul repli tégumentaire, le fourreau. Il mesure de 3 à 5 cm. Deux glandes préputiales, sécrétant une substance très odorante, sont situées en arrière du pénis. Elles jouent un rôle dans le déclenchement de l'ovulation de la femelle (**Gidenne, 2015**).

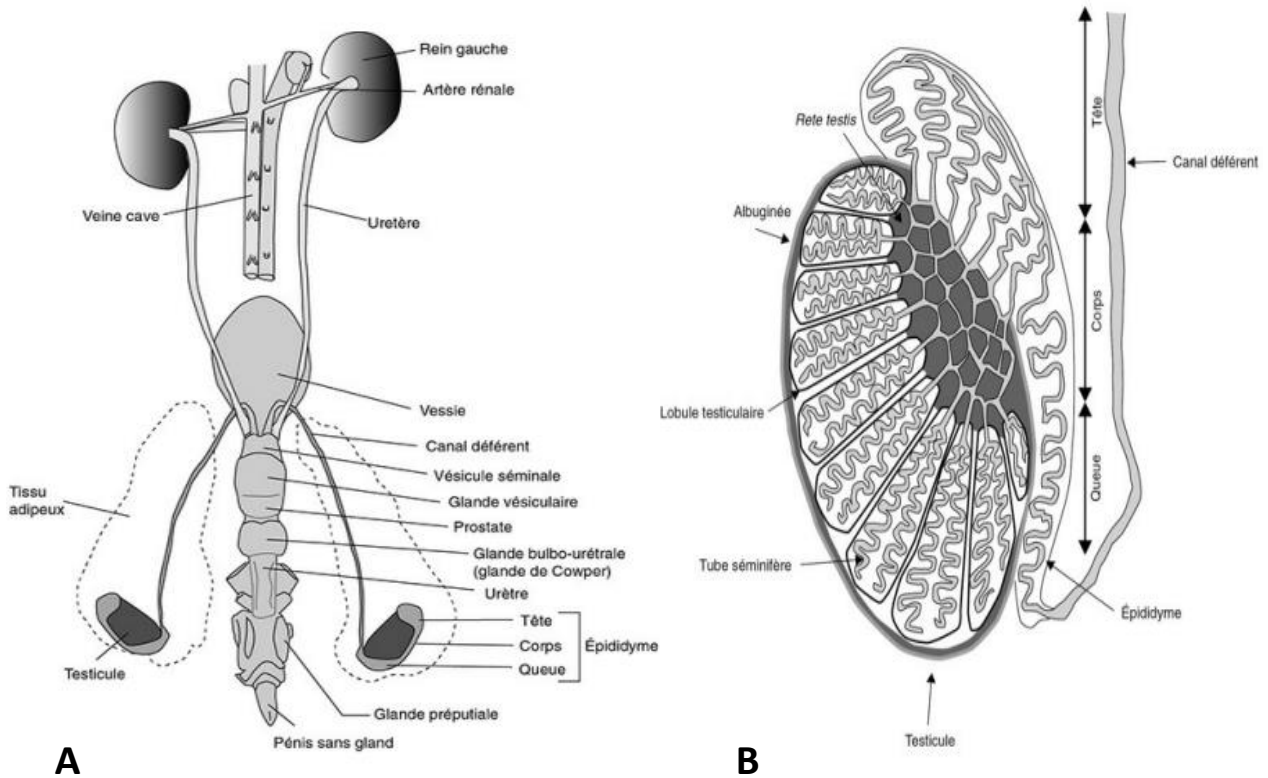


Figure 13 : (A) schème de l'appareil génital male chez le lapin (Adapté par Barone et al., 1973) ; (B) Organisation de testicule et de l'épididyme (Lamothe.,2015).

II.B. Généralités sur les paramètres biochimiques

II.B.1. Marqueurs biochimiques de la fonction rénale

1.1. Urée

1.1.1. Définition

L'urée représente la principale forme d'élimination non toxique de l'azote chez les mammifères. Son principal précurseur est l'ammoniac. Il est produit majoritairement par la dégradation des acides aminés dans le foie qui proviennent soit de l'alimentation, soit des protéines tissulaires ; il s'agit de l'uréogénèse une fois synthétisée dans le foie, l'urée emprunte la voie sanguine jusqu'aux reins où elle est excrétée dans l'urine. Elle est réabsorbée partiellement au niveau tubulaire, de façon inversement proportionnelle au débit urinaire. (Denys, 2014)

L'urée varie donc en fonction de l'état du rein, de l'apport en protéine et du niveau d'hydratation. On parle d'urémie pour le dosage dans le sang et d'urée urinaire pour le dosage dans les urines. (Anonyme 3, 2010)

1.1.2. Intérêt de dosage

L'urée est un paramètre utilisé dans le cadre d'exploration rénale ; néanmoins, elle ne devrait plus faire partie du bilan réalisé pour dépister une insuffisance rénale car elle est trop peu sensible et trop peu spécifique. En effet l'urée sanguine est soumise à d'importantes fluctuations qui ne dépendent pas de la filtration glomérulaire.

Remarque :

- ❖ Les facteurs pouvant influencer l'urée sanguine sont : le régime protéique ; le métabolisme musculaire ; le volume de diurèse et toutes situations d'anti diurèse, etc.
- ❖ Une diminution de la concentration sérique de l'urée chez les nouveaux nés ou en cas de gestation est physiologique. (Denys, 2014).
- ❖ Il est recommandé d'éviter le sport avant le prélèvement car il entraîne une lyse cellulaire et donc un dosage faussé ainsi de faire le prélèvement à 8h environs car l'urémie augmente en post prandiale et finalement utilise l'héparine comme anticoagulant. (Anonyme3, 2010)

II.B.1.2. Créatinine

1.2.1. Définition

La créatine sérique a été longtemps la référence pour évaluer la fonction rénale. Il s'agit d'une petite molécule issue du catabolisme musculaire qui circule librement dans le sérum et qui est

librement filtré par le glomérule (**Dussol et chiche, 2009**) (Produit de dégradation de la créatine du muscle squelettique. Elle est essentiellement éliminée par voie rénale par filtration glomérulaire mais aussi par sécrétion tubulaire. La fonction rénale peut être estimée par sa clairance rénale ou à partir de son dosage sanguin grâce à des formules permettant d'estimer le DFG. (**Allaire, 2011**))

La clairance peut se définir comme étant le volume du plasma en ml entièrement épuré par cette substance en une minute (**Godin et Ribuot, 2012**).

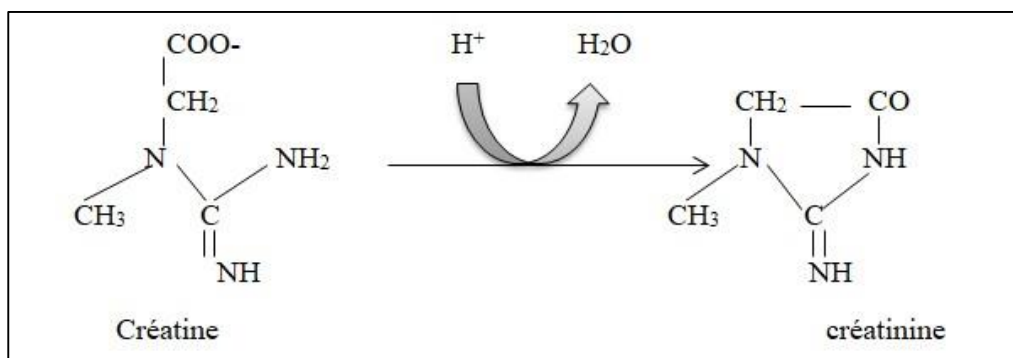


Figure 14 : Catabolisme de la créatine (**Réseau national de métrologie Française**)

1.2.2. Intérêt de dosage

La créatinine sérique est le paramètre le plus utilisé dans le cadre de l'exploration de la fonction rénale : le plus simple le plus fiable puisque sa valeur est utilisée dans le calcul du débit de filtration glomérulaire, estimé, qui détermine le protocole thérapeutique à mettre en place pour le patient (**Delanaye, 2017**).

