

**REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET
POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE MOULOUD MAMMARI DE TIZI OUZOU**



**FACULTE DES SCIENCES BIOLOGIQUES ET DES SCIENCES AGRONOMIQUES
DEPARTEMENT DE BIOLOGIE**

MEMOIRE DE FIN D'ETUDE
En vue de l'obtention de Diplôme de Master
En : Science Biologique
Spécialité : Biologie et physiologie de la reproduction

**Etude des effets d'un pesticide sur la corne
utérine chez la lapine**

Présenté par : **CHITTI Ferroudja**
SEMAH Chahinez

Membres du jury

M^r KALEM A	MCA	ISV-U.Blida1	Président
P^r DAOUDI ZERROUKI N	Professeur	UMMTO	Promotrice
M^{elle} TLILI T	Enseignante doctorante vacataire	UMMTO	Co-promotrice
M^r MOULOUA A.K	MCA	UMMTO	Examineur 1
M^{elle} AROUN R	Enseignante doctorante vacataire	UMMTO	Examinatrice 2

2021/2022

Remerciements

Avant tout nous remercions Dieu tout puissant, le Clément et le Miséricordieux pour toute sa bonté. Il nous a donné la force, la santé, les moyens et le courage pour accomplir ce travail que j'espère être utile.

*Tous nos remerciements pour notre encadreur **M^{me} DAOUDI ZARROUKI NACIRA** professeur à l'université Mouloud MAMMERY de Tizi-Ouzou pour avoir accepté de diriger avec beaucoup d'attention et de soin ce travail. Elle a été très patiente lors de nos questions, ses explications, ses conseils et ses recommandations.*

*Nous remercions également notre Co-promotrices **M^{elle} TLILI T** ainsi que nos examinateurs **M^{elle} AROUN R**, doctorantes enseignante vacataire à l'université Mouloud MAMMERY de Tizi-Ouzou et **M^r MOULOUA A.K** maître de conférences A à l'université mouloud MAMMERY de TIZI-OUZOU pour leur précieux soutien et leur disponibilité. On tient à vous souhaiter un bon courage et une bonne réussite dans vos futurs projets.*

*Nos chaleureux remerciements **M^r. KALEM A** maître de conférences de classe A à l'Institut National des Sciences Vétérinaires de l'Université de Blida, de présider ce jury.*

Nos vifs remerciements vont à tous les amis, et collègues qui n'ont pas cessé de nous encourager même par un mot pour l'achèvement de ce travail.

Dédicaces



Je dédie ce modeste travail.

*Au symbole de tendresse et de sympathie, mon cher père **MOHAND OUIDIR** et ma chère mère **GHANIA** pour leurs amour et encouragements et efforts tout au long de mes nombreuses années d'études.*

*A mes chers frères à : **AMOKRANE, YANIS, RAYANE***

*A ma chère sœur : **MELINA***

A toute ma grande famille, voisins et voisine.

*A Mes amis et camarades de travail et d'études spécialement mon binôme **SEMAH CHAHINEZ**, pour leur aide et cette expérience inoubliable qu'on a passé ensemble.*

A tous mes collègues (promotion de biologie et physiologie de la reproduction)

A tous ceux qui me sont chers.

FERROUDJA



Dédicace

Je dédie ce mémoire à mes parents

A ma très chère mère Houría, toi qui m'as soutenu, épaulé et toujours aidé à aller de l'avant et donner le meilleur de moi-même, sans toi je ne serais pas parvenue à réaliser ce travail. Merci à la plus merveilleuse des mamans.

*A mon père Salah, merci pour ta présence, ton soutien et ton assistance,
Que dieu vous protège.*

A ma très chère sœur : Anías.

A toute ma grande famille, oncles, tantes, cousins et cousines et leurs familles

A mes très chères amies : Célia, Aldjia, Aziza, Chabha.

A mon binôme Ferroudja, je te souhaite un avenir à la hauteur de ton ambition, que notre amitié dure.

A toute la promo BPR 2021/2022.



Chahínez

SOMMAIRE

Partie I : Étude bibliographique

Introduction	1
Chapitre I :Généralité sur les pesticides	
Généralités sur les pesticides	3
I.1. Perturbateurs endocriniens.....	2
I.1.1. Définition d'un pesticide	2
I.2. Composition d'un pesticide	2
I.3. Intérêt d'utilisation des pesticides.....	3
I.4. Classification des pesticides	3
I.4.1. Selon les organismes vivants visés	3
I.4.1.1 Fongicides	3
I.4.2. Classifications chimiques des pesticides	5
I.4.3. Classification selon caractéristiques physico-chimiques	5
I.4.4. Classification selon l'usage.....	6
I.4.5. Classification selon les risques	6
I.7.Effet des pesticides sur la santé humaine.....	7
I.7.1. Sur le système endocrinien	8
I.7.2. Sur le système immunitaire.....	8
I.7.3. Sur la reproduction et la fertilité	9
I.8. Effets cancérogènes des pesticides	9
I.9. Modes d'exposition aux pesticides	9
I.9.1. Exposition chronique	9
I.9.2. Exposition aigue.....	10
II.1. Abamectine	10
II.1.2 Mode d'action.....	11
II.1.3. Toxicité.....	11
Chapitre II : Rappels anatomo-Histologique et physiologique.....	
I. Rappels anatomiques et physiologiques.....	13
I.1. Anatomie du tractus génital femelle.....	13
I.1.1. Ovaires	13
I.1.2. Oviductes	13
I.1.3. Utérus	14

I.1.4. Vagin.....	14
I.2. Description histologique	14
I.2.1. Cornes utérines.....	14
I.2.1.1. Muqueuse ou endomètre	14
I.2.1.2 Musculeuse ou myomètre	14
I.2.1.3. Séreuse ou adventice.....	15
I.2.2. Col utérin	15
I.2.2.1. Muqueuse	15
I.2.2.2. Musculeuse	15
I.2.2.3. Séreuse	15
I.3. Physiologie de l'utérus au cours de la gestation et du repos	15
I.3.1. Evolution de la morphologie du tractus génital au cours de la gestation et au repos	15
I.3.2. Physiologie des cornes utérines	16
I.3.2.1. Période anœstrus	16
I.3.2.2. Période d'œstrus.....	16
I.3.2.3. Période lutéale.....	16
I.3.2.4. Période de la gestation	16
I.4. Fécondation	16
I.5. Développement embryonnaire	17
I.6. Développement fœtal	18
I.7. Développement placentaire	19
I.8. Mise bas (parturition).....	20
I.9. Pseudo gestation.....	20
II.1. Profil endocrinien.....	20
II.1.1. Axe hypothalamo-hypophysaire.....	20
II.1.2. Régulation de la GnRH.....	21
II.1.3. Axe gonadotrope.....	21
II.1.4. Hormones sexuelles	22
II.1.4.1. Œstrogènes.....	22
II.1.4.2. Progestérone	22
II.1.5. Endothéline dans la physiologie de l'utérus	22
II.1.6. Prolactine	23
II.1.7. Ocytocine.....	24

Partie II : Expérimentale
Chapitre I : matériel et méthodes

I.1. Objectif d'étude.....	25
I.2. Modèle animal.....	25
I.3.Suivie des poids.....	25
I.2. Examen microscopique.....	25
I.2.1 Préparation des coupes histologiques.....	25
I.2.2.Mesures morphométriques	29
I.2.3.Analyse statistique	29

Chapitre II: Résultats et discussion

II.1. Poids corporel.....	30
II.2. Poids des appareils reproducteurs et des cornes utérines	31
II.3. Etude histomorphométrique	32
II.3.1.Observation histologique	32
II.3.2.Epaisseur des couches des cornes utérines	35
II.3.2.1. Epaisseur du périmètre	35
II.3.2.2. Epaisseur du myomètre	36
II.3.2.3. Epaisseur de l'endomètre.....	36
II.3.3. Surface des glandes endométriales, leurs lumières et de l'épithélium glandulaire	36
II.3.4. Taille des cellules de l'épithélium et leur noyau	37
II.3.5. Rapport Nucléo/ cytoplasmique	38
Conclusion et perspectives	47

Références bibliographiques

Résumé

Liste des Figures

Figure 01: Structure chimique de l'abamectine	10
Figure 02: Action de l'ivermectine sur les canaux chlorure dépendants du Glutamate au niveau de la synapse inter-neuronal d'un parasite	11
Figure 03: Schéma de l'appareil génital de la femelle	13
Figure 04: Les différents stades de fécondations	17
Figure 05: Les différentes étapes de formation de blastocyste chez la lapine.....	18
Figure 06: Photo d'un embryon au stade Morula et Blastocyste.....	18
Figure 07: Le placenta de la lapine	19
Figure 08: Schéma représente l'hypothalamus et l'hypophyse selon la coupe sagittale....	21
Figure 09: Effet d'ET-1 sur les contractions utérines et les différentes voies de signalisation impliqué.....	23
Figure 10 : la biosynthèse et la sécrétion de la prolactine	23
Figure 11 : Résumé de l'étude histologique	28
Figure 12: Poids initial (Pi) et poids final (Pf) des lapines, exprimés en (g) en fonction du Lot	30
Figure 13 : Poids moyens en (g), de l'appareil reproducteur et des cornes utérines dans les différents lots.....	31
Figure 14 : Caractéristiques histologiques des différentes couches des cornes utérines des lapines témoin et traitées à l'abamectine colorées à l'HE : A : lot témoin ; A' : lot traitée ; P : périmètre ; M : Myomètre ; E : Endomètre ; L : Lumière.....	32
Figure15 : coupe histologique de la corne utérine d'une lapine traitée à l'abamectine colorées à l'HE : p : périmètre ; M : myomètre ; E : endomètre ; D : droite.....	33
Figure 16 : coupe histologique de la corne utérine d'une lapine traitée à l'abamectine colorées à l'HE : P : périmètre ; M : Myomètre ; E : endomètre ; L : lumière ; VS : vaisseaux sanguins ; Ls : lésions.....	33
Figure17 : coupe histologique de la corne utérine des lapines témoins coloré a HE : E : endomètre ; L : lumière ; GE : glande endométriale ; S : sécrétion ; EpG : épithélium glandulaire.....	34

Figure18 : coupe histologique de la corne utérine des lapine traitées à l'abamectine colorées à l'HE : E : endomètre ; L : lumière ; GE : glande endométriale.....	34
Figure 19 : Coupe histologique de l'épithélium endométriale des cornes utérines des lapine témoins coloré a HE : Ep : épithélium endométriale ; GE : glande endométriale ;LG : lumière de la glande ; L : lumière de la corne	35
Figure20 : coupe histologique de l'épithélium endométriale des cornes utérines des lapines traitée à l'abamectine coloré a HE : NC : noyau de la cellule épithéliale ; CE : cellule de l'épithélium endothéliale ;L :lumière endométriale	35
Figure 21 : Epaisseur moyen du périmètre des cornes utérines (µm)	35
Figure22 : Epaisseur moyen du Myomètre des cornes utérines (µm).....	36
Figure 23 : Epaisseur moyen de l'endomètre des cornes utérines (µm)	36

Liste des tableaux

Tableau I : classification des pesticides selon OMS	4
Tableau II : Tableau I.2 : les catégories de pesticide selon usage	6
Tableau III : Tableau 03 : Effets des pesticides sur la santé humaine.....	7
Tableau IV : pesticides perturbateurs endocriniens communs et leurs effets	8
Tableau V : Evolution morphologique de tractus génital chez la lapine gestante et en Repos.....	15
Tableau VI : Consommables et réactifs utilisée	30
Tableau VII : Répartition des lapines en lots avec leurs poids initiaux.....	31
Tableau VIII : La surface des glandes endométriales et leurs lumières, et épithélium.....	37
Tableau IX : Le diamètre de la glande et de la lumière (μm).....	37
Tableau X : La hauteur des cellules épithéliale et leurs noyaux et le rapport nucléo- cytoplasmique	38

Liste des abréviations

DL : Dose Létale.

ET-1 : Endothéline type 1

ETA : Récepteur a l'Endothéline type A

FSH : folliculo- stimulating hormone

HCG : Hormone chorionique gonadotrope

LH : Lutienizing hormone

OT : Ocytocine

PRL : Prolactine

PIF : Prolactin-inhibiting factor

PGE2 : Prostaglandine E2

PGF_{2α} : Prostaglandine F_{2α}

PPS : Produit phytosanitaire .

PE : Perturbateur endocrinien .

SI : Système immunitaire .

TSH :Thyroïde stimulating hormone

µm : Micromètre.

µm² : Micromètre carré.

Introduction

L'utilisation des pesticides est toujours sujette à risque. D'après l'Organisation Mondiale de la santé (**OMS**), plus de 1000 produits pesticides sont utilisés à travers le monde en agriculture. L'organisation des nations unies pour l'alimentation et l'agriculture (**FAO**) rapporte des augmentations régulières des quantités de pesticides utilisées dans le monde depuis les années 1990.

En Algérie les quantités de pesticides utilisés sont passées d'environ 3300 tonnes de matière active en 2005 à plus de 4000 tonnes de matière active en 2014 (**FAOSTAT, 2017**). Le problème des pesticides réside dans la façon dont ils sont utilisés. En effet la plupart des agriculteurs ne sont pas sensibilisés aux risques liés à l'utilisation des produits phytosanitaires. Ils ignorent et ne respectent pas la réglementation et manipulent incorrectement les pesticides.

La contamination de nos aliments par les pesticides constitue le plus grand facteur de pénétration dans notre organisme, un véritable cocktail de molécules de pesticides mis en cause dans l'apparition de la plupart de cancers, de troubles neurodégénératifs et de perturbations endocriniennes dont résulte des troubles de la reproduction : les infertilités masculines et féminines (**INSRM., 2013**).