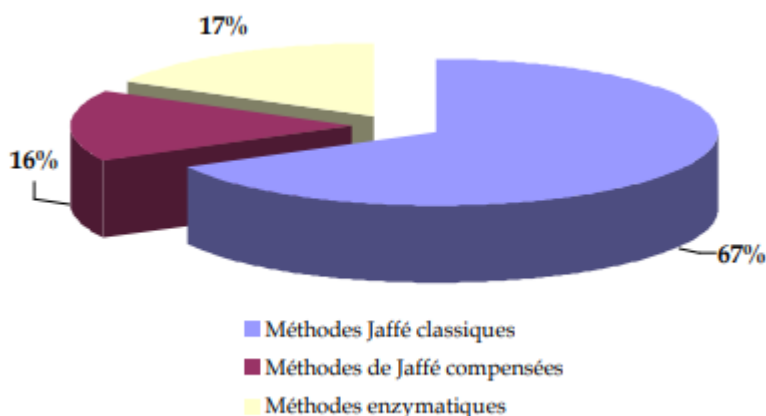


Figure 15 : Répartition des méthodes de dosage de la créatinine utilisées en 2006 dans les laboratoires de biologie médicale, 2010. (Rapport du contrôle de marche des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro de dosage de la créatinine : Etat des lieux, notices et traçabilité, Février 2010, AFSSAPS)

II.B.2. Marqueurs biochimiques du bilan lipidique**II.B.2.1. Cholestérol****2.1.1. Définition**

Le cholestérol est un stérol, composant essentiel des membranes cellulaires et précurseurs de la synthèse des hormones stéroïdiens, des acides biliaires et la vitamine D. Cette molécule est presque plane et rigide. Elle est amphiphile, ayant un corps hydrocarboné hydrophobe et un groupe hydroxyle hydrophile en tête (Cerqueira et al., 2016). Biosynthétisée dans toutes les cellules animales mais principalement dans le foie, le cholestérol est transporté dans le sang par des molécules appelées lipoprotéines. (Narwal et al., 2019).

Une lipoprotéine est un complexe composé de lipides et des protéines. Selon (Vinay et al., 2019) et (Anonyme 4 ,2012) il existe trois types de lipoprotéines qui sont définis dans le tableau ci-dessus :

Tableau VII : Définitions des différents lipoprotéines (Vinay et al., 2019 ; Anonyme 4, 2012).

Les lipoprotéines	Définition
LDL (lipoprotéine de faible densité)	<p>Connu sous le nom de mauvais cholestérol, il agit comme transporteur de cholestérol du foie vers les différentes cellules de l'organisme. Les LDL possèdent des protéines apo B et apo E dont les récepteurs se répartissent sur toutes les cellules de l'organisme. Dans les artères, les LDL en excès s'oxyde et peuvent se déposer sous forme de plaque d'athérome</p> <p>Une élvation de LDL est facteur de risque cardiovasculaire.</p>
Les HDL (Lipoprotéines de haute densité)	<p>On l'appelle le bon cholestérol, ils sont la forme de retour du cholestérol en excès vers le foie ou il sera décomposé ou expulsé de l'organisme sous forme de déchet. En outre, les HDL capables de capter le cholestérol a la surface des</p>

	cellules. Une concentration élevée en HDL est facteur protecteur du risque cardiovasculaire.
Triglycérides	Provient de l'alimentation et des glucides, libérés des cellules adipeuses et utilisés comme sources d'énergie. Ce processus est contrôlé par des hormones.

2.1.2. Intérêt de dosage

Chez les mammifères le cholestérol joue un rôle vital dans leur vie, étant une molécule essentielle pour le fonctionnement normal des cellules (**Cerqueira et al., 2016**), Cette dernière et ses dérivés ont montré une grande variété de propriétés biologiques telles que l'activité anticancéreuse, l'activité anti cardiaque, l'activité anti-inflammatoire, l'activité antimicrobienne, l'activité antipsychotique, l'activité antioxydante, l'activité médicamenteuse (**Zhang , 2021**).

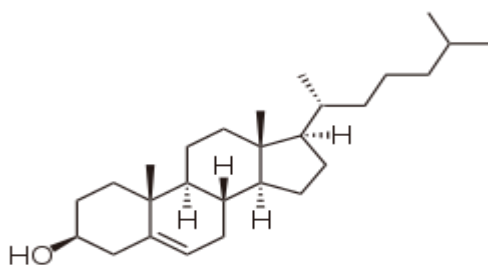


Figure 16 : La structure chimique du cholestérol (**Kumar et chattopadhyay, 2016**)

II.B.3. Marqueurs biochimiques de la fonction hépatiques

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

- Les dosages enzymatiques dont : les transaminases avec essentiellement l'ASAT (SGTP), l'ALAT (SGOT) étant moins spécifique de la fonction hépatique.
- Des phosphatases alcalines (PAL) ; éventuellement la gamma-glutamyltransférase(GGT) si l'on suspecte un mésusage d'alcool
- Le dosage de la bilirubine. (**Anonyme 5,2019**)

3.1. Transaminases ASAT/ALAT

3.1.1. Définition

Les Amino transférases sont des enzymes hépatocytaires, dont la fonction est de catalyser des réactions de transfert d'un groupe aminé d'un acide alpha-aminé à un acide alpha-cétonique. Il existe 2 transaminases dont le coenzyme est la vitamine B6 (phosphatate de pyridoxal) :

- ASAT=Aspartate Amino Transférase ou SGOT (Sérum-Glutamate-Transaminases).
- ALAT=Alanine Amino Transférase ou SGPT (Sérum-Glutamyl-Pyruvate - Transaminases).

Lors des lésions hépatocellulaires, ces enzymes sont secrétés dans le sang et leur taux sériques augmente par conséquence, il a été suggéré qu'ils peuvent être des indicateurs généraux utiles de la santé, de la maladie et de la survie à long terme du patients (**Onni et al., 2010**).

Lors d'une cytolysse hépatique, l'élévation des transaminases prédomine sur les ALAT (ALAT/ASAT >1). Dans les nécroses musculaires les transaminases prédominent sur les ASAT

3.1.2. Intérêt du dosage

Le dosage des transaminases est l'un des examens biologiques les plus demandés en pratique puisqu'ils sont des indicateurs de la fonction hépatique (du dommage du foie)

- Le dosage des transaminases est utilisé schématiquement dans trois types de circonstances : pour détecter ou confirmer une affection hépatique (hépatite, intoxication alcoolique ou autre...) une affection cardiaque (essentiellement un infarctus) ou en cas de symptômes généraux tels qu'une fatigue, des nausées, un ictère (jaunisse)...dans le but d'avoir une idée sur l'origine de ces symptômes. Les calculs (**Anonyme, 2016**)
- Des ratios enzymatiques peut aider à différencier les lésions entre les lésions hépatiques alcooliques et non alcooliques. La plupart des patients présentant des maladies hépatiques non alcooliques présentent des rapports inférieurs à un. Des rapports ASAT/ALAT élevés sont également observés chez les patients souffrant stéatohépatite non alcoolique (NASH) et présentant un risque élevé de cirrhose (**Onni et al., 2010**)
- Il est intéressant de noter que des preuves suggèrent de plus en plus que les activités ALAT sont associés à la mortalité future de causes hépatiques et non hépatiques, ce qui souligne l'importance de l'ALAT en tant que déterminât de santé générale.

- Le taux d'ASAT est élevé lors des hépatites, mais elle est présente également dans les hématies ainsi que dans les muscles cardiaques et squelettiques ; ce qui diminue la spécificité au foie
- Le taux d'ALAT augmente lorsque les hépatocytes sont endommagés ou détruits à un rythme supérieur à la normale (**Makhlouf, 2021**).