En ce sens, notre travail vise à rechercher les effets d'un pesticide à base d'abamectine administré à des lapines nullipares en doses répétées, sur les structures utérines. Le présent manuscrit est rédigé dans le cadre d'un projet de recherche dirigé par la professeure Daoudi Zerrouki Nacira au niveau du laboratoire de ressources naturelles. La présente étude traite trois grande parties ; une partie rappels bibliographiques, une partie matérielle et méthode et une partie résultats et discussion et nous terminons par une conclusion et quelques perspectives et la liste des références bibliographiques.

Partie I

Etude bibliographique

Chapitre I

Généralités sur les pesticides

I.1. Perturbateurs endocriniens

Le Perturbateur endocrinien est une substance exogène ou un mélange qui possède des propriétés qui pourraient conduire une perturbation endocrinienne chez un organisme intact, sa descendance ou des sous-populations résultant de changements dans la fonction endocrine (Multigner et Kadhel, 2008).

I.1.1. Définition d'un pesticide

Les pesticides se sont des expressions utiliser comme produits antiparasite à usage agricole et lutter contre les ennemis des cultures, protection des plantes, produits agro pharmaceutique et phytopharmaceutique. (Dommage, 2005).

Les pesticides en terme général utilisé pour signaler les substances naturelles ou de synthèse capable de contrôler, attiré, réguler la croissance et développement des organismes vivants, ils sont l'un des rares substances qui sont à la fois toxiques et délibérément rejetés dans l'environnement (Djabali et Khelili, 2009).

I.2. Composition d'un pesticide

Un pesticide est composé d'un ou plusieurs matières actives, qui donnent à ce dernier un effet toxique et leurs propriétés. Pour assurer une bonne efficacité du produit ils rajoutent des adjuvants (Boland et al., 2004).

- Les solvants : utiliser quand la matière active doit être de forme liquide. Si la matière active est dissoute le diluent peut-être utiliser comme huile.
- Les émulsifiants : pratiqué pour les produits liquides concentrés, afin de les diluer et stabilisé le mélange uniformément dans l'eau.
- Les agents mouillants : Ils sont utilisés pour que les gouttelettes du pesticide s'étendre et occupe une plus grande surface sur l'organisme vivant et permet au produit de le pénétré.
- Les substances porteuses : ce sont des substances qui diluent et portes la matière active dont la forme sèche pour la stabilisé.
- Les agents dispersants : rajoutés pour les pesticides en poudre pour les disperser dans l'eau avant d'être appliqué, possède le même rôle que l'émulsifiant, ils ne sont pas solubles dans l'eau.
- Les agents adhésifs : ont le rôle dans la fixation de pesticide sur la cible.

I. 3. Intérêt d'utilisation des pesticides

Ils sont utilisés depuis plus d'un siècle. Selon **Calvet et al (2005)** l'intérêt des pesticides est classé à trois groupes, on distingue la protection des végétaux et leurs produits, l'entretien des espèces non agricole et l'aspect sanitaire de l'utilisation des pesticides.

I.4. Classification des pesticides

Les pesticides sont des substances ou un mélange de substances qui se diffère de leurs propriétés physique ou chimique. Ils sont classes sur la base de leurs propriétés et besoins (**Ishwar et al., 2017**).

I.4.1. Selon les organismes vivants visés

Selon **Periquet et al (2004)** on distingue des pesticides utilisés dans la culture des fruits et légumes sont les fongicides, herbicides, insecticides, pesticides.

I.4.1.1 Fongicides

Utilisés pour la protection contre le développement de champignons parasites, se devise en deux groupes fongicides minéraux et organique a produits synthétique (**Periquet et al., 2004**).

I.4.1.2 Insecticides

Ils sont connus par le nom de biocides destinés pour détruire les insectes (**Dufaure, 2012**), par le disfonctionnement physiologique au niveau moléculaire et cellulaire pour inhiber la reproduction.

Selon **Louchahi (2015)** : il existe trois types selon leurs modes d'action

Insecticides agissant sur le système nerveux (exemple organochlorés ...)

Insecticides agissant sur la respiration cellulaire (exemple roténome ...).

Insecticides régulateurs de croissance (exemple Benzhydrazide ...).

I.4.1.3 Herbicides

Les herbicides sont en deuxième place après les insecticides utilisés dans les cultures sous abris et cultures légumineuses, leurs fonctions sont d'éliminer les adventices qui rentre en concurrence avec les plantes en ralentissant leurs croissances. **Louchahi (2015)** a signalé que ces composés peuvent êtres sélectifs ou non sélectifs suivant leurs modes d'action sur les plantes, Ils peuvent être :

- Perturbateurs de la photosynthèse.
- Inhibiteur de la division cellulaire.

I.4.1.4. Les pesticides

Selon **Rahmoune (2015)** et **Ramade (2005)** ont citée quatre types de pesticides

Acaricides : utilisés contre les acariens phytophages.

Nématocides : utilisés contre les nématodes parasites des végétaux.

Rodenticides : utilisés contre les petits rongeurs.

Mollusculicides : faire face au mollusque et les escargots.

La classification des pesticides selon OMS (Organisation mondiale de la santé) est citée dans le tableau suivant :

Tableau I : Classification des pesticides selon OMS (UITA, 2004) anonyme.

Code	Classe	Code	Classe
AC	Acaricide	L	Larvicide
AP	Aoharicide	M	Molluscide
B	Bactériostatique	MT	Miticides
FM	Famigant	N	Némacides
F	Fongicides et autres utiliser pour le traitement de semence	O	Autre usage contre les agents pathogènes des plantes
FST	Fongicide pour traitement des semences	PGR	Régulateur de croissance des plantes
H	Herbicide	R	Rongicides
I	Insecticide	-S	Pesticides appliqués au sol, non utiliser avec les herbicides PGRS
Ix	Ixocide	RP	Répulsif
IGR	Insecticide régulateur de croissance	SY	Synergique

I.4.2. Classifications chimiques des pesticides

Cette classification se base sur la nature chimique de la substance active majoritaire qui compose le produit phytosanitaire. On distingue les groupes chimiques suivant : les organochlorés, les organophosphorés, les carbamates et les pyrethynoides (Marbet, 2008).

- **Organochlorés**

Les organochlorés sont les substances qui renferme on moins une liaison carbone-chlore (El -bakouri,2006) la matière active se compose de chloration hydrocarbure aromatique, le DDT fut en quelque sorte le précurseur de cette famille ; avec l'apparition de l'aldrine de la dieldrine de l'heptachlore et du lindane (Chebab,2008).

Ces PPS (produit phytosanitaire) se dégradent après plusieurs années ainsi ils présentent un danger pour l'environnement et les êtres vivants (Roula,2009).

- **Organophosphorés**

Ces pesticides contiennent en moins une liaison carbone-phosphore ; ils sont mal utilisés et mélanger avec les composants dérivés de l'acide phosphorique (Sylvain, 2007).

Ils sont des esters obtenus en faisant réagir plusieurs alcools avec l'acide orthophosphorique ou l'acide Thio phosphorique (Chebab,2009). Les organophosphorés restes ont une demi-vie dans l'atmosphère de quelques heures (EPA, 2004).

- **Carbamates**

Les carbamates ont une action anti choline estérasique, ils sont des dérivés de l'acide carbonique, leurs toxicités se diffères selon la matière active qui le comprend (Bouchan et Lemoin, 2003).

- **Pyrethynoides**

Ils sont des esters dérivés d'un noyau cyclopropane, employés comme des insecticides, ils ont une toxicité sélective ; ils présentent une toxicité très limitée pour les mammifères par contre élevés chez les poissons et les bactéries (Roula, 2009). Parmi ces insecticides on cite le Perméthrine (ISERM, 2013).

I.4.3. Classification selon caractéristiques physico-chimiques

Selon (AFSST 2010) les principales propriétés physico-chimiques des pesticides sont :

- Etat physique : solide, cristallisé, liquide, gazeux ; la couleur et l'odeur peuvent être aussi distingué.

- La tension de vapeur : caractérise l'aptitude d'une substance active à se volatiliser (pascal)

- Constate de Henry : caractérise l'aptitude d'une substance active ($\text{Pa}/\text{m}^3/\text{mol}$)

▪ La solubilité dans l'eau/ solvant organique : c'est l'aptitude de la substance active à se solubiliser (mg/L).

I.4.4. Classification selon l'usage

Les pesticides sont utilisés dans plusieurs domaines, pour lutter contre les organismes nuisibles ; il existe six catégories de pesticides selon l'usage (Calvet et al., 2005).

Le tableau ci-dessous représente les différentes catégories des pesticides selon leurs usages

Tableau II : les catégories de pesticide selon usage (Calvet et al., 2005).

Catégories de pesticides	Leurs usages
Fongicides Insecticides Acaricides Bactéricides	Cette catégorie est utilisée pour la culture des végétaux et lui assuré un bon milieu.
Les insecticides Bactéricides	Stockage des produits végétaux
Les herbicides	Ces pesticides pour désherbés les voies de circulation routière et ferrée ainsi que dans les zones industrielle
Insecticides Fongicides	Pesticides

I.4.5. Classification selon les risques

L'utilisation des pesticides implique des risques pour les humains et les animaux, pour cela les agriculteurs doivent prendre en considération les dangers suivant afin d'éviter le maximum de risque (Boland et al., 2004).

Selon l'Organisation mondiale de la santé (WHO, 2010), on distingue 5 classes des pesticides établie à partir de leurs risques :

Classe Ia : pesticides extrêmement dangereux ; la DL50 pour le rat (mg/kg du poids corporel) est inférieure 5mg pour la voie orale et <50 mg pour la voie cutané.

Classe Ib : pesticides très dangereux, la DL50 comprise pour 5-50 mg par la voie orale et 50- 200 mg pour l'ingestion cutané.

Classe II : pesticides modérément dangereux, est comprise entre 50-2000 mg pour l'intoxication par voie orale et 200 -20000 mg par voie cutané.

Classe III : pesticides légèrement dangereux, la DL50 plus de 2000 mg pour les deux voies d'absorption orale et cutanée.

Classe U : sont susceptibles de présenter l'intoxication, la DL50 est supérieure à 5000mg pour les voies cutanées et buccale.

I.5. Principaux pesticides

Des études ont été faites dans la région agricole de Biskra, l'Algérie utilise 33 pesticides plus souvent dont 42,5 % des insecticides, 32,5% des fongicides et 1,25% des nématocides, l'intensité d'utilisation des pesticides est élevée en Algérie comme tous les pays en cours de développement (**Rahmoune et al., 2018**).

Elle utilise entre 6000 à 10000 T/ans de pesticide qui correspond à 15% par rapport des besoins normatif 50000 (**Moussaoui et Tchoulak, 2005**).

I.6. Toxicités des pesticides

La toxicité des pesticides est exprimée par DL50 (la dose létale 50 qui représente le poids de substance nécessaire pour tuer 50% des animaux en expérience) présenté par mg ou g par kg d'animal. La DL50 des pesticides se situe entre 1 - 2000 mg/kg ; aussi cette notion désigne le type de la toxicité aigu (immédiate) ou chronique (à long terme) par l'absorption répétées de la substance (**Benzine, 2006**).

I.7. Effet des pesticides sur la santé humaine

De nos jours les pesticides présentent des facteurs de risque pour la santé humaine, des études épidémiologiques montrent l'apparition de plusieurs maladies graves associées à l'exposition professionnelle des pesticides chez les hommes et femmes. (Tableau III)

Tableau III : Effets des pesticides sur la santé humaine (**Baldi et al., 2013**).

Pathologies	Exemple
Troubles neurologiques	Maladies de Parkinson et d'Alzheimer (INSRM., 2013).
Trouble de la reproduction	L'infertilité masculine et féminine et des effets toxiques sur la spermatogénèse (Baldi et al., 2013).
Altération de développement	Augmentation du niveau de stress oxydatif (diminution du poids à la naissance, restrictions de la croissance intra-utérine, dommage d'ADN (Jabłońska-Trypuć et al., 2017).
Cancers	Apparition de toute forme de cancer surtout cancer de la prostate chez les hommes et cancer du sein chez la femme (INSRM., 2013).

I.7.1. Sur le système endocrinien

Certains pesticides jouent un rôle de perturbateur endocrinien qui est défini selon l'OMS (toute substance chimique étrangère à l'organisme peut interférer avec le fonctionnement d'un système endocrinien et induire des effets délétères sur cet organisme).

La toxicité des PPE intervient indirectement sur l'organisme ils ont un effet sur la synthèse, la dégradation, le transport et le mode d'action des hormones. (Girard et al., 2019). Les principales pesticides PE et leurs effets sur les hormones sont présentés dans le tableau suivant :

Tableau IV : pesticides perturbateurs endocriniens communs et leurs effets (Mc Kinlay et al., 2008).

La famille	Pesticide (exemple)	L'usage	Hormone qui perturbe
Les organochlorés	DDT, Aldrin	Insecticides	Androgène, œstrogène, prolactine
Les organophosphorés	Méthyl Parathion chlorpyrifos Dichlorvos	Insecticides Herbicides	Œstrogène, hormones thyroïdiennes
Les carbamates	Bendicab Carbo furane	Herbicides Fongicides	Androgène ; œstrogène ; stéroïde
Les Pyrethroides	Cyperméthrine Deltaméthrine Tetraméthine	Insecticides	Œstrogène, progestérone
La Triazine	Atrazine	Herbicides	Androgène

I.7.2. Sur le système immunitaire

L'immunotoxicité du système immunitaire est l'atteinte du SI (les cellules de la moelle osseuse, Thymus, Rate, Ganglions lymphoïdes) qui protège le corps humain et animal contre l'invasion de substances étrangères.

Des analyses quantitatives ont été faites sur les agriculteurs exposés aux pesticides ont été prouvés que les PPS interviennent dans la dégradation du système immunitaire par exemple induit un abaissement du taux d'hémoglobine G chez les agriculteurs à forte concentration sanguine (Amandide et al., 2020).