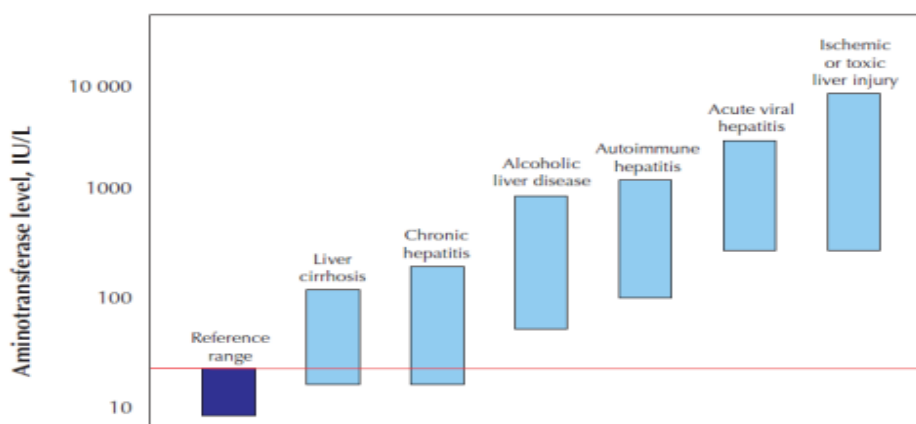


Figure 17 : valeurs de transaminases selon différentes pathologies hépatiques (**Bragança, 2017**).

3.2. GAMA-GT

3.2.1. Définition

Gamma-glutamyltranspeptidase (GGT), est une enzyme spécifique du foie, et représente un biomarqueur plus sensible, pour les troubles cholestatiques (**Makhlouf, 2021**). Elle est responsable du métabolisme extracellulaire du glutathion, son induction peut être associée au stress oxydatif créé par la surcharge pondérale et/ou la consommation d'éthanol. Ces activités sont étroitement liées au diabète, au développement du syndrome métabolique et aux maladies cardio-vasculaires (**Onni et al., 2010**).

3.2.2. Intérêt du dosage

La GGT augmente dans toutes les formes de maladies du foie, en particulier en cas d'obstruction biliaire. Bien qu'elle soit très sensible lors d'hépatopathie, sa spécificité est faible. Son utilité se résume à la confirmation de l'origine hépatique de l'élévation de la PAL. (**Bragansa, 2017**).

3.3. Phosphatase alcaline

3.3.1. Définition

Les phosphatases alcalines (PAL), sont des hydrolases peu spécifiques, catalysant l'hydrolyse d'esters phosphoriques variés à pH alcalin. (Henny et Schiele ,2018). Les phosphatases alcalines sont très répandues dans l'organisme. : foie, os, intestin, placenta, reins, poumons, hématies. Environ 80% de l'activité PAL circulante provient des isoformes d'origine hépatique et osseuse (Anonyme 6 ,2020).

C'est des enzymes ubiquitaires, devenues un outil communément employé pour déphosphoryler des fragments d'ADN linéaires en biologie moléculaire et dans les systèmes ELISA en immunodétection, ce qui lui confèrent un intérêt certain pour la recherche fondamentale (Zappa, 2002).

3.3.2. Intérêt de dosage

Le dosage des PAL est prescrit lorsque le médecin suspecte la présence d'une maladie du foie ou des os. D'autres enzymes sont analysées en même temps pour évaluer la fonction hépatique : ASAT, ALAT, GGT. Comme ils sont présents dans de très nombreux types de cellules, leur taux peut varier dans des situations très variées. En conséquence leur analyse dépendra énormément du contexte et des autres anomalies observées. (Henny et Schiele ,2018)

II.B.4. Valeurs usuelles de quelques paramètres de la biochimie du sang chez le lapin

Le présent tableau montre les valeurs extrêmes des paramètres sériques de la lapine (*Oryctolagus cuniculus*) élevé au Bénin d'après Farougou et al., (2009). Afin de les comparer avec nos résultats de la partie expérimentale on a converties les valeurs en g/l pour l'urée, cholestérol, HDL, LDL, triglycérides ; en mg/l pour la créatinine et en U/l pour ASAT, ALAT, GGT, PAL.

Tableau VIII : Distribution des valeurs usuelles des paramètres sériques chez le lapin (n=120).

Le 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

Notre travail a été réalisé dans le cadre des travaux de l'équipe de de recherche « Ressources Génétiques et physiologie animale » dirigée par Professeur DAOUDI ZERROUKI N. et les doctorantes ; Madame TLILI T. et Mademoiselle AROUN R. au sein du laboratoire « Ressources naturelles ».

L'objectif de notre travail est d'évaluer l'effet d'un insecticide à travers une étude de toxicité sur quelques paramètres sanguins.

I. Protocole expérimentale

I.1. 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 cunicole 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**). Dans notre travail on a fait une étude sur la lapine pour plusieurs raisons :

- C'est un modèle de laboratoire facile à élever et peu couteux.
- C'est un animal prolifique, physiologiquement et génétiquement proche de l'Homme.

I.2. Suivre et prise de poids

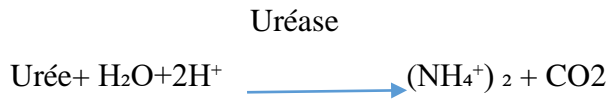
Le suivi quotidien nous a été communiqué sur des fiches de renseignements indiquant toutes les informations et observations constatées durant l'expérimentation ; numéros, dates, heure du traitement et poids corporelle quotidien des lapines.

II. Méthodes de dosage des paramètres biochimiques

II.1. Urée

L'urémie est mesurée par la méthode à l'uréase avec mesure de la diminution de NADH₂ à 340 nm. L'échantillon d'urée est hydrolysé de manière enzymatique dans l'ammoniac (NH₄⁺) et le dioxyde de carbone (CO₂). Les ions d'ammoniac réagissent avec α -cétoglutarique

dans une réaction catalysée par le glutamate déshydrogénase (GLDH) avec une oxydation simultanée de NADH à NAD⁺ :



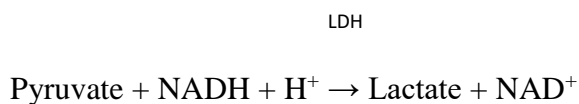
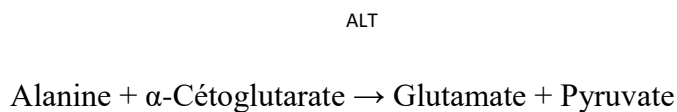
La baisse de la concentration du NADH est proportionnelle à la concentration de l'urée dans l'échantillonnage. (Kaplan *et al.*, 1984)

II.2. Créatinine

La créatinine est mesurée par la méthode de Jaffé avec mesure de la formation de l'acide picranique à 405 nm. Elle réagit avec le picrate alcalin formant un complexe rouge. L'intervalle de temps choisi pour les mesures évite les interférences provenant d'autres constituants sériques. L'intensité de la couleur formée est proportionnelle à la concentration de créatinine dans l'échantillon. (Murray *et al.*, 1984).

II.3. ALAT

L'alanine amino-transférase (ALAT) initialement appelée transaminase glutamique pyruvique (GPT) catalyse le transfert réversible d'un groupe amonique d'alanine vers l'alpha-cétoglutarate à formation de glutamate et de pyruvate. Ce dernier produit est réduit en lactate en présence de lactate déshydrogénase (LDH) et NADH

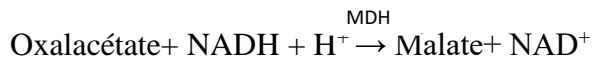
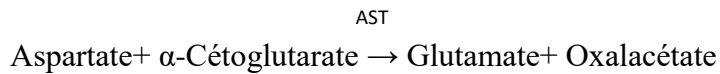


La vitesse de réduction de la concentration en NADH au centre, déterminée photométriquement, est proportionnelle à la concentration catalytique d'ALT dans l'échantillon (Anonyme 8)

II.4. ASAT

L'aspartate amino transférase (ASAT), initialement appelée transaminase glutamate oxaloacétique (GOT) catalyse le transfert réversible d'un groupe amonique de l'aspartate vers

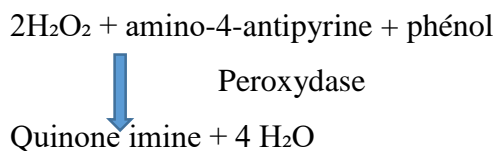
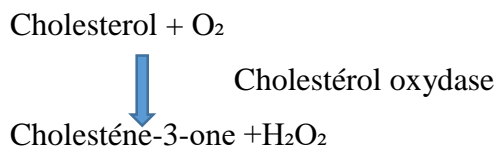
l'alpha-cétoglutarate à formation de glutamate et d'oxalacétate. L'oxalacétate produit est réduit en malate en présence de déshydrogénées (MDH) et NADH :



La vitesse de la réduction de la concentration en NADH au centre, déterminée photo numériquement, est proportionnelle à la concentration catalytique d'ASAT dans l'échantillon. **(Anonyme 8).**

II.5. Cholestérol (méthode enzymatique colorimétrique)

Le cholestérol est oxydé, en présence de cholestérol oxydase, en cholesténone avec libération de peroxyde de l'hydrogène ; ce dernier oxyde l' amino-4-antipyrine, en présence de phénol et de peroxydase en une quinone imine colorée dont l'intensité de la coloration évaluée à 510 nm est proportionnelle à la quantité de cholestérol. **(Mehdioui et al., 2009)**



II.6. HDL

La méthode α -CD est une technique biréactif colorimétrique enzymatique en phase homogène. Les lipoprotéines à faible rapport protéines/lipides (VLDL et LDL) forment des complexes hydrosolubles avec le sulfate d' α -cyclodextrine, en présence de sulfate de dextran et Mg^{2+} .seules restent libres la totalité des HDL et une faible proportion des LDL. Le cholestérol est dosé par une réaction colorimétrique enzymatique. La modification des enzymes (cholestérol estérase et cholestérol oxydase) par du Poly –Esthyléne Glycol permet d'exacerber leur affinité pour le cholestérol des HDL par rapport au cholestérol des LDL. Ceux-ci permet de garantir

la spécificité du dosage pour les HDL (à une lecture d'absorption de 600nm). (Saunier et al.,2000).

II.7. LDL

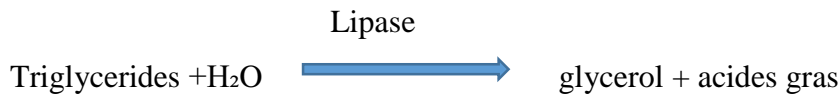
Le cholestérol-LDL été estimé par la formule de Freidewald.

Cholesterol-LDL = Cholestérol total – Cholestérol-HDL – Triglycerides/5. (Monnet, 2010).

II.8. Triglycérides

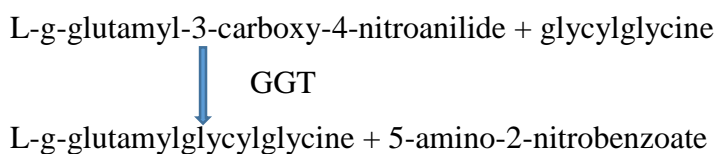
Le dosage des triglycérides est avec la méthode colorimétrique après l'hydrolyse enzymatique par des lipases. L'indicateur est une quinone-imine formée à partir de peroxyde d'hydrogène, de 4-aminophénazone et de 4-chlorophénol, la réaction étant catalysée par la peroxydase.

Principe (Anonyme 9) :



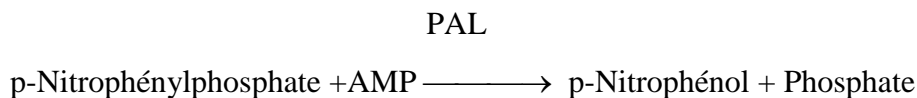
II.9. GGT (Gamma-GT):

La GGT présente dans l'échantillon catalyse le transfert du groupe glutamyle depuis le substrat vers la glycylglycine pour former de la glutamylglycylglycine et du 5-amino-2-nitrobenzoate. La vitesse de formation de ce dernier est proportionnelle à l'activité de la GGT et peut être mesurée par cinétique à 405nm. (Anonyme 10).



II.10. Phosphatase alcaline

La phosphatase alcaline (PAL) catalyse le transfert du groupe phosphate depuis le p-nitrophénylphosphate (pNPP) vers le 2-amino-méthyl-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 la phosphatase alcaline dans l'échantillon testé. (Anonyme 11).

III. Matériel d'étude

L'analyse des échantillons de contrôle a requis un spectrophotomètre de marque Cobas Mira Plus (Figure 23) dont la bande spectrale varie de 340 à 700nm



Figure 23 : Automate de biochimie ROCHE MIRA PLUS.

IV. Analyse statistique

Avant l'abattage les animaux sont pesés. Les paramètres évalués dans cette étude (Urée, créatinine, ASAT, ALAT, GGT, PAL, cholestérol, HDL, LDL, triglycérides).

L'ensemble des variables mesurées et enregistrées ont fait l'objet d'une analyse statistique. Le traitement des données est réalisé à l'aide du logiciel JASP Team (2020), version 1.14.1 (Bib Tex). Les résultats obtenus sont présentés forme de moyenne \pm E.S.M.

L'analyse unidirectionnelle de variance (One Way ANOVA) sur des différents paramètres a été réalisée en considérant **un** l'effet lot (trois niveaux : Témoin, EXP1, EXP2). Si une différence est observée, un test post- hoc (Tukey's post test) est ajouté afin d'évaluer les différences intergroupes.

La différence est jugée significative si $P < 0.05$, très significative si $P < 0.01$ et hautement significative si $P < 0.001$.

Dans ce chapitre, nous allons discuter les résultats obtenus et les comparer à ceux rapportés dans la bibliographie.

Notre étude consiste à vérifier la toxicité d'un pesticide sur les grandes fonctions physiologiques du lapin. Pour cela nous avons procédé à une étude expérimentale de toxicité sur deux lots de six lapines chacun à de différentes) et un groupe témoin.

II.1. Résultats statistique des poids des lapines

A la fin de l'expérimentation, on a remarqué une diminution de la consommation d'aliment et d'eau chez les lapines des groupes traités. Néanmoins, après quelques jours on a enregistré une reprise progressive du gain de poids et la consommation en eau et d'aliment.

Les poids moyen initiaux des animaux à différents lots étaient de $2820 \pm 135,65\text{g}$, $2904,16 \pm 63,41$ et de $3123,83 \pm 91,26\text{g}$ pour le lot témoin, le lot EXP1 et le lot EXP2 respectivement. Toutefois, à la fin de l'expérimentation les poids des animaux étaient de $3125 \pm 145,32\text{g}$ pour le lot témoin ; $3231,17 \pm 126,83\text{g}$ pour le lot EXP1 et de $3239,17 \pm 123,81\text{g}$ pour le lot EXP2 (**Figure 19**).

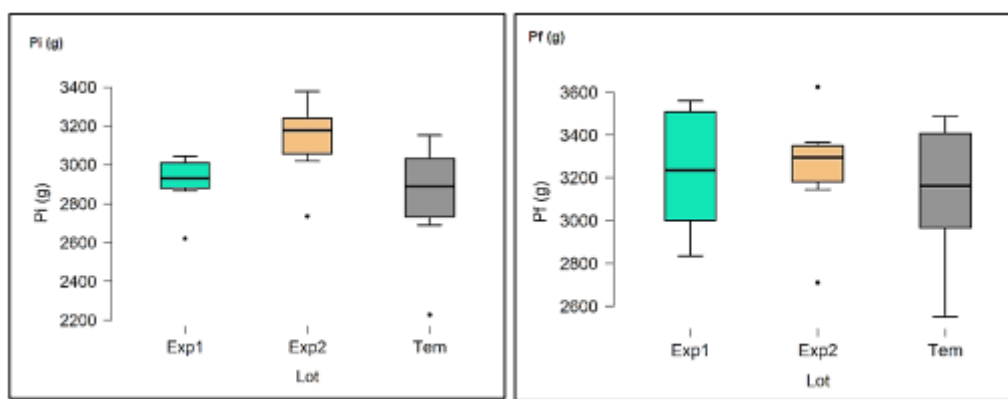


Figure 19 : Poids initial (Pi) et poids final (Pf) des lapines, exprimés en (g) en fonction du lot.