I.7.3. Sur la reproduction et la fertilité

Certaines études et expérimentations sur des animaux ont montré que l'exposition professionnelle aux produits chimiques exemple PPS Les problèmes de la fertilité féminine et masculine. Chez les femmes les pesticides peuvent gêner la fertilité, toute en relation avec les perturbateurs endocriniennes spéculativement (**Damstra et al., 2002**). Estimé par le cycle ovulatoire et l'évaluation du bilan hormonale de la reproduction (**INSERM, 2013**).

Chez des familles agricoles plusieurs études en démontrées des cas de retard de fécondité, avortement spontané, accouchement prématuré, chez l'homme des malformations de l'appareil reproducteur, malformation congénitale (**Narbonne, 2008**). Et diminution de production des spermatozoïdes ainsi que leurs mobilité (**Onli et Louis, 2001**).

I.8. Effets cancérigènes des pesticides

Les pesticides présentes plusieurs risques pour l'homme ; parmi ces risques sanitaires les plus dangereux le cancer a nombreux types chez les employeurs des pesticides (**Multigner., 2005**). Plusieurs mécanismes de cancérogénèse conduisant à des hémopathies malignes lies aux pesticides ; les plus fréquent chez les agriculteurs exposés aux PPS sont mécanisme génotoxique (anomalie cytogénétique) et mécanisme immunitaire (dégradation du SI) (**Amandine et al., 2020**).

I.9. Modes d'exposition aux pesticides

L'utilisation de produits phytosanitaires en agriculture provoque des problèmes de santé pour le publique, les pesticides sont absorbés par la voix cutané ou respiratoire ou digestive, les utilisateurs exposer à ces substances risquent d'être attient soit par le contact cutané ou inhalation (**Nebigmenaa et Hamdache, 2019**). On distingue deux types d'intoxication des pesticides selon le mode d'exposition :

I.9.1. Exposition chronique

Les personnes exposées à de faibles doses de pesticides durant des jours, mois, années d'une manière répétée qui sont susceptibles de s'accumuler dans l'organismes ou même touché certains organes (**Conso et al., 2002**) ; peuvent avoir des effets toxiques à long terme aux pesticides (organochlorés et /ou carbamate) et augmentent certains troubles cognitifs (**Cordier et Coumoul, 2018**).

I.9.2. Exposition aigue

Selon **Cherin et al (2012)** après une exposition à forte dose a un pesticides une intoxication de courte durée se manifeste immédiatement par des signes locaux (irritation de la peau, réaction allergique...) et des troubles anxiodépressifs sont enregistrés chez des agriculteurs qui utilisent de forte dose des pesticide (**Cordier et Coumoul., 2018**).

II.1. Abamectine

L'abamectine est utilisée pour le traitement des arbres fruitiers, légumes et cultures environnementales, elle appartient à la famille des avermectines. L'abamectine est un mélange de 80% d'ivermectine ($C_{48}H_{72}O_{14}$) B_{1a} et 20% d'abamectine ($C_{47}H_{72}O_{14}$) B_{1b}, qui sont des lactones macrocycliques naturelles issue de la fermentation d'un actinomycète du sol (*Streptomyces avermitilis*), ces deux composants ont les mêmes propriétés biologiques et toxicologiques (**Magdy et al.,2016**). Elle est dotée de propriétés acaricides et insecticides.

Elle agit par contact et ingestion, elle pénètre dans la feuille sur laquelle elle a été appliquée ; elle y reste stockée et la protège contre les ravageurs piqueurs et broyeurs, ce qui confère au produit une longue durée d'action (**Corine et al.,2012**). L'abamectine se dégrade très rapidement à la lumière stable aux PH 5 à 9 à 25°C dans l'eau et non facilement biodégradable (**Jargot et al.,2013**) (Figure 01).

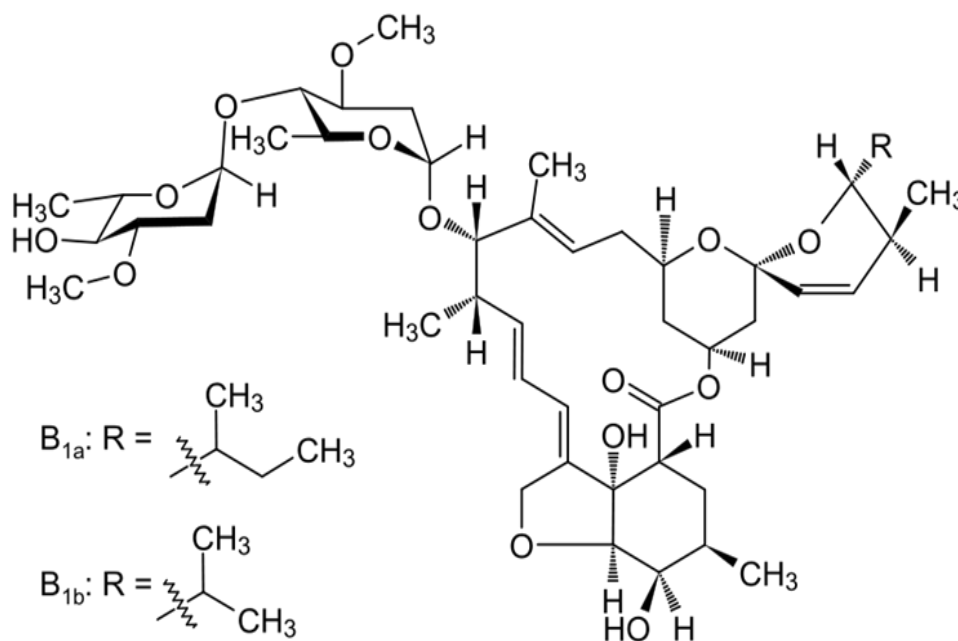


Figure01 : Structure chimique de l'abamectine (**Jargot et al.,2013**).

II.1.2. Mode d'action

L'abamectine est neurotoxique. Elle empêche la transmission de l'influx nerveux des nerfs aux muscles. Les ravageurs sont rapidement paralysés, cessent de se nourrir et meurent après 3 à 4 jours. Elle a un double mécanisme d'action :

*Les avermectines, agissent en stimulant la production d'acide aminobutyrique, neurotransmetteur inhibiteur GABAergique responsable de l'arrêt de la transmission nerveuse.

*Active le canal chlore induisant un effet inhibiteur responsable d'un blocage de l'influx nerveux (Corine et al.,2012) (Figure 02)

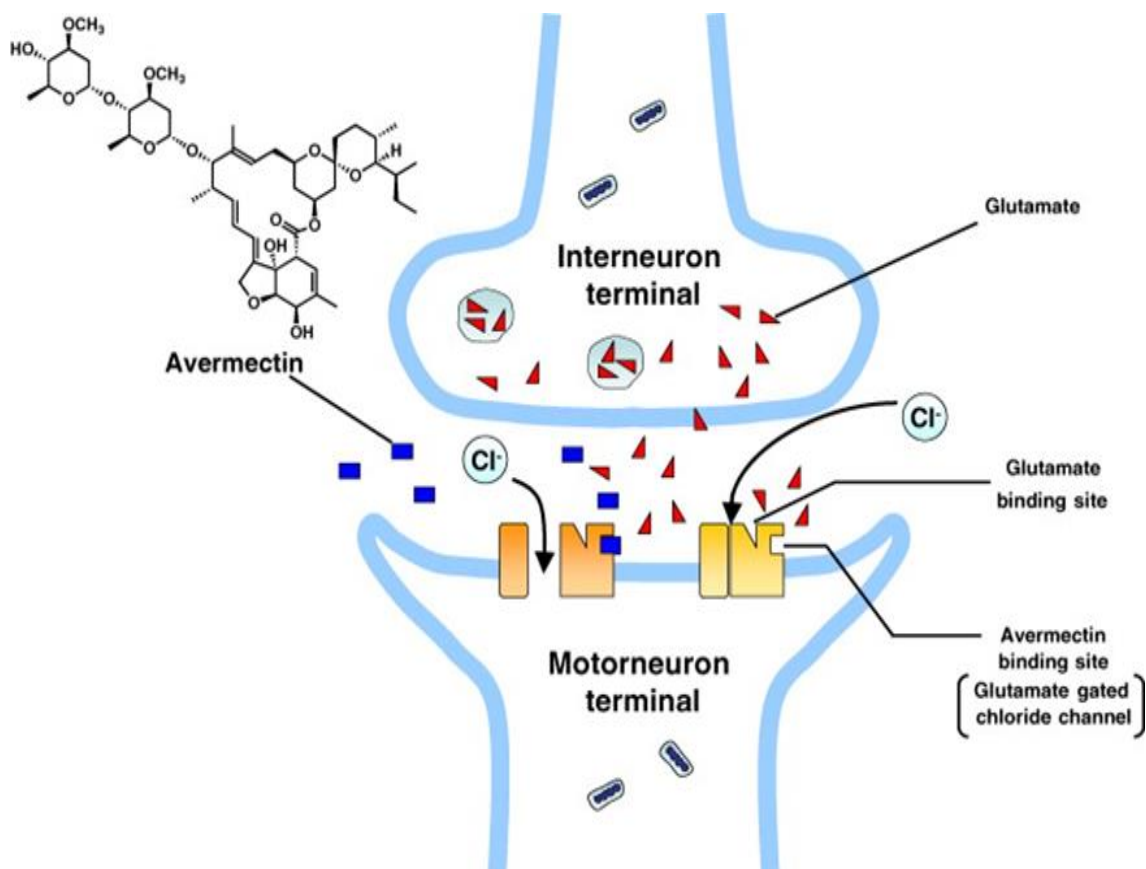


Figure02 : Action de l'avermectine sur les canaux chlorure dépendants du Glutamate au niveau de la synapse inter-neuronal d'un parasite (Omura, 2008).

II.1.3. Toxicité

L'abamectine est un produit hautement toxique pour les insectes et peut aussi être toxique pour les mammifères. Les préparations concentrées émulsifiables peuvent causer une irritation légère à modérée des yeux et une légère irritation de la peau. Les symptômes d'intoxication observés chez les animaux de laboratoire comprennent la dilatation des

pupilles, les vomissements, les convulsions / ou les tremblements et le coma. L'abamectine agit sur les insectes en interférant avec la transmission neuronale et neuromusculaire. Il agit sur un type spécifique de synapse situé uniquement dans le cerveau et est protégé par la barrière hémato-encéphalique.

Cependant, à des doses très élevées, la barrière mammalienne peut être pénétrée, entraînant des symptômes de dépression du SNC (**Bøels et al.,2012**).

Chez l'homme les effets d'une intoxication à abamectine peuvent varier selon le taux d'exposition à cette dernière. Une toxicité légère provoque des nausées, des vomissements, de la diarrhée et une faiblesse, une toxicité modérée peut inclure des pupilles dilatées, des nausées, un ptosis, une confusion, un coma et des convulsions, une insuffisance respiratoire, une acidose, dans de rare cas, la mort peut survenir en cas d'intoxication grave (**Pirasath et al.,2021**).

Chapitre II

Rappels Anatomohistologique et physiologique

I. Rappels anatomiques et physiologiques

I.1. Anatomie du tractus génital femelle

Présente une certaine différence par rapport à d'autre femelle d'espèce différente, se compose de : Les ovaires. Le pavillon, l'ampoule et l'isthme constituent l'oviducte. Bien qu'extérieurement les cornes utérines soient réunies dans leur partie postérieure en un seul corps qui forme utérus (bicorne) et le vagin (Lebas et al., 1996)(Figure03).

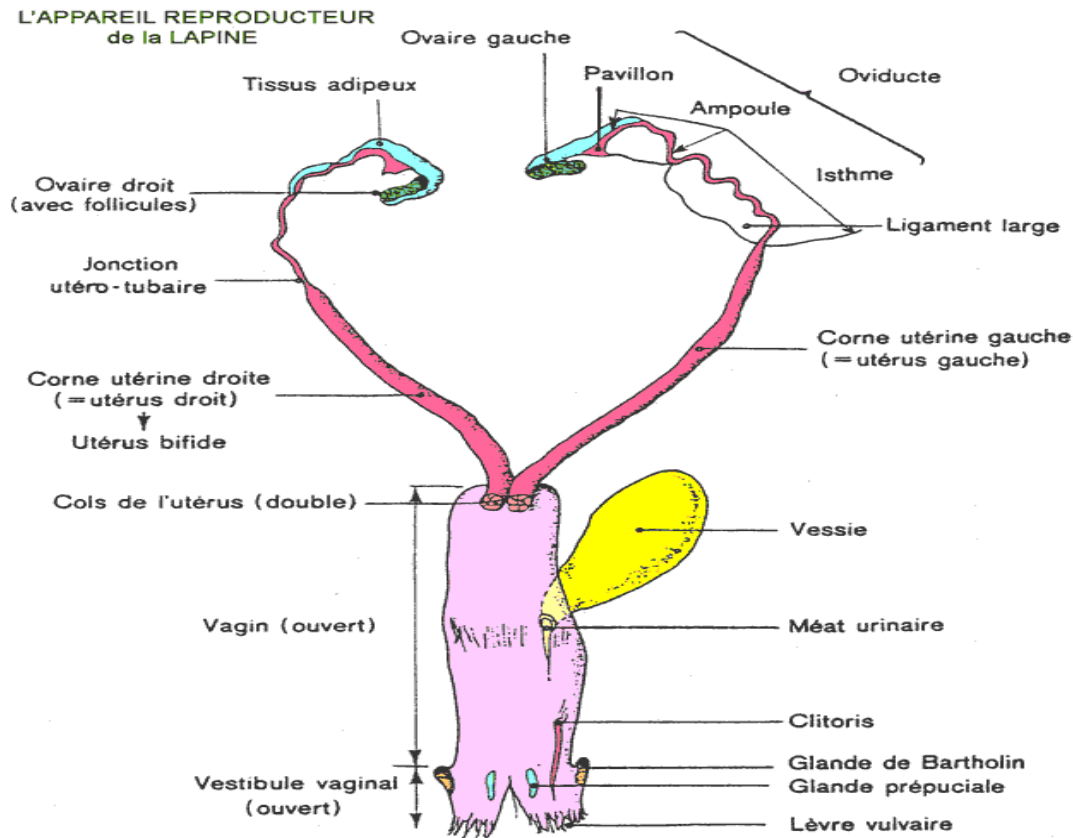


Figure03 : Schéma de l'appareil génital de la femelle (Lebas et al., 1996).