On observe également un gain de poids moyen par jour de $20,33 \pm 2,19\text{g}$ pour le lot témoin, de $21,80 \pm 5,44\text{g}$ pour le lot EXP1, et de $7,69 \pm 3,87\text{g}$ pour le lot EXP2 (**Figure 19**), représentant un gain de poids total de l'ordre de $305,66 \pm 32,58\text{g}$, de $327 \pm 81,6\text{g}$ et de $115,33 \pm 58,09\text{g}$ pour le lot témoin, le lot traité EXP1 et le lot traité EXP2 respectivement

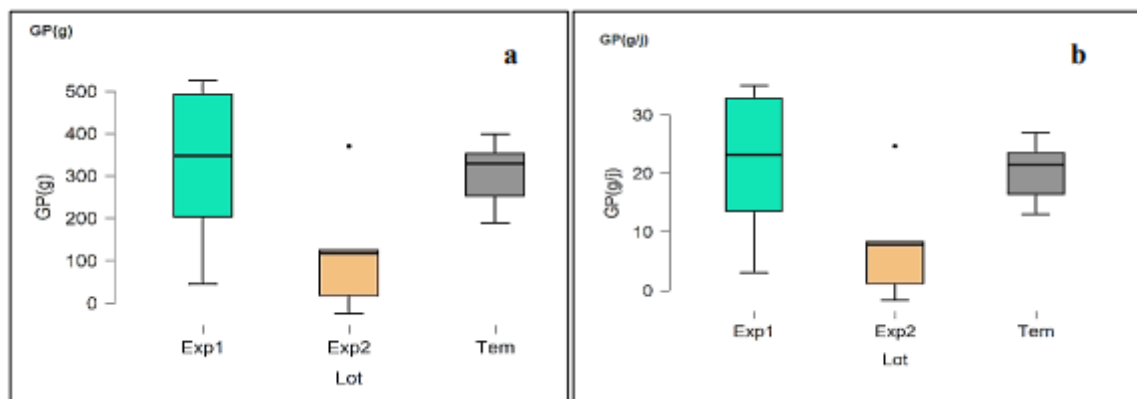


Figure 20 : Gain de poids en fin de période expérimentale (g), b : gain de poids par jour (g/j) des lapines des 3 lots.

Les poids de nos lapines étaient entre 3125g et 3239g. Ces résultats sont proches des valeurs des poids des lapines à la première saillie déclarer par **Badour et al. (2020)**, situant entre 3260g et 3699g et ceux de des lapines de souche s' synthétique de 4 mois d'Age au 24^{ème} jour de gestation qui étaient de $3300 \pm 141g$ (**Tlili et al., 2021** ; **Aroune et al., 2021**). Ce qui nous renseigne sur la bonne santé et la bonne croissance de nos animaux

Aucune différence significative n'est observée entre le poids final des animaux des différents lots ($P > 0,05$). Néanmoins, le gain de poids final des animaux du groupe traités (EXP 2) est significativement inférieur ($P < 0,05$) à celui du témoin. **Eisa et al. (2017)** ont rapportés des résultats similaires avec des poids corporels n'ayant aucune différence significative entre les lots traités et le témoin. Le même constat fait part **Sharma et al (2016)** qui n'ont trouvé aucune différence significative dans les poids finals de rats traité au Triazophos.

II.2. Résultat statistiques des différents paramètres biochimiques

Afin d'évaluer l'effet de la toxicité aigüe de ce pesticide sur la physiologie du lapin, on a réalisé des analyses de certains paramètres biochimiques.

II.2.1. Résultats statistique des paramètres du bilan rénal

Dans le cadre de l'exploitation rénale, on a mesuré le taux de l'urée et la créatinine, les résultats de notre étude sont représentés dans le **tableau XI**.

Tableau XI : Résultats de l'ANOVA de l'urée et la créatine

Paramètres	LOTS	Moyenne \pm E.S.M
Urée g/l	EXP1	$0,542 \pm 0,048$
	EXP2	$0,650 \pm 0,41$
	TEM	$0,520 \pm 0,061$
Créatinine mg/l	EXP1	$8,800 \pm 0,860$
	EXP2	$10,400 \pm 0,927$
	TEM	$12,667 \pm 0,989$

D'après (Bokreta et al., 2021), l'administration de 4mg/Kg de d'un pesticide durant 21 jours quotidiennement à provoquer un dysfonctionnement rénal chez les lapins traités comme ils ont constaté l'augmentation des significative ($P < 0,05$) des taux de l'acide urique et de créatinine par rapport aux témoins. D'après Khaldoun et al. (2015) après 28 jours de traitement avec de l'emamectine benzoateles à des doses de 5 et 10 mg/kg de p.c , les taux de créatinine et d'urée ne semblent pas être influencés par le pesticide chez des rats par contre à J45 de traitement, les teneurs plasmatiques de créatinine montrent une augmentation dose dépendante chez les rats mâles Wistar traités par EMB (Khaldoun et al., 2015). Dans une autre étude Khaldoun et al. (2015) rapporte qu'une augmentation significative ($P < 0,05$) de la concentration plasmatique en créatinine chez les rats traités mâles et femelles après une exposition subaiguë à l'abamectine, l'étude histologique a montré une structure rénale altérée avec dégénérescence lipéidique au sein des glomérules et des tubes urinifères, une congestion et une hémorragie intra-glomérulaires. Le parenchyme rénal est le siège d'un infiltrat inflammatoire lympho-plasmocytaire disposé autour des glomérules, témoignant d'une glomérulonéphrite. Dans notre étude, les moyennes obtenues pour le bilan rénal sont jugées non significatives ($P > 0,05$), donc l'exposition à un pesticide à différentes doses (faible et forte) n'a pas affecter la fonction rénale chez nos lapines.

II.2.2. Résultats statistiques des paramètres du bilan hépatique

Les principaux tests à réaliser lors d'un bilan hépatique sont : les dosages enzymatiques (ASAT, ALAT), les phosphatases alcalines et la Gamma- glutamyltransférase (GGT). Les résultats des différents paramètres hépatiques de notre étude sont présentés dans le **tableau XII**.

Tableau XII : Résultats des paramètres hépatiques ASAT, ALAT et PAL

Lots	ASAT (UI/L)	ALAT (UI/L)	PAL (UI/L)	GGT (UI/L)
EXP1	17,200±3,526	15,200± 4,872	101,000 ±14,363*	6,200±0,970
EXP2	21,200±3,323	29,400±3,881	152,400±12,524	6,800±0,860
TEM	23,500±2,078	14,000±3,795	191,667±20,101	6,500±0,428

* Différence significative ($P < 0,05$)

Concernant les paramètres du bilan hépatique voir la GGT, ASAT et ALAT la différence n'est pas significative ($P > 0,05$). Mais une diminution significative des phosphatases alcalines du lot EXP1 par rapport au lot TEM est enregistrée. Donc le *l'abamectine* a peut-être causé des altérations sur la fonction hépatique. (Ksheerasagar et Kaliwal ,2006) ont trouvé de même lors d'une étude temporelle sur les enzymes hépatiques sur des souris males exposés au carbosulfan. D'après Khaldoun et al. (2013) L'abamectine a provoqué une augmentation ($P < 0,05$) des

enzymes ASAT, ALAT et γ -GT chez des rats mâles et femelles, les résultats histopathologiques montrent que l'abamectine a provoqué des changements dans l'histologie du foie, à savoir : une dilatation des veines, une infiltration des leucocytes et une dégénérescence des hépatocytes.

II.2.3. Résultats statistiques des différents paramètres du bilan lipidique

Afin de chercher d'éventuelles anomalies lipidiques, on a mesuré les lipides sériques (cholestérol, HDL, LDL et triglycérides), les résultats statistiques sont représentés dans le tableau XIII.

Tableau XIII : Résultats de l'ANOVA et test post hoc des paramètres du bilan lipidique.

Lots	Cholestérol g/l	LDL g/l	Triglycérides g/l	HDL g/l
EXP1	0,266 ± 0,042***	0,200 ± 0,027	0,492 ± 0,047**	0,314 ± 0,015
EXP2	0,344 ± 0,018***	0,224 ± 0,029	0,628 ± 0,039*	0,310 ± 0,022
TEM	0,528 ± 0,040	0,315 ± 0,036	0,800 ± 0,121	0,328 ± 0,030

* : Différence significatif (P<0,05) ; ** : Différence très significatif (P<0,01) ; *** Différence hautement significatif (P<0,001)

L'analyse des paramètres du bilan lipidique étudié (Cholestérol, HDL, LDL, et triglycéride) a permis de constater une diminution de la concentration sanguine en cholestérol et triglycérides.