I.1.1. Ovaires

Ils sont de forme ovoïde, situés dans la région abdominale de chaque côté de la région lombaire au bout de l'utérus sous les reins ; sont reliés à la paroi abdominale par mésovarium. C'est le siège de l'ovogénèse (Boussit, 1989 ; Barone et al., 2010).

I.1.2. Oviductes

Ils mesurent de 10 à 16 cm de longueur ; constituent de 3 parties :

Le pavillon : s'ouvre dans la cavité péritonéale, recouvre l'ovaire pour recevoir l'ovocyte au moment de l'ovulation.

L'ampoule : tube comportant des cellules ciliées à la lumière pour l'acheminement des gamètes. C'est le siège de la fécondation.

L'Isthme : débouche dans la corne utérine au niveau des jonctions utéro-tubaire (Garreau *et al.*, 2015).

I.1.3. Utérus

Le système reproducteur de la lapine est double : composé de deux cornes utérines cylindriques séparées ; mesures de 10 à 12 cm de longueur. La lumière des cornes s'ouvre dans les canaux cervicaux qui débouchent dans le vagin indépendamment l'un de l'autre.

Cette particularité anatomique est adaptée aux portées de grandes tailles (Ferhi, 2004).

I.1.4. Vagin

C'est l'organe copulateur, il a la forme d'une vulve, petite lèvres internes et plus fines ; grandes lèvres recouvertes de poils sur leur face latéral.

En temps normal elle a une couleur rose pale, mais période de réceptivité elle va enfler et virer au rouge- violacé (Salissard, 2013).

I.2. Description histologique

I.2.1. Cornes utérines

Elles sont formées de trois couches de tissus (Ferhi, 2004).

I.2.1.1. Muqueuse ou endomètre

C'est une couche musculaire, délimité une lumière utérine et un stroma très vascularisé et des glandes utérines.

- **L'épithélium** est simple cubique avec présence de cellules ciliées et non ciliées de type sécrétoire.
- **Le stroma** est composé principalement de fibres de collagène, de cellules de provenance sanguine et de glandes utérines ou endométriales.
- **Les glandes utérines** proviennent des invaginations de l'épithélium endométrial, leur épithélium est semblable à celui de l'endomètre.

I.2.1.2 Musculeuse ou myomètre

Le musculéux est riche en vaisseaux sanguins et elle est formée de deux couches musculaires principales :

- Interne : épaisse riche en fibre musculaire circulaire.

- Externe : riche en fibre musculaire longitudinale.

I.2.1.3. Séreuse ou adventice

Elle est formée d'un épithélium simple et un tissu conjonctif qui recouvre toute la surface des cornes.

I.2.2. Col utérin

Il est composé de 3 couches (Tricard et al.,2018).

I.2.2.1. Muqueuse

Composé d'un épithélium simple avec de nombreux replis et des mucocytes, ainsi que des glandes cervicales qui secrètent de la glaire cervicale.

I.2.2.2. Musculeuse

Elle est composée de deux couches internes sous forme de fibres musculaires circulaires qui contient les cellules musculaires lisses et une autre externe sous forme de fibres musculaires longitudinales.

I.2.2.3. Séreuse

Formé d'un tissu conjonctif lâche et riche de vaisseaux sanguins.

I.3. Physiologie de l'utérus au cours de la gestation et du repos

I.3.1. Evolution de la morphologie du tractus génital au cours de la gestation et au repos

Tableau V : Evolution morphologique de tractus génital chez la lapine gestante et en repos (Othmani- Mecifet et Benazzoug, 2005).

	Gravide (gestante)	Non gravide (en repos)
L'ovaire	Presque occupé par les corps jaunes	Présence de nombreux follicules primordiaux
L'ampoule	Les replis sont plus importants et anastomosés, la hauteur de l'épithélium cilié plus basse.	Epithélium cylindrique simple cilié haute ; composé de 3 cellules : ciliés, sécrétoires, intercalaires
Utérus	Endomètre présente de nombreuse villosité ; la lumière utérine réduite. Zone d'implantation : endomètre se différencié en 3 couches ; basale, spongieuse, caduque. Le placenta est de type endothéliochorial.	Myomètre composé deux tuniques : Interne circulaire et longitudinale externe ; L'endomètre montre des replis Absence de la zone d'implantation et du placenta.

I.3.2. Physiologie des cornes utérines

I.3.2.1. Période anœstrus

La corne utérine en anœstrus est tapissée par un épithélium pseudostratifié peu découpé. Les glandes sont clairsemées et le chorion est dense. L'endomètre présente une zone superficielle où les glandes sont relativement rectilignes et une zone profonde où elles ont un aspect plus sinueux.

Les glandes endométriales sont peu développées, bordées des cellules foncées et une lumière étroite.

I.3.2.2. Période d'œstrus

L'endomètre devient plus épais, les glandes endométriales deviennent sinueuses et entrent en activité dans la zone profonde où son épithélium apparaît plus clair.

I.3.2.3. Période lutéale

Pendant cette phase l'endomètre ne s'épaissit plus, les glandes s'allongent et deviennent sinueuses, les vaisseaux sanguins spiralés, apparaissent des vésicules de glycogène autour du noyau des cellules sécrétrices et déversent leur contenu dans la lumière glandulaire par exocytose.

Les contractions de myomètre sont inhibées par la progestérone sécrétée durant cette phase par le corps jaune.

I.3.2.4. Période de la gestation

Durant cette période la corne utérine montre un endomètre épais et festonné, la lumière est irrégulière et le chorion (myomètre) est hypertrophié (Etienne et pere,1988).

I.4. Fécondation

Les ovocytes sont récupérés dès leur libération par le pavillon de l'oviducte et sont fécondables, avec un maximum de fécondabilité située entre 12 à 15h Post coïtum avant de diminuer progressivement jusqu'à 19h post coïtum ou les ovocytes commencent à dégénérer (Thibault, 1967).

Chez les femelles pubères, le sperme a été déposé par le mâle ou le dispositif d'insémination artificielle dans la partie supérieure du vagin à l'entrée des 2 cervix. La remontée des spermatozoïdes est rapide : ils peuvent atteindre le lieu de fécondation (dans la partie distale de l'ampoule près de l'isthme) allant de 30 min après le coït à 8h (Lebas, 2011).

Les spermatozoïdes subissent une phase de maturation durant leur remontée tout au long de l'utérus appelée 'capacitation' qui les rend aptes à féconder les ovocytes. Sur 150 à 200 millions 1% de spermatozoïdes seront présents dans l'utérus, ils rencontrent des obstacles principalement dans leur remontée au niveau du col utérin et de la jonction utéro-tubaire. Au moment de la fécondation sur chaque ovule une vingtaine de spermatozoïdes seulement sont présent mais un seul traverse la membrane ovocytaire pour assurer la fécondation. La pénétration d'un spermatozoïde entraîne le durcissement de la zone pellucide, aucune pénétration poly spermique n'est possible (Salveti, 2008) (Figure04).

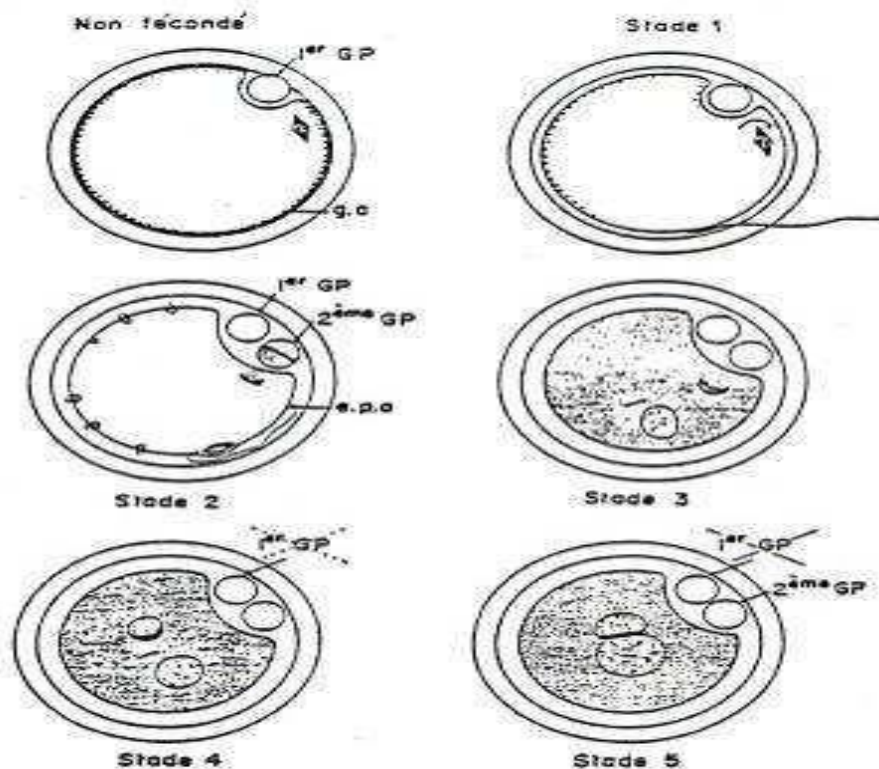


Figure 04 : Les différents stades de fécondations (Thibault, 1969).

I.5. Développement embryonnaire

La gestation chez la lapine dure 30 à 33 jours avec une moyenne de 31 jours. Après fécondation l'ovocyte commence à se diviser pendant la traversée de l'oviducte arrive dans l'utérus 48 à 50 heures après, il est alors un amas cellulaire indifférencié appelé Morula. Ces cellules sécrètent un liquide qui s'accumule au centre et constitue une cavité le blastocœle. Ces blastocytes sont formés d'une cavité, lécithocèle ou sac vitellin, et d'un disque

Chapitre II : Rappels Anatomo-histologique et physiologique

embryonnaire situé à un pôle. L'ensemble est entouré d'une couche de cellules formant le trophoblaste ou le trophoctoderme qui est enveloppé par la zone pellucide. L'ensemble est parfois recouvert d'une sorte de sécrétion albumineuse produite par le tractus femelle (**Lebas, 2002**) (Figure05 et 06).

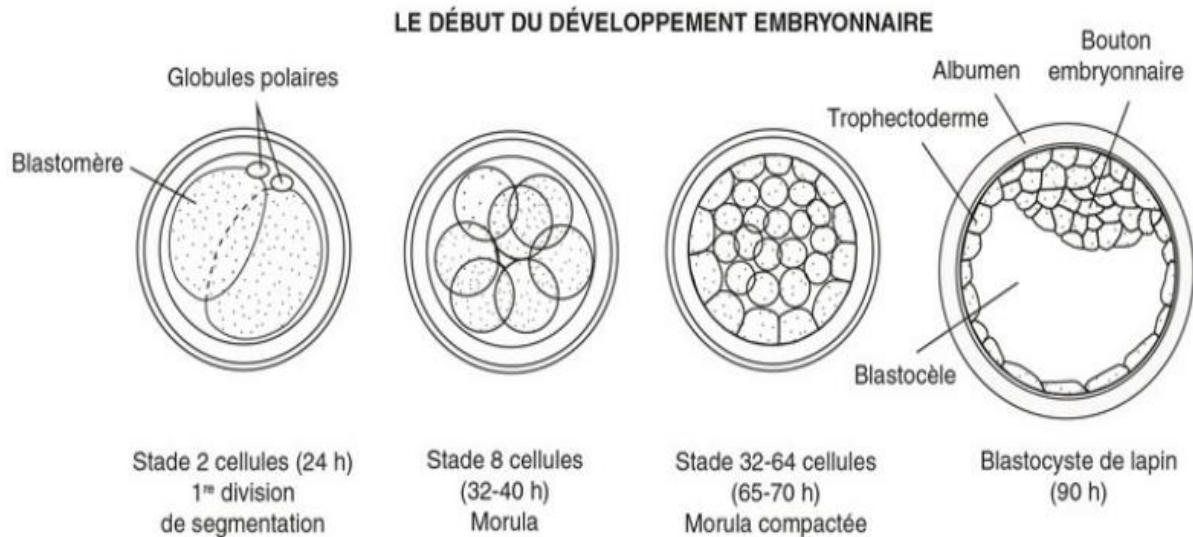


Figure05 : Les différentes étapes de formation de blastocyste chez la lapine (**Theau-Clement, Houillon, 2015**).

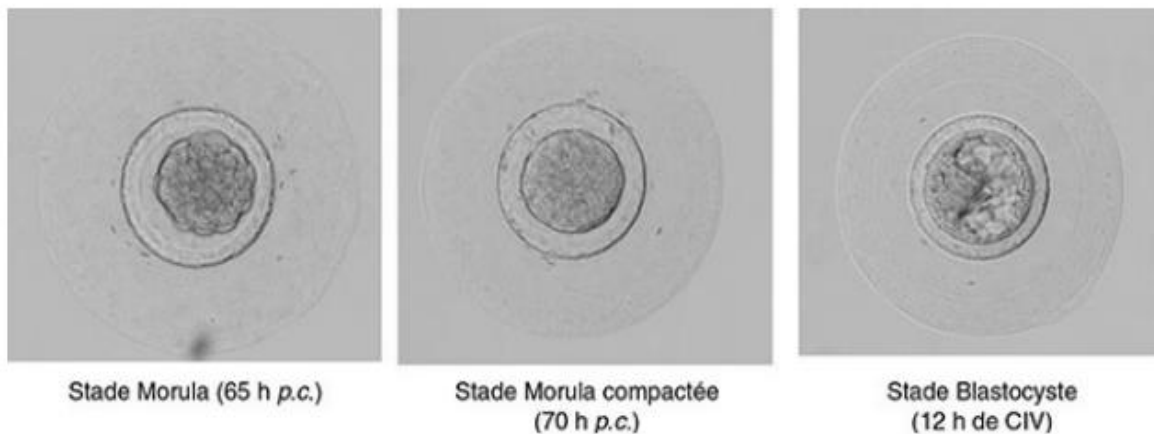


Figure 06 : Photo d'un embryon au stade Morula et Blastocyste (**Theau-Clement, T Joly, 2015**).