Pour le cholestérol une différence est jugée hautement significative (P < 0.001) entre les valeurs de EXP2 et le témoin et entre les valeurs de EXP1 et TEM.

On observe une augmentation des triglycérides dans les deux lots expérimentaux par rapport lot au témoin, la différence est jugée très significatif entre EXP1 et TEM (P<0,01) et significatif entre EXP2 et TEM (P<0,05)

Les résultats de (**Zaouani, 2010**) lors de l'étude du métabolisme lipidique d'une toxicité aigüe, a montré que le Proclaim® n'a pas entraîné des perturbations chez le rat. Toutefois, nos résultats sont en accord avec ceux de **Bokreta et al., 2021 et Saleh 1998** qui ont justifié la diminution de cholestérol, et triglycérides par l'élimination plasmatique du pesticide chez les lapins traités. Ainsi, la pharmacocinétique des avermectines est influencée par les niveaux de lipoprotéines plasmatiques (**Bassissi et al., 2004**). Ce qui est soutenue par **Khaldoun et al. (2015)** qui ont démontré que les avermectines peuvent être simplement éliminées du plasma après l'arrêt du traitement alors que leurs accumulations se produit dans d'autres matrices biologiques ou organes en raison de sa lipophile qui est à l'origine de leur toxicité. Mais aussi ils ont mentionné que les xénobiotiques de l'ivermectine sont des molécules très hydrophobes qui sont distribués dans le plasma via les particules de lipoprotéines plasmatiques LDLc, HDLc et VLDL.

Conclusion

Ce travail a pour objectif d'évalué la toxicité d'un produit phytosanitaire à base d'abamectine sur des lapines de souche synthétique. Cette étude a permis de vérifier la stabilité du poids corporel des lapines après l'administration du pesticide en second lieu, des analyses biochimiques ont été réalisées pour mesurée l'impact de ce pesticide sur les grandes fonctions physiologiques.

D'une part, toutes les lapines des lots traités avaient une consommation d'aliment régulière avec un gain de poids en fin d'expérimentation malgré une diminution lors des premiers jours après le gavage. Le gain de poids des 3 lots étaient de 305.7 ± 32.6 g pour le groupe témoin, 327 ± 82 g pour le lot traité EXP1 et 115 ± 58 g pour le lot traité EXP2. Face à ces premiers résultats, il apparait que la forte dose, du pesticide administré aux lapines a induit une diminution significative du gain de poids vif par rapport aux témoins et au lot EXP1 ayant reçu la faible dose.

D'autres part, suite à l'évaluation des paramètres biochimiques (urée, créatinine, ASAT, ALAT, GGT et PAL) ; on constate que le *pesticide* n'a pas perturbé la fonction rénale ; mais a provoqué une perturbation de la fonction hépatique suite à la diminution des phosphatases alcalines. Finalement, en ce qui concerne le bilan lipidique, le pesticide a induit une chute du cholestérol ainsi qu'une baisse du taux des triglycérides ce qui favorise les AVC hémorragique, provoquent des troubles neurologiques, digestif et une carence en vitamine D.

Pour cela nous avons déduit que l'administration du pesticide altère la physiologie de nos lapines, On suggère qu'il est nocif ce qu'il nous incite à approfondir nos connaissances et suivre les perspectives :

- Vérifier la toxicité du pesticide à long terme et notamment le tester sur d'autres espèces à d'autres doses, puisque l'homme est exposé quotidiennement à ces produits.
- Elargir l'échantillon de l'étude, inclure des mâles et femelles ainsi que la deuxième génération.
- Travailler sur les paramètres hormonaux et l'histomohométrie des organes pour avoir des résultats plus détaillées et fiables.
- Testé l'effet du mélange de pesticides avec certains huiles essentiels ou d'autres produit naturels.

Résumé

Le présent travail a eu pour but l'évaluation de la toxicité d'un pesticide à base d'abamectine sur certains paramètres sériques des bilans rénale, hépatiques et lipidique de la lapine de souche synthétique.

18 lapines sont réparties sur trois lots, le premier et le deuxième ont reçu deux doses une seule fois par gavage tandis que le dernier lot représente le témoin dont les animaux ont reçu de l'eau distillée.

Avant le début de l'expérimentation, les lapines sont soumises à une période d'acclimations de 15 jours afin d'éviter tous stress. Durant cette étude les lapines ont été pesées afin d'évaluer le poids corporel et calculer la dose convenable pour chaque lot. A la fin de l'expérimentation, après 15 jours de suivi et de surveillance, les lapines sont sacrifiées le matin et on a procédé à faire des prélèvements sanguins au niveau de l'artère auriculaire centrale. Les échantillons du sang sont ensuite centrifugés, les sérums sont mis en congélation pour les analysés ultérieurement à l'aide de l'automate Roche Mira plus.

Les résultats statistiques montre que l'administration d'une dose unique du produit n'a pas provoquer des variations des poids de nos lapines. L'évaluation des paramètres du bilan rénale et hépatiques montrent qu'il y' a une différence significative entre les lots expérimentaux et témoin. Toutefois on a observé une diminution du taux de cholestérol et des triglycérides ainsi le taux des phosphatases alcalines ; ce qui indique une altération de la fonction hépatique avec des troubles au niveau du métabolisme lipidique.

En conclusion ses résultats suggèrent que ce pesticide provoque des effets délétères sur la physiologie des lapines ; c'est donc un pesticide toxique.

Mots clés : Pesticide, toxicité , Paramètres biochimiques, lapine.

Summary

The aim of this work was to evaluate the toxicity of an abamectin-based pesticide on certain serum parameters of the renal, hepatic and lipid balance sheets of rabbits of synthetic strain.

18 rabbits are divided into three batches, the first and the second received two doses once by gavage while the last batch represents the control whose animals received distilled water.

Before the start of the experiment, the does are subjected to a 15-day acclimatization period in order to avoid any stress. During this study the rabbits were weighed in order to assess the body weight and calculate the appropriate dose for each batch. At the end of the experiment, after 15 days of monitoring and surveillance, the rabbits are sacrificed in the morning and blood samples are taken from the central auricular artery. The blood samples are then centrifuged, the serums are frozen for later analysis using the Roche Mira plus automaton.

The statistical results show that the administration of a single dose of the product did not cause variations in the weight of our does. The evaluation of the parameters of the renal and hepatic assessment show that there is a significant difference between the experimental and control batches. However, a decrease in the cholesterol and triglyceride levels has been observed, as well as the level of alkaline phosphatase; indicating impaired liver function with lipid metabolism disorders.

In conclusion, his results suggest that this pesticide causes deleterious effects on the physiology of does; it is therefore a toxic pesticide.

Keywords: Pesticide, toxicity, biochemical parameters, rabbit.

Références bibliographiques

Ahmed O., Hanaa L. , Magdy W ., Boules Y., Heba Y. Cardiac and testicular toxicity effects of the latex and ethanolic leaf extract of *Calotropis procera* on male albino rats in comparison to abamectin .Physiology division, Zoology Department, Faculty of science, Beni Suef, Egypt.1644.

Anonyme 02: EPC Environmental Protection Agency, Office of Prevention, Pesticides and Toxic Substances (7505P) united states. Chlorantraniliprole, 2008.

Anonyme 03 : Médecin des Hôpitaux-Praticien Hospitalier ; Urgences médico-chirurgicales et judiciaire, (2010). Université Paris Descartes. www.ocp.Fr

Anonyme 04 : Biomnis précis de biopathologie analyses médicales spécialisés (2012)

Anonyme 05 : (2019) Conseil Scientific Domaine de la santé. (2019) GT Laboratoire, Le bilan biologique hépatique en médecine générale. www.conseil-scientifique.lu

Anonyme 06 : Biomaghreb (2020). Détermination cinétique de l'activité phosphatase alcaline (EC 3.1.3.1) ; Méthode DGKG. WWW.biomaghreb.com

Anonyme 07 : Bimestriel (2016) Le Journal d'information des pharmaciens du groupement OptipharmN°134

Anonyme 8, 9, 10 et 11 : Fiche technique de dosage des paramètres (ASAT , ALAT, GGT, PAL) d'après l'établissement C.H.U Nedir Mohemmed.

Aroun Rabiha, Tlili Thiziri, Benamara Liza, Khaldoun-Oularbi Hassina, Daoudi-Zerrouki Nacira, 2021. Histofunctional characteristics of the mammary gland in a synthetic rabbit strain. 12th World Rabbit Congress - November 3-5 2021 - Nantes, France, Communication BP-03, 4 pp + presentation.

Baldi, I., Carles, C., Blanc-Lapierre, A., Fabbro-Peray, P., Druet-Cabanac, M., Boutet-Robinet, E., ... & Lebailly, P. (2017). Une matrice française d'exposition des cultures à utiliser dans les études épidémiologiques sur les pesticides : PESTIMAT. Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology , 27 (1), 56-63.

Baldi, I., Cordier, S., Coumoul, X., Elbaz, A., Gamet-Payrastre, L., Lebailly, P., ... & van Maele-Fabry, G. (2013). Pesticides : effets sur la santé (Doctoral dissertation, Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM)).

Bassissi, M. F., Alvinerie, M., & Lespine, A. (2004). Macrocyclic lactones: distribution in plasma lipoproteins of several animal species including humans. Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology, 138(4), 437-444

Batsch, D. (2011). L'impact des pesticides sur la santé humaine (Doctoral dissertation, UHP-Université Henri Poincaré).

Bentley, KS, Fletcher, JL et Woodward, MD (2010). Chlorantraniliprole : un insecticide de la classe des diamides anthraniliques. Dans Hayes' Handbook of Pesticide Toxicology (pp. 2231-2242). Presse académique

Bignon, Y. (2017). Physiologie et physiopathologie des transports transépithéliaux du tubule proximal : mise en évidence du rôle de la sous-unité Kir4. 2 et analyse d'un mutant de ClC-5 impliqué dans la maladie de Dent (Doctoral dissertation, Université Pierre et Marie Curie-Paris VI).

Bokreta, S., Hassina, KO, Amine, FM, Makhlof, C., & Nacira, DZ (2021). Effets protecteurs de l'huile essentielle de *Thymus vulgaris* contre la toxicité rénale et cérébrale induite par un pesticide chez les lapins mâles. *Journal académique égyptien des sciences biologiques, D. Histologie et histochimie, 13* (1), 79-95.

Bokreta, s., khaldoun, h., makhlof, c., & daoudi-zerrouki, n. L'effet atténuant possible de l'huile essentielle de *thymus vulgaris* contre la cardiotoxicité induite par un pesticide chez les lapins d'une population locale (*Oryctolagus Cuniculus*).

Boland, J., Koomen, I., Lidth de Jeude, J. V., & Oudejans, J. (2004). Les pesticides : composition, utilisation et risques. *Agrodok*.

Bouchers S., Noualle L., 1996. OUVRAGE MALADIES DES LAPINS. 2^{ème} édition. Groupe France Agricole.

Boudour. K., Lankri. E.H., Zerrouki. D.N., Aichoumi. A., (2020). Performances of algerian synthetic strain rabbits managed with artificial insemination : effects of the season. *Rev. Elev. Med. Vet. Pays Trop.*, 73(2) : 91-98, doi: 10.19182/remvt.31880

Calvet, R. (2005). Les pesticides dans le sol : conséquences agronomiques et environnementales. France agricole éditions

Cerqueira, NM, Oliveira, EF, Gesto, DS, Santos-Martins, D., Moreira, C., Moorthy, HN, ... & Fernandes, PA (2016). Biosynthèse du cholestérol : un aperçu mécaniste. *Biochimie, 55* (39), 5483-5506

Cherin, P., Voronska, E., Fraoucene, N., & De Jaeger, C. (2012). Toxicité aiguë des pesticides chez l'homme. *Médecine & Longévité, 4*(2), 68-74.

Clive D. TOMLIN S, The pesticides manual: a world compendium. *British Crop Protection Council*, 2006, vol. 14, p. 351.

De, P. L. D. D. E. (1987). Insecticides et santé humaine : Aspects toxicologiques, épidémiologiques et juridiques (Doctoral dissertation, UNIVERSITE DE LIMOGES).

Delanaye, P., Cavalier, E., & Pottel, H. (2017). Serum creatinine: not so simple! *Nephron, 136*(4), 302-308.

Denys, N. (2014). Détermination des intervalles de référence des variables biochimiques sanguines chez le chat au laboratoire de biochimie de l'ENVA (Doctoral dissertation).

Diaz-Fleischer F., Pérez-Staples D., Valle-Mora J., & Garcia-Pérez J. 2006. Laboratory Evaluation of two Abamectin based insecticides Against *Anastrepha ludens*: Lethal and sublethal effects. *Jornal of Economic Entomology Advance Access*, 109. P, 2472-2473.

Dinter, A., Brugger, KE, Frost, NM et Woodward, MD (2010). Chlorantraniliprole (Rynaxypyr) : Un nouvel insecticide DuPont™ à faible toxicité et à faible risque pour les abeilles mellifères (*Apis mellifera*) et les bourdons (*Bombus terrestris*) fournissant

d'excellents outils pour une utilisation dans la lutte antiparasitaire intégrée. Julius-Kühn-Archiv , (423), 84.

Dimitrov, R., Kostov, D., Stamatova, K. et Yordanova, V. (2012). Analyse anatomotopographique et morphologique de reins normaux de lapin (*Oryctolagus cuniculus*). Trakia Journal of Sciences,

Dos Santos Bragança, A., & Tran, N. T. (2017) ÉLÉVATION DES TESTS HÉPATIQUES.

Dussol, B., & Jourde-Chiche, N. (2009). Fonction rénale : comment la mesurer ? Comment interpréter les mesures ? EMC.

Eisa A., Abo-Elghar G., Ammar I., Metwally H et Arafa S., 2017. Embryotoxicity and teratogenicity of fipronil in rats (*Rattus norvegicus*). Zagazig Journal of Agriculture Research. Vol. 44.

El Bakouri, H. (2006). Développement de nouvelles techniques de détermination des pesticides et contribution à la réduction de leur impact sur les eaux par utilisation des Substances Organiques Naturelles (SON). Doctorat en sciences techniques, Université de TANGER.

Farougou, S., Kpodékon, M., Loko, F., Brahi, O. H. D., Agniwo, B., & Djago, Y. (2007). Valeurs usuelles des principaux paramètres biochimiques sériques chez le lapin (*Oryctolagus cuniculus*) élevé au Bénin. Revue Africaine de Santé et de Productions Animales, 5(1-2), 2007.

Fortun-Lamothe et al., 2015 Lamothe, L., Theau-Clément, M., Combes, S., Allain, D., Lebas, F., Le Normand, B., & Gidenne, T. (2015). Physiologie générale . 207.(P 39).

Gartner, L. P. (2018). BRS cell biology and histology. Lippincott Williams & Wilkins.

Gidenne, T. (2015). Le lapin : De la biologie à l'élevage. Quae. (Pages 16-18).

Goden-Ribout. 2012 Mesure de la fonction rénale : la clairance rénale, Université Joseph Fourier

Gruaz, M., & van Praag, E. Intoxication accidentelle au pesticide Lindane chez quelques lapins.

Harir, M. (2007). Phototransformation de l' Imazamox en milieu aqueux par excitation directe et indirecte : Etude cinétique et caractérisation des photoproduit.

He, F., Sun, S., Tan, H., Sun, X., Qin, C., Ji, S., ... & Jiang, X. (2019). Chlorantraniliprole contre le ver-gris noir *Agrotis ipsilon* (Lepidoptera : Noctuidae) : Des réponses biochimiques /physiologiques aux réponses démographiques. Rapports scientifiques , 9(1), 1-17.

Henny, J., & Schiele, F. (1981). Chapitre XXI P-Phosphatases alcalines totales. Variations biologiques et valeurs de référence. In Interprétation des examens de laboratoire (pp. 284-306). Karger Publishers.

Isaacs, AK, Qi, S., Sarpong, R. et Casida, JE (2012). Récepteur de la ryanodine des insectes : sites de liaison insecticides distincts mais couplés pour le [N-C³H₃] chlorantraniliprole, le flubendiamide et la [3H] ryanodine. Recherches chimiques en toxicologie, 25 (8), 1571-1573.