I.6.Développement fœtal

Un ensemble de processus morphogénétiques sont mis en œuvre pour poursuivre le développement embryonnaire en aboutissant à la formation des trois feuillets fondamentaux : ectoblaste, mésoblaste et endoblaste.

L'ectoblaste sera à l'origine du système nerveux, des organes sensoriels, épiderme des phanères tels que (les cheveux, les poils et les ongles).

Chapitre II : Rappels Anatomo-histologique et physiologique

Le mésoblaste formera les muscles squelettiques, les vertèbres, les cavités, les membres et les cellules sanguines.

L'endoblaste sera à l'origine du tube digestif, des glandes associées (foie, pancréas, intestin etc.), de l'appareil pulmonaire, de la thyroïde.

Le système nerveux commence à se mettre en place à 8 jours, les premiers battements cardiaques sont observés vers 9 jours. A 11 jours, on distingue la tête ainsi que les bourgeons des membres, et l'allantoïde, une poche destinée à accumuler les déchets de l'embryon, se met en place.

La mise en place du système urogénital vers le 16^{ème} jour. Le stade fœtal est alors atteint vers le 19^{ème} jour, les membres sont formés, le museau s'allonge. Le fœtus ressemble au lapereau vers le 22^{ème} jour et sa croissance pondérale augmente alors très rapidement (Theau-Clement ,2015).

I.7. Développement placentaire

Chez la lapine ; à chaque point de jonction entre le fœtus et la paroi utérine se forme un placenta dans lequel on distingue une partie maternelle, qui se développe en premier pour atteindre son poids maximal vers le 16^{ème} jour de gestation. La partie fœtale est visible vers le 10^{ème} jour, son poids dépasse celui du placenta maternel à partir du 20^{ème} jour de gestation (Lebas, 2009).

Le placenta est de type hémochorial et de forme discoïde. C'est un placenta invasif dans lequel une partie de la paroi utérine (l'endomètre, le mésenchyme et par endroits, l'endothélium vasculaire) est lysée. L'épithélium trophoblastique de l'embryon est ainsi en contact direct avec le sang maternel au niveau des lacs sanguins (Lamothe, 2015)(Figure07).

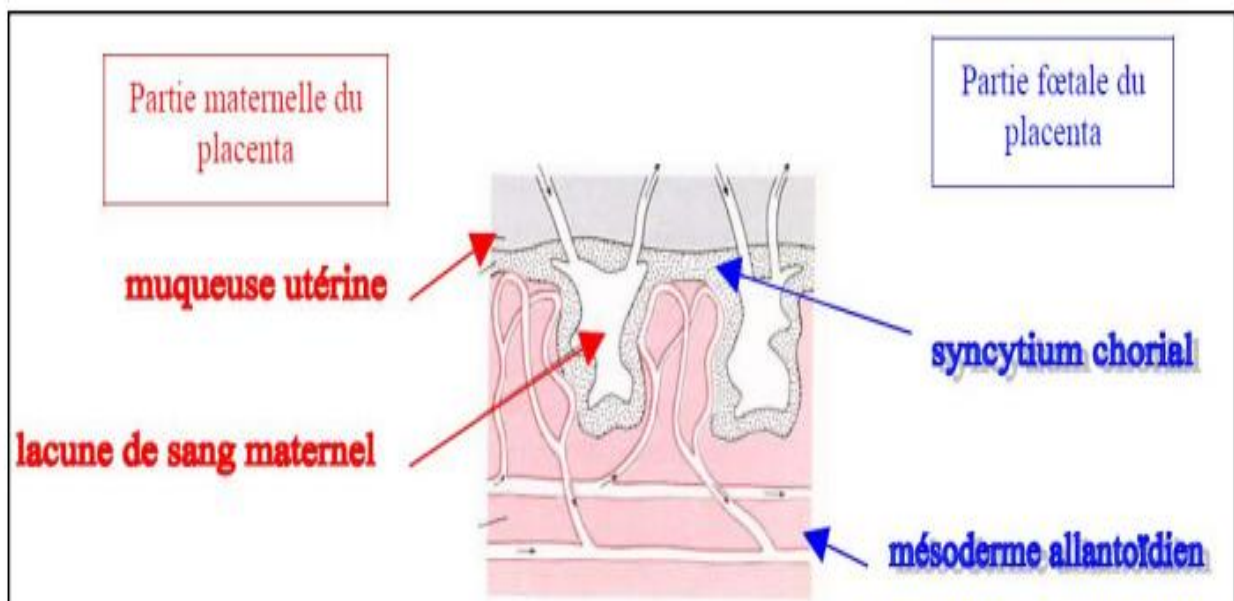


Figure 07 : Le placenta de la lapine (Houillon,1967).

I.8. Mise bas (parturition)

Un comportement maternel spécifique à l'espèce est observé à la fin de la gestation, elle dure en moyenne 10 à 20 min pour l'ensemble de la portée.

La lapine construit un nid avec ses poils de l'abdomen et la litière mise à sa disposition ainsi elle dégage les mamelles pour faciliter leurs accès aux jeunes (**Lebas, 2007**).

Les corticostéroïdes sécrétés par les surrénales des fœtus constituent un signal de déclenchement de la parturition (**Salveti, 2008**).

Après la mise bas, l'utérus régresse rapidement en moins de 48H et la lapine est fécondable aussitôt après mise base et le sera durant toute la période d'allaitement (**Lebas, 2002**).

I.9. Pseudo gestation

Le pseudo gestation a lieu lorsqu'il y a ovulation sans fécondation, générant alors la formation d'un corps jaune sécrétant de progestérone, elle dure 15 à 18 jours. Durant cette période, la lapine n'est pas fécondable (**Salissard, 2013**).

Au début, l'évolution de corps jaune et de l'utérus est la même que pour une lapine gestante. Puis progressivement, leur développement ne se fait plus aussi rapidement et le taux de progestérone secrété diminue. Les corps jaunes régressent et disparaissent vers le 12^{ème} jour après l'ovulation sous l'action de prostaglandine $PGF2\alpha$ Sécrétée par l'utérus.

La fin de la pseudo gestation accompagnée d'une chute de taux de progestérone qui marque le début d'un comportement maternel et de la construction du nid (**Salveti, 2008**).

II.1. Profil endocrinien

II.1.1. Axe hypothalamo-hypophysaire

Le complexe hypothalamo-hypophysaire est constitué de l'hypothalamus et l'hypophyse. L'hypothalamus est constitué de nombreux neurones situés sous le thalamus à la base du cerveau, son rôle est la régulation neuroendocrine, le traitement du comportement et de la régulation autonome (**Schmidt et al., 2007**).

L'hypophyse est une petite glande relie a l'hypothalamus par la tige pituitaire ; formé de deux lobes : glandulaire l'adénohypophyse / l'antéhypophyse et un lobe postérieure formé d'un

tissu nerveux (neurohypophyse ou posthypophyse) ; il libère des hormones qui agissent sur l'organisme et glandes endocrines telle que la surrénale, les gonades et thyroïde (Pritchard *et al.*, 2002)(Figure 08).

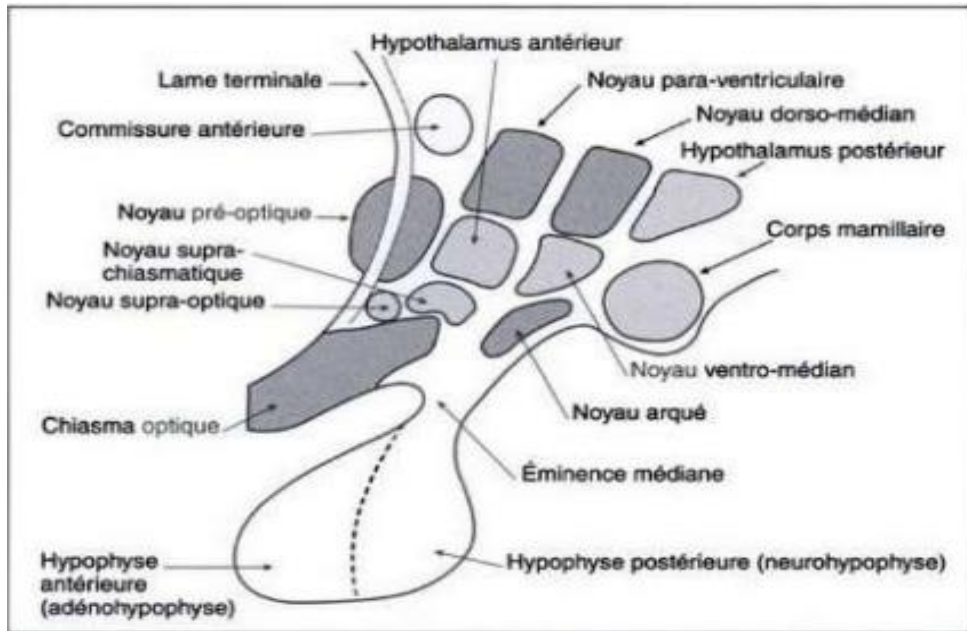


Figure 08 : schéma représente l'hypothalamus et l'hypophyse selon la coupe sagittale (Pritchard *et al.*, 2002)

II.1.2. Régulation de la GnRH

La Gonadotrophine releasing hormone (GnRh) qui intervient dans la régulation de la reproduction chez les mammifères, via son action sur les cellules gonadotrope hypophysaire qui secrètent LH et FSH. La GnRh est secrété par des neurones spécifiques à ce dernier ; et sont eux-mêmes réguler par des neurotransmetteurs et neuromodulateurs aussi par des cellules gliales environnantes ; elle est secrétée de manière pulsatile (Duittoz et Vincent., 2014).

II.1.3. Axe gonadotrope

Le contrôle de la fonction ovarienne est assuré par l'axe gonadotrope qui est principalement contrôler par la GnRh (Mione *et al.*, 2017).

Les gonadotrophines FSH (follicule stimulating hormone) et LH (Lutienizing hormone) sont des glycoprotéines, formé de deux sous unités α et β . la α est similaires à celle des hormones LH, FSH, TSH, HCG ; par contre la β est celle qui détermine la spécificité biologique de l'hormone. Les gonadotrophines FSH et LH sont secrété par les cellules gonadotropes de l'antéhypophyse (Dubest et Pugeat, 2005).

Chez la lapine a cycle œstrale, les variations des hormones gonadotropes LH et FSH sont définies par l'accouplement ; la LH augmente 30 min après l'accouplement, atteint le pic 2h après, et elle diminue progressivement pour atteindre son niveau basal 5h après le rapport sexuel. Par contre la FSH ça concentration augmente à 1h après l'accouplement, le pic est enregistré 2h – 3h après l'accouplement, puis il diminue à son état naturel après 6h. (**Meunier et al., 1983**).

II.1.4. Hormones sexuelles

Les Œstrogènes et la progestérone dérivée du cholestérol, ce sont des stéroïdes sécrétés par les ovaires (**Monniaux et al., 2009**).

II.1.4.1. Œstrogènes

Les sont des stimulants du développement et fonctionnement des organes femelle, ils sont sécrétés par l'ovaire (**Lebas, 2016**).

Les Œstrogènes (17- β - Œstradiol) ont un effet biphasique : exerce un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion des gonadotrophines en agissant sur la diminution de la synthèse et la sécrétion pulsatile de la GnRh au niveau hypothalamique. Un rétrocontrôle positif qui est exercé sur LH lors du l'ovulation en augmentant la sécrétion hypothalamique de la GnRh et la sensibilité de l'hypophyse a ce dernier pour la stimulation des gonadotrophines. (**Dubest et Pugeat, 2005**).

II.1.4.2. Progestérone

Selon **Mocé et al., 2002** la progestérone est essentielle pour la gestation, il est d'origine lutéale (sécrété par le corps jaune) chez la lapine (**Mazouzi-hadid et al., 2013**).

La progestérone joue deux rôles ; elle exerce un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion des pulse de la GnRh afin de diminuer les gonadotrophines, d'autre part elle agit pour le maintien de la gestation et bloque les contractions de l'utérus donc la progestérone prépare l'utérus a la nidation et l'implantation de l'embryon dans le cas de fécondation (**Mehats et al., 2018**).

II.1.5. Endothéline dans la physiologie de l'utérus

Les endothélines sont des vasoconstricteurs de 21 acides aminés en forme de boucle fermée par deux ponts disulfures, les endothélines sont synthétisées dans l'endothélium vasculaire (**Guerin, 2007**).

L'endothéline-1 joue un rôle dans la contraction du myomètre à la fin de la gestation, l'ET-1 est produit au niveau de sphère utéro-fœto-placentaire. Selon Tanfin et al (2011) L'ET-1 est déclenché via l'augmentation des récepteurs ETA (Breuiller-fouche, 2014)(Figure 09).

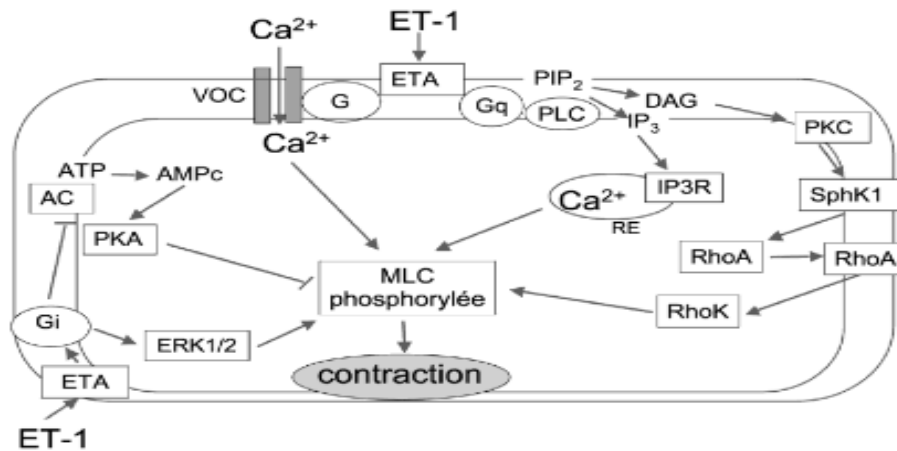


Figure 23.9. Effet contractile de l'ET-1 : diversité des voies de signalisation mises en jeu.

L'ET-1 via le récepteur ETA augmente la concentration du Ca²⁺ intracellulaire en activant la voie PLC/Ca²⁺, en stimulant l'influx de Ca²⁺ via les canaux VOC. L'augmentation du Ca²⁺ intracellulaire, via l'activation de la MLCK, conduit à la phosphorylation de la MLC. L'ET-1 active la PKC qui inhibe la MLCP via Rho/Rho-kinase. La PKC active également la sphingosine kinase 1 (SphK1) qui à son tour active la voie Rho/Rho-kinase. L'ET-1 est un puissant contracturant du myomètre grâce à ces différentes voies qui agissent en synergic. VOC : Voltage-Operated Channel ; ET-1 : endothéline-1 ; ETA : récepteur à l'endothéline-1 ; DAG : diacylglycérol ; IP3 : inositol triphosphate ; PKC : protéine kinase C ; MLC : Myosin Light Chain ; ERK1/2 : Extracellular signal-Regulated Kinases ; AC : adénylyl-cyclase ; PLC : phospholipase C ; PIP₂ : phosphatidyl 4,5-biphosphate.

Figure 09 : Effet d'ET-1 sur les contractions utérines et les différentes voies de signalisation impliquées (Breuiller-fouche, 2014).

II.1.6. Prolactine

La prolactine est l'hormone de lactation, secrétée par les cellules lactotropes de l'antéhypophyse (Sapin,2011) (Figure10).

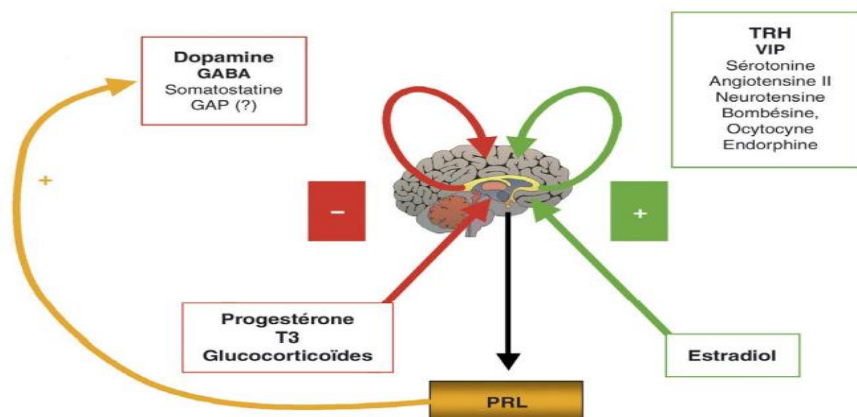


Figure 2 Régulation de la synthèse de la prolactine (PRL). Les facteurs stimulants sont indiqués par une flèche verte, tandis que les facteurs inhibiteurs sont indiqués par une flèche rouge. Les facteurs centraux et périphériques sont indiqués respectivement dans les cadres supérieurs et inférieurs de la figure. La prolactine peut exercer un rétrocontrôle de sa propre sécrétion en stimulant la dopamine hypothalamique (flèche orange). TRH : thyrostimulating hormone ; VIP : vaso-intestinal peptide ; GABA : acide gamma aminobutyrique ; GAP : gonadotropin releasing hormone associated peptide.

Figure 10 : la biosynthèse et la sécrétion de la prolactine (Touraine et Goffin,2005).

La régulation hypothalamique de la PRL est gérée par plusieurs facteurs inhibiteurs et stimulants, par exemple la dopamine qui joue le rôle PIF au niveau hypothalamique (**Fuxe et al., 1966**), pour l'effet stimulateur on signale par des études in vivo et in vitro que la TSH a une action biphasique sur la prolactine qui intervient dans sa biosynthèse et provoque la double sécrétion de la PRL (**Touraine et Goffin.,2005**).

II.1.7. Ocytocine

L'OT est une hormone formée de 9 acides aminés, synthétisés dans le noyau Suboptique et para-ventriculaire de l'hypothalamus et secrétés par neurohypophyse, agissent sur la contraction de l'utérus au moment de l'accouchement ainsi que sur l'activité lactaire en stimulant les mamelons (**Du Pan,2012**). Chez la lapine l'utérus, sous imprégnation progestéronique est insoumis à l'action de l'OT contracture, l'activation de l'ocytocine – récepteur induit la production de la PGE2 et PGF2 α qui facilite la maturation du col et la contraction de l'utérus (**Breuille-fouche,2014**).

Partie II

Etude expérimentale

Chapitre I

Matériel et Méthodes

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

1. Objectif de l'étude

L'objectif de notre travail est d'évaluer l'effet d'un pesticide à travers une étude de toxicité par l'administration d'un pesticides à base d'abamectine sur la fonction de reproduction en étudiant, les modifications histologiques de la corne utérine.

2. 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 Tigzirt (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.

3. Suivi 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, ainsi que les cornes utérines au sacrifice.

I.2. Examen microscopique

I.2.1 Préparation des coupes histologiques

➤ Prélèvement

Le prélèvement doit se faire aussi délicatement que possible afin de ne pas dégrader l'organisation tissulaire. Une fois obtenu, ce prélèvement doit immédiatement être immergé dans un grand volume de liquide fixateur.

➤ **Fixation**

La fixation a pour but la conservation des structures dans un état aussi proche que possible de leur état vivant, avec arrêt de toute activité mitotique et enzymatique, ainsi que le durcissement de la pièce anatomique. Le liquide fixateur le plus utilisé est le **formol**.

➤ **Déshydratation**

Le but de cette étape est d'éliminer l'eau intracellulaire, pour pouvoir réaliser une coupe fine par la suite sans perdre la structure cellulaire initiale au moment de la rupture de la membrane plasmique (sortie d'eau brutale). Cette étape s'effectue par passage du prélèvement dans des bains d'alcool de concentrations croissantes (**Alcool à 50° jusqu'à un alcool absolu à 100°**). Cette étape prépare l'inclusion, vu que la paraffine est hydrophobe.

➤ **Imprégnation**

C'est le passage du prélèvement dans un liquide intermédiaire afin d'en éliminer les traces d'alcool absolu. On utilise dans cette étape d'imprégnation **le xylène** ou **le toluène**, comme solvants intermédiaires favorables aux échanges membranaires entre alcool et toluène d'une part et entre toluène et paraffine d'autre part.

➤ **Inclusion**

Elle a pour but de permettre la réalisation de coupes fines et régulières (d'une épaisseur de 2 à 5 μm). Le milieu d'inclusion utilisé est la **paraffine** (résine blanche opaque). Le prélèvement baigne dans de la paraffine fondue (**chauffée à 56°C**) qui infiltre alors toutes les cellules. L'inclusion est réalisée au niveau d'un automate de paraffine fondu

➤ **Mise en bloc**

La paraffine liquide est coulée dans un petit moule en métal « Barres de Leuckart ». Après refroidissement (sur une plaque réfrigérante), on se retrouve alors en présence d'un bloc de paraffine dur à l'intérieur duquel la pièce prélevée est rigide en présence de paraffine solide dans l'espace intracellulaire de chaque cellule composant le tissu.

➤ **Confection des coupes histologiques**

Le passage du bloc de paraffine dans un microtome permet de réaliser des sections de 2 à 5 μm disposées en séries régulières sous forme d'un ruban. Ce dernier est étalé dans un bain marie puis prélevé sur une lame en verre. Les lames en verre obtenues ont été séchées au moyen d'un papier buvard.

➤ **Déparaffinage**

Le déparaffinage consiste, comme son nom l'indique, à éliminer la paraffine, c'est-à-dire le milieu d'inclusion. Les lames sont placées dans une étuve (de 45 à 60°C) pendant 15-30 min afin de liquéfier et éliminer la paraffine périphérique.

➤ **Réhydratation**

La réhydratation permet l'élimination de la paraffine intracellulaire, en immergeant les lames dans des bains d'alcool de degrés décroissants (D'un alcool à 100° à un l'alcool à 50°), puis dans de l'eau distillée.

➤ **Coloration**

Le but de la coloration est d'accentuer les contrastes afin de différencier les différents constituants tissulaires (noyau, membrane plasmique et cytoplasme).

Montage et observation microscopique

Les coupes colorées ont été montées entre lame et lamelle avec une résine synthétique (Eukit) dont l'indice de réfraction est proche de celui du verre. On obtient, ainsi, une préparation histologique (ou par abus de langage : une lame histologique) prête à être observée au microscope optique. (**Figure 11**).

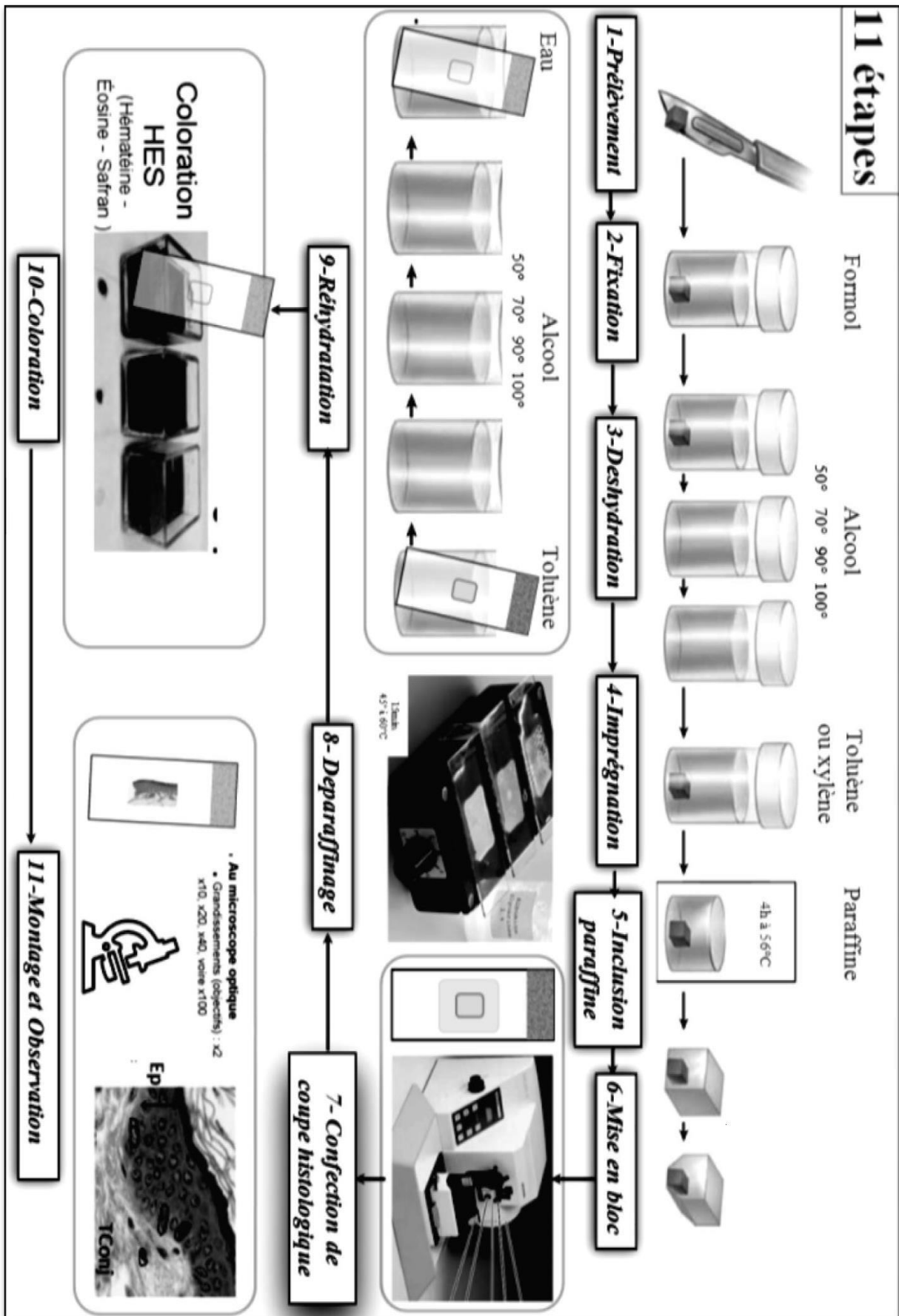


Figure 11 : Résumé de l'étude histologique

I.2.2. Mesures morphométriques

Les mesures morphométriques ont été réalisées à l'aide du logiciel Axio Vision, version 4.8.2.0 (2010) de la compagnie Carl Zeiss Micro Imaging GmbH. Différentes mesures sont effectuées ;

- **L'épaisseur des cornes utérines** : la mesure de l'épaisseur des différentes parties qui composent la corne utérine s'est faite avec le grossissement x4 afin d'obtenir les mesures les plus adéquates, ces mesures concernent :
 - **Epaisseur du périmètre.**
 - **Epaisseur du myomètre.**
 - **Epaisseur de l'endomètre.**
- **Diamètre des glandes endométriales et diamètre de leurs lumières** : la réalisation de ces mesures a été faite le calcul d'une moyenne de trois mesures faites sur les limites extérieures de chaque glande et des diamètres de leurs lumières pour avoir les mesures les plus précises.
- **Surface des glandes endométriales.**
- **Surface de l'épithélium des glandes endométriales.**
- **Taille des cellules épithéliales et la taille de leur noyau**
- **Rapport nucléo /cytoplasmique.**

I.2.3. Analyse statistique

Avant l'abattage les animaux sont pesés. Après le sacrifice, les poids de l'appareil reproducteur et des cornes sont enregistrés. Les paramètres évalués dans l'étude histomorphométriques concernent la taille, le diamètre et les surfaces des différents constituant de la corne utérine

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 0.14.1 (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 (Deux niveaux : Témoin, traitée). Si une différence est observée, un test post-hoc (Tukey's post-hoc test) est ajouté afin d'évaluer les différences intergroupes.