Journal officiel de la république Algérienne Démocratique et Populaire. Convention et accords internationaux – Lois, Ordonnances et décrets Arretes, Décision, circulaires, Avis, Communications et annonces. **LOI N°02** de la loi algérienne du journal N°87-17 du 01 aout 1987.

Khaldoun-Oularbi, H., Allorge, D., Richeval, C., Lhermitte, M., & Djenas, N. (2015). Emamectin benzoate (Proclaim®) mediate biochemical changes and histopathological damage in the kidney of male Wistar rats (*Rattus norvegicus*). *Toxicologie Analytique et Clinique*, 27(2), 72-80.

Khaldoun-Oularbi, H., Allorge, D., Zerrouki-Daoudid, N., Richeval, C., Aissania, H., Djennase, N., & Bahaf, M. (2015). Subacute toxicological effects of emamectine benzoate on Wistar rat testes: histopathological changes, determination of emamectin benzoate residues by Uplc-MS/MS And protective effect of vitamin C. *Agricul Food*, 3, 365-374.

Khaldoun-Oularbi, H., Richeval, C., Djenas, N., Aissani, H., Zerrouki-Daoudi, N., & Allorge, D. (2015). Néphrotoxicité d'un biopesticide, l'abamectine, chez le rat Wistar. *Toxicologie Analytique et Clinique*, 27(2), S66.

Khaldoun-Oularbi, H., Richeval, C., Djenas, N., Lhermitte, M., Humbert, L., & Baz, A. (2013). Effect of sub-acute exposure to abamectin "insecticide" on liver rats (*Rattus norvegicus*). In *Annales de toxicologie analytique* (Vol. 25, No. 2, pp. 63-70). EDP Sciences.

Lai, T., & Su, J. (2011). Effets du chlorantraniliprole sur le développement et la reproduction de la chenille légionnaire de la betterave, *Spodoptera exigua* (Hübner). *Journal of Pest Science*, 84 (3), 381-386.

Lebbas F. (2021): La biologie du lapin (site internet). *Cuniculture Magazine*. Disponible sur www.CUNICULTURE.info, page consulté le 10/06/2022.

Makhlouf, C. (2021). Etude de la toxicité de l'ivermectine chez le lapin d'une souche locale en algérie. *Sciences biologiques. UMMTO*. 489.

Martrenchard, L. (2021). Étude générale du lapin domestique (*Oryctolagus cuniculus*): domestication, répartition actuelle et perspective d'avenir (Doctoral dissertation).

Maurya, H., Kumar, T., & Kumar, S. (2018). Anatomical and physiological similarities of kidney in different experimental animals used for basic studies. *J Clin Exp Nephrol*, 3(09).

Mehdioui, F., Hellara, I., Neffati, F., Mezzour, H., & Najjar, M. F. (2009). Évaluation d'une technique enzymatique colorimétrique pour le dosage du cholestérol libre. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2009(412), 63-66.

Monnet, d. (2010). Détermination de la concentration sérique du cholestérol-ldl: comparaison entre une méthode directe de dosage et la formule de friedewald. *J. Sci*, 11(2-2010), 52-59.

Narwal, V., Deswal, R., Batra, B., Kalra, V., Hooda, R., Sharma, M. et Rana, JS (2019). Biocapteurs de cholestérol : Une revue. *Stéroïdes*, 143, 6-17.

Neuschl J, Kacmár P, (1995). Toxikologické hodnotenie pyretróidného insekticídu supermetrínu u králikov a bazantov [Toxicologic evaluation of supermethrin, a pyrethroid insecticide, in rabbits and pheasants]. *Dec*;40(12):383-6.

Olivier-Allaire M. : de Santé, H. A. (2011). Evaluation du débit de filtration glomérulaire et du dosage de la créatininémie dans le diagnostic de la maladie rénale chronique chez l'adulte. *Bio tribune magazine*, 41(1), 6-9

Onni,N., & Alatalo, P. (2010). Biomarkers of alcohol consumption and related liver disease. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*, 70(5), 305-312.

Pulce, C., de Lyon, C. A. P. T. V., Hermouet, C., & MSA, C. (2012). Abamectine : étude rétrospective des expositions aux produits phytopharmaceutiques à base d'abamectine. Recueillies par les Centres Antipoison et de Toxicovigilance (CAPTV) et le Réseau Phyt'attitude de la Mutualité Sociale Agricole (MSA).

Saleh A.; Sakr Z., Al-Sahaf O., Bahareth O. and Sarhan , (1998): «Toxicity of pyrethroid insecticide Tetramethrine in albino rats: Hematological and biochemical effects». *J. Egypt Germ., Soc, Zool, Vol, 25*, pp: 35-52

Salissard, M. (2013). La lapine, une espèce à ovulation provoquée. Mécanismes et dysfonctionnement associé : la pseudo-gestation (Doctoral dissertation).

Samuel O., et Saint Laurent L. Guide de prévention pour les utilisateursvdevpesticides en agriculture maraichère .(IRSST)institut de recherche en santé et sécurité du travail au Québec.2001.

Savary, C. (2014). Étude de la toxicité chronique et du potentiel cancérigène de contaminants de l'environnement séparément et en mélange sur les cellules HepaRG (Doctoral dissertation, Rennes 1).

Sharma D., Sangha G et Khera K., 2014. Triazophos-induced oxidative stress and histomorphological changes in ovary of female Wistar rats. *Pesticide Biochemistry and Physiology*. 117. 9-18

Stamatova-Yovcheva, K., Dimitrov, R. et Dilek, GO (2018). Etude radiographique de la topographie du système vasculaire hépatique et des voies biliaires du lapin. *Journal bulgare des sciences agricole*, 24 (3), 497-502.

Stamatova-Yovcheva, K., Dimitrov, R., Kostov, D. et Yovchev, D. (2012). Caractéristiques macromorphologiques anatomiques du foie chez le lapin domestique (*Oryctolagus cuniculus*). *Trakia Journal of Sciences*, 10 (2), 85-90.

Tlili Thiziri, Aroun Rabiha, Benamara Liza, Khaldoun-Oularbi Hassina, Daoudi Zerrouki Nacira, 2021. Study of the histofunctional characteristics of the ovarian structures of rabbits of the synthetic strain in the state of pregnancy. 12th World Rabbit Congress - November 3-5 2021 - Nantes, France, Communication BP-31, 4 pp.

Thundiyil, JG, Stober, J., Besbelli, N., & Pronczuk, J. (2008). Intoxication aiguë aux pesticides : un outil de classification proposé. *Bulletin de l'Organisation mondiale de la santé*, 86 , 205-209

Van Praag, E. (2003). Insuffisance cardiaque congestive chez les lapins.MediRabbits.com.

Vinay N, Ritu D, Bhawna *, Vijay K, Ritu H, Minakshi Sharmae, J.S. Ranac(2019). Cholesterol biosensors: A review. *Stéroid. jornal. Elsevier*,homepage : www.elsevier.com/locate/steroids 143,6-17

Ye, M., Beach, J., Martin, JW et Senthilselvan, A. (2013). Expositions professionnelles aux pesticides et santé respiratoire. *Journal international de recherche environnementale et de santé publique*, 10 (12), 6442-6471.

Zaouani M. (2010). Contribution à l'évaluation de la toxicité aigüe et subchronique d'un produit phytosanitaire (proclaim®) chez le rat wistar.

Zerrouki N, Lebas F, Gacem M , Meftah I et Bolet G., (2014)Reproduction performances of synthetic rabbit line and rabbits of local populations in Algeria, in 2 breeding locations. *Word rabbits Sci science.*,2014. 22: 269-278.

Zappa, S. (2002). Expression et caractérisation du phosphate alcalin de l'Euryarchaeote Hyperthermophile *Pyrococcus abyssi* (Doctoral dissertation, Institut National Polytechnique de Lorraine).

Zhang, K., Li, T., Shan, X., Lu, R., Zhang, S. et Xu, H. (2021). Cholestérol : bioactivités, modification structurelle, mécanismes d'action et relations structure-activité. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry* , 21 (14), 1830-1848.