- La différence est jugée significative si $P < 0.05$,
- Très significative si $P < 0.01$, Hautement significative si $P < 0.001$.

Chapitre II

Résultats et discussion

Dans le but d'évaluer les effets d'une exposition à un pesticide sur la fonction utérine, nous avons réalisé une expérimentation sur des lapines de souche synthétique âgées de 6 mois, nourries ad libitum. Les animaux étaient répartis en lots ; un lot témoin et un lot avec 6mg/Kg de pesticide. Le poids initial des animaux était de 4466 ± 385 g , 4419 ± 327 g pour le lot témoin et le lot traité respectivement. Tous nos résultats sont exprimés par la moyenne des paramètres étudiés \pm l'erreur standard à la moyenne (ESM).

Les lapines traitées avec 6 mg/Kg d'abamectine ne présentaient aucun signe comportements anormal après le gavage, une diminution de la consommation d'aliment et d'eau est observée chez tous les individus du groupe traité. Cependant, après quelques jours, en observant les mangeoires, les animaux traités ont repris progressivement leur consommation en aliment et en eau.

II.1. Poids corporel

Au début de l'expérimentation les poids des animaux étaient de 4466 ± 385 g et 4419 ± 327 g pour le lot témoin et le lot traité respectivement. Il est à noter qu'en fin d'expérimentation les poids des animaux étaient de 4131 ± 426 g pour le lot témoin, 4342 ± 568 g pour le lot traité (Figure12).

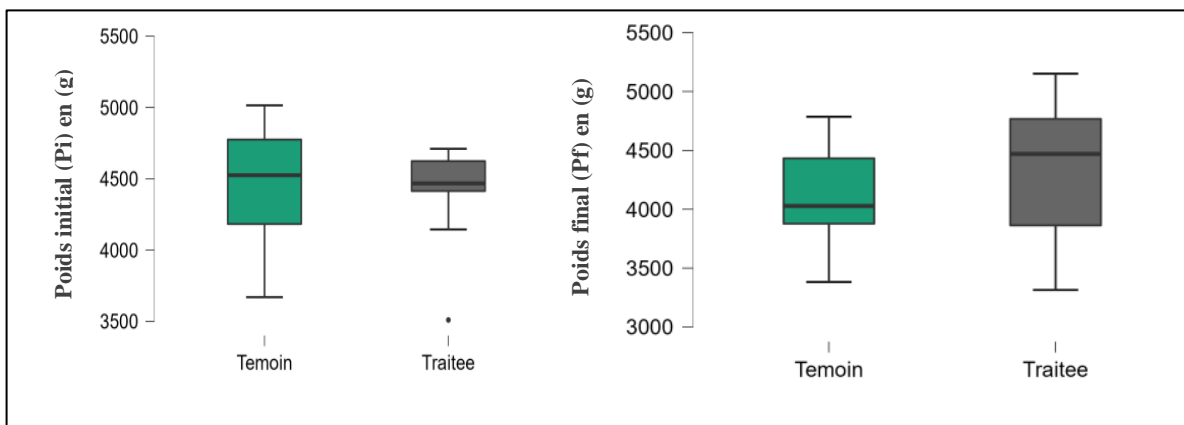


Figure 12: Poids initial (Pi) et poids final (Pf) des lapines, exprimés en (g) en fonction du lot.

Aucune différence significative n'est observée entre le poids initial et final des animaux des différents lots ($P > 0.05$).

D'après les résultats reportés par **Gorbel et al., 2002**, l'acétate plomb induit une baisse de la croissance corporelle des rats souches wistar traité (utiliser comme insecticide), ce qui rapporte

une similarité avec nos résultats des poids corporels n'ayant aucune différence significative entre les lapines de lots traitées et témoins.

Même constat fait par **BOUMEZRAG et al., 2021** qui n'ont trouvé aucune différence significative dans les poids finals des lapins traitée au Lambda-cyhalothrine type II pyrethroïde insecticide.

II.2. Poids des appareils reproducteurs et des cornes utérines

Après sacrifice, l'appareil reproducteur et les cornes utérines sont pesés. Pour l'appareil reproducteur, les poids moyens obtenus sont de $16,74 \pm 2,7g$, pour le lot témoin et de $17,63 \pm 3,29g$ pour le lot traité. Les cornes utérines du groupe témoin étaient d'un poids de $3,43 \pm 0,76 g$ pour la corne gauche et de $3,75 \pm 0,78g$ pour la corne droite, celles du lot traité $3,76 \pm 1,11g$, pour la corne gauche et droite respectivement. Aucune différence significative n'est observée entre les 2 lots pour les deux paramètres étudiés ($P > 0,05$) (Figure 13).

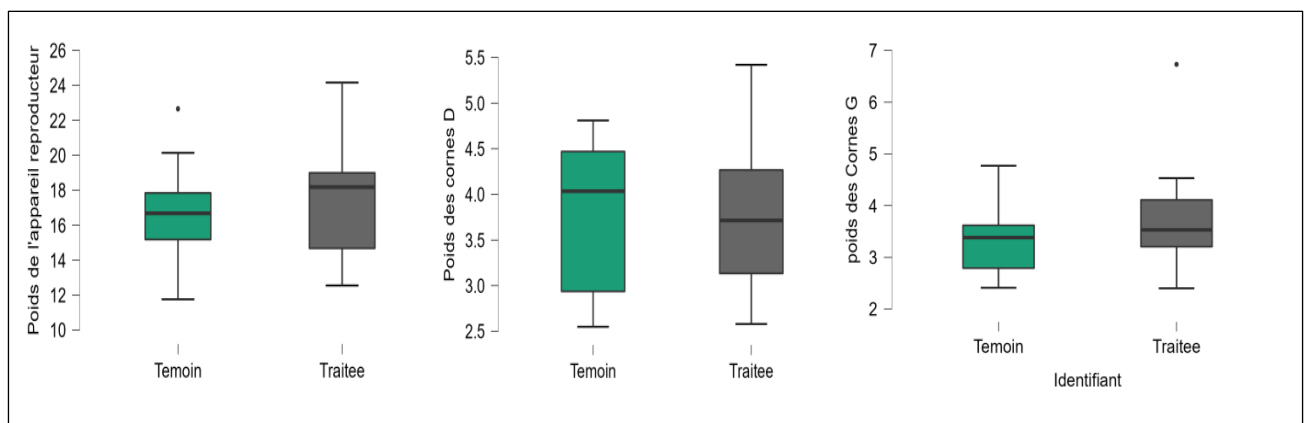


Figure 13 : Poids moyens en (g), de l'appareil reproducteur et des cornes utérines dans les différents lots.

Une étude menée par **Yan yu et al (2011)** sur des rats *Sprague-Dawley* traitée avec un mélange de pesticide organophosphorés (le dichlorovos, du diméthoate et du malathion) a montré une augmentation du poids de l'appareil reproducteur avec néanmoins une différence non significative ($P > 0,05$).

Wares et al (2013) sur la chèvre *Black Bengal* traitée par arsenic (pesticide) a montré que le poids des cornes utérine augmentent sans aucune différence significative ($P > 0,05$).

II.3. Etude histomorphométrique

II.3.1. Observation histologique

L'observation des cornes utérine du lot témoin (Tm), au microscope optique ne nous montre pas de différences structurales. Des altérations sont notées dans la structure générale des cornes des animaux traités. Les épaisseurs des couches des cornes sont plus importantes dans le lot témoin (Tm) que dans les lots traité (Tr).(Figure 14).

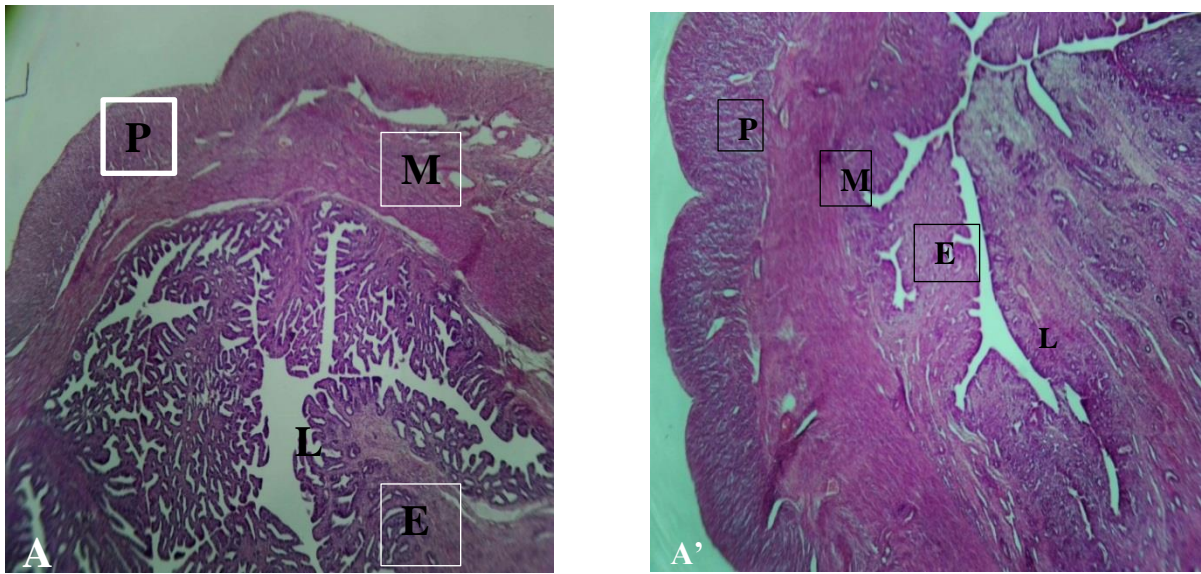


Figure 14 : Caractéristiques histologiques des différentes couches des cornes utérines des lapines témoins et traitées à l'abamectine colorées à l'HE : A : lot témoin ; A' : lot traitée ; P : périmètre ; M : Myomètre ; E : Endomètre ; L : Lumière.

En effet, chez les sujets du groupe traité (Tr) on observe un périmètre et un myomètre réduit au niveau de la corne droite par rapport à celui de la corne gauche du même lot avec des lésions et une vascularisation importante, probablement liée aux effets du *pesticide*.(figure 15 et 16)

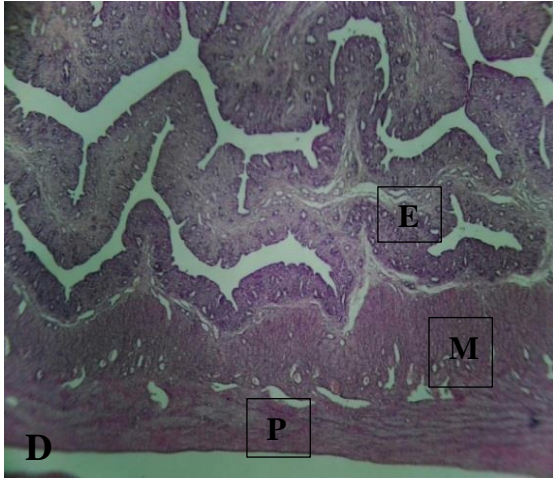


Figure15 : coupe histologique de la corne utérine d'une lapine traitée à l'abamectine colorée à l'HE : p : périmètre ; M : myomètre ; E : endomètre ; D : droite

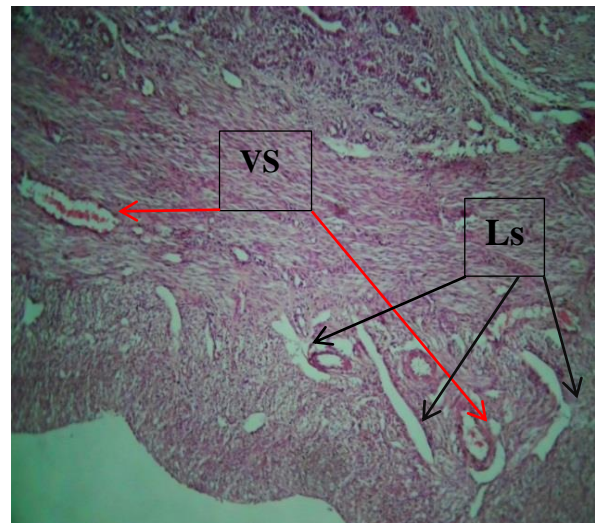
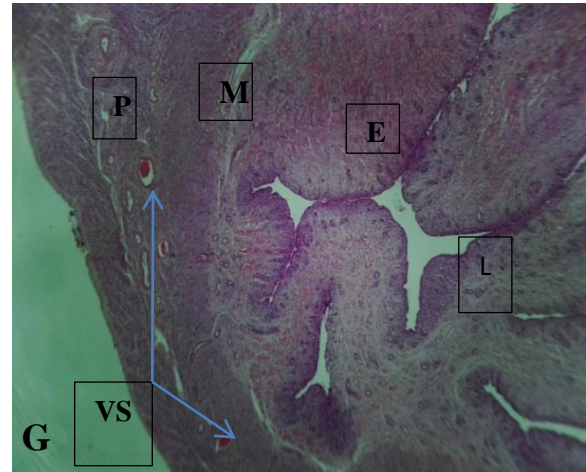


Figure 16: coupe histologique de la corne utérine d'une lapine traitée au à l'abamectine colorée à l'HE : P : périmètre ; M : Myomètre ; E : endomètre ; L : lumière ; VS : vaisseaux sanguins ; Ls : lésions

A faible grossissement une prolifération du tissu de la couche endométriales a été observé chez les lapines témoins (Tm), l'endomètre apparait très épais avec un très grand nombre de glandes endométriales de structure bien développée, une lumière très importante avec une activité sécrétrice en revanche chez les sujets du lot traitées (Tr) nous avons noté une hypotrophie de l'épaisseur et réduction du nombre de glandes endométriales.(figure 17 et 18).

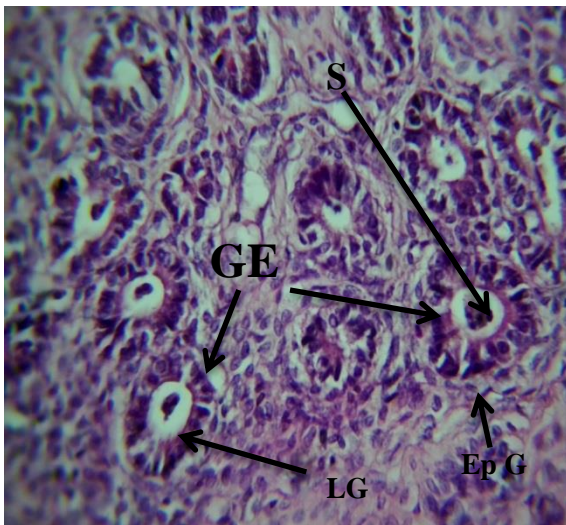
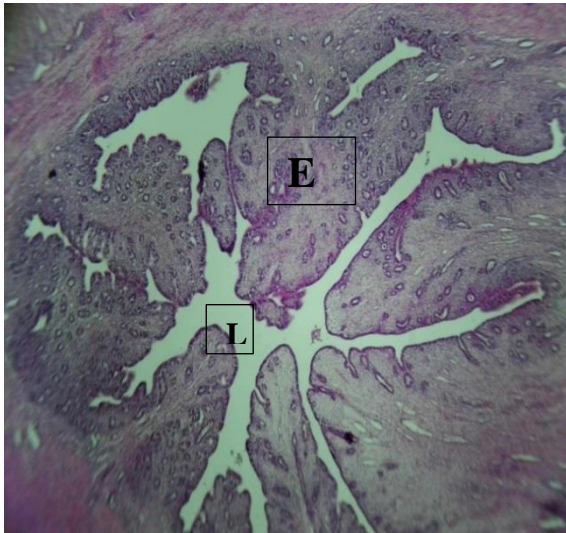


Figure17 : Coupe histologique de la corne utérine des lapines témoins coloré a HE : E : endomètre ; L : lumière ;GE : glande endométriale ; S : sécrétion ; EpG : épithélium glandulaire

Figure18 : Coupe histologique de la corne utérine des lapines traitées au à l'abamectine colorées à l'HE : E : endomètre ; L : lumière ; GE : glande endométriale

Une organisation prismatique de l'épithélium endométriales a été observée chez les lapines du lot témoin (Tm), alors que dans le lot traité (Tr) les cellules épithéliales sont bien apparentes avec des noyaux bien développés.(figure 19 et 20)

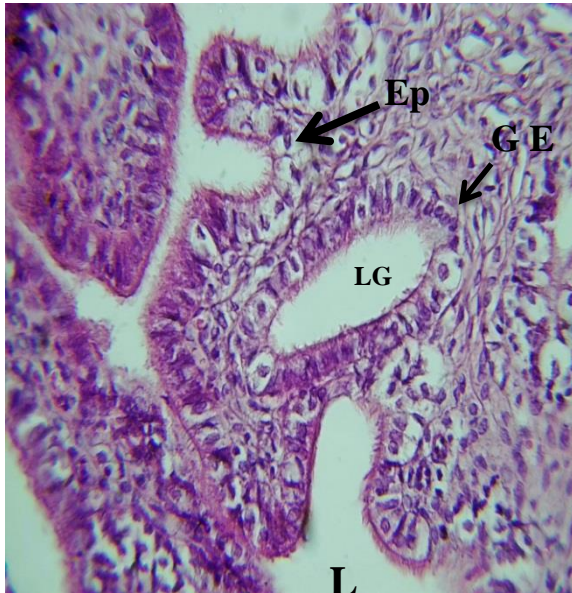


Figure 19: Coupe histologique de l'épithélium endométriale des cornes utérines des lapine témoins coloré a HE : Ep : épithélium endométriale ; GE : glande endométriale ;LG : lumière de la glande ; L : lumière de la corne

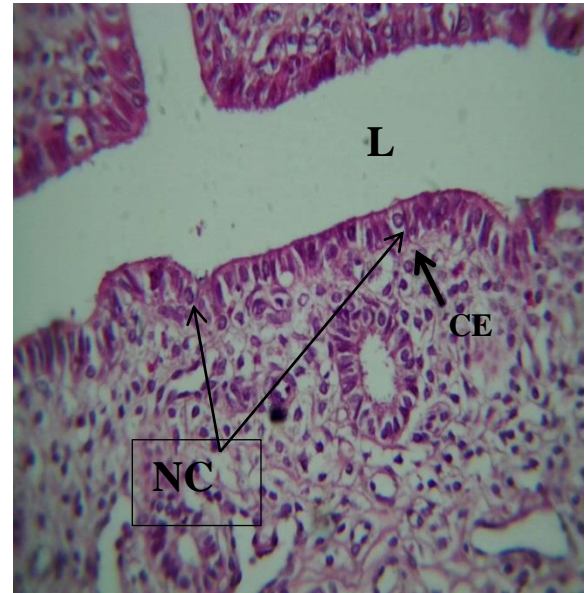


Figure20 : Coupe histologique de l'épithélium endométriale des cornes utérines des lapines traitée au à l'abamectine coloré a HE : NC : noyau de la cellule épithéliale ; CE : cellule de l'épithélium endothéliale ;L :lumière endométriale

II.3.2. Epaisseur des couches des cornes utérines

II.3.2.1. Epaisseur du périmètre

L'épaisseur du périmètre de la corne utérine droite ne montre pas une différence significative entre les lots témoins et traitées ($P>0,05$). Par contre l'épaisseur de la corne utérine gauche montre une différence très significative ($P>0,001$), (Figure21).

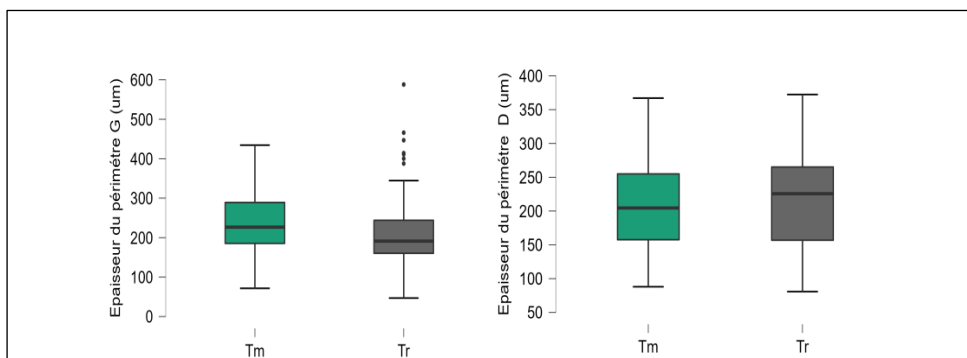


Figure 21 : Epaisseur moyen du périmètre des cornes utérines (µm).

II.3.2.2. Epaisseur du myomètre

L'épaisseur du myomètre de la corne utérine traitée augmente par rapport au témoin avec une différence très significative ($P= 0,01$). Donc la dose 6mg/ kg d'abamectine pourrait avoir un effet sur le développement de myomètre. (Figure 22)

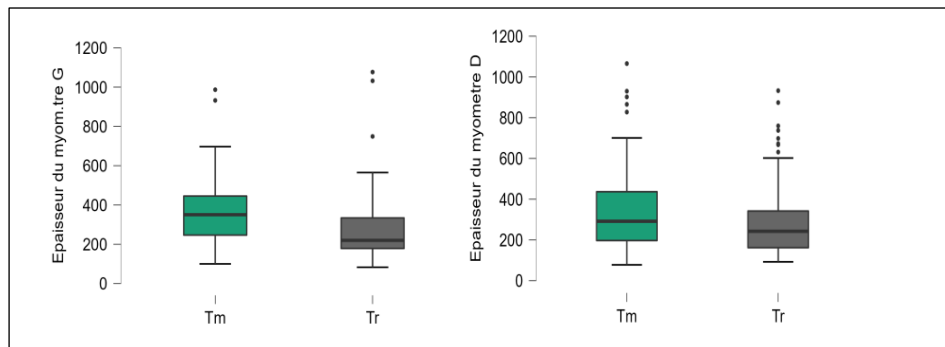


Figure 22 : Epaisseur moyen du myomètre des cornes utérines (μm)

II.3.2.3. Epaisseur de l'endomètre

L'endomètre de la corne utérine chez les lapines témoin **est** plus épais que les traitées avec une différence non significative ($P>0,05$) entre les deux lots.(Figure 23)

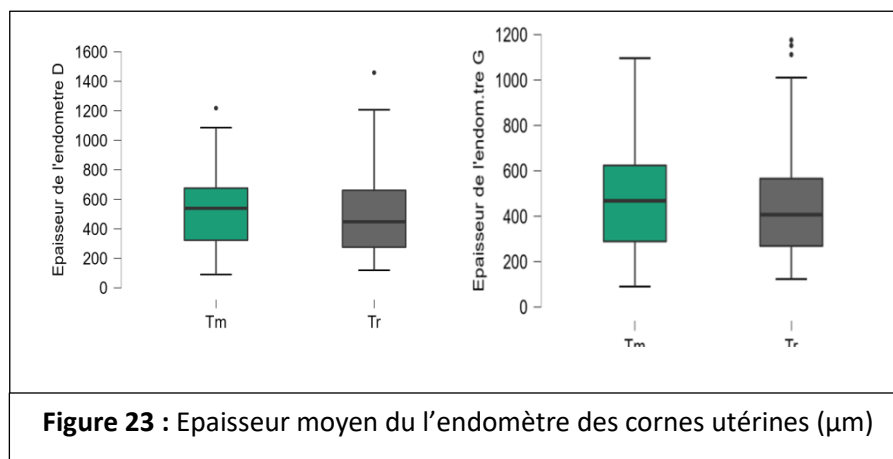


Figure 23 : Epaisseur moyen du l'endomètre des cornes utérines (μm)

II.3.3. Surface des glandes endométriales, leurs lumières et de l'épithélium glandulaire

L'étude morphométrique à révéler au niveau des surfaces moyennes des trois paramètres étudié chez les sujets du lot traités au niveau de la corne droite, une réduction de la surface des glandes endométriales ou la différence est significative ($P<0,05$), par contre la surface de la lumière et de l'épithélium des glandes endométriales ne montrent aucune différence significative($P>0,05$), par ailleurs les surfaces moyennes des trois paramètres au

niveau de la corne gauche ne représente aucune différence significative ($P>0,05$). (Tableau VIII et IX)

Tableau VIII : La surface des glandes endométriales et leurs lumières, et épithélium

Lot	Surface de la glande endométriale (μm^2)		Surface lumière de la glande (μm^2)		Surface de l'épithélium glandulaire (μm^2)	
	Droite	Gauche	Droite	Gauche	Droite	Gauche
Tm	600,01±49,26 (n=150)	561,47±36,31 (n=150)	102,04±21,42 (n=150)	271,20±18,7 (n=150)	398,18±30,19 (n=150)	428,93±41,90 (n=150)
Tr	400,66±45,95* (n=150)	648,13±72,52 (n=150)	106,64±21,42 (n=150)	302,04±32,83 (n=150)	319,55±26,62 (n=150)	446,09±42,90 (n=150)

Tm : lapines témoins ; Tr : lapines traitées ; * : la différence significative

Le diamètre moyen des cornes utérines et les glandes endométriales marquent une diminution chez les lapines traitées au *pesticide* avec une différence significative ($P<0,01$) (Tableau IX).

Tableau IX : Le diamètre de la glande et de la lumière (μm)

Lot	Diamètre de la corne (μm)		Diamètre de la glande (μm)		Diamètre de la lumière (μm)	
	Droite	Gauche	Droite	Gauche	Droite	Gauche
Tm	8563±178*	6840±158	32,12±2,07*	25,25±0,71	13,06±0,81*	13,11±0,63
Tr	6100±136*	6783±148	28,16±0,98*	25,29±1,17	11,13±0,82*	12,98±0,93

Tm : lapines témoins ; Tr : lapines traitées ; * : la différence significative

Selon Wares et al (2013) dans leur étude sur la chèvre de *Black Bengale* traité par l'arsenic, le diamètre de la glande diminue avec une différence statistiquement significative ($P<0,01$).

II.3.4. Taille des cellules de l'épithélium et leur noyau

Les cellules épithéliales de la corne utérine droite du lot traitées (Tr) est plus haute de celles du lot témoins (Tm), par contre au niveau de la corne gauche, la hauteur des cellules épithéliales des lots traitées marque une diminution par rapport aux lapines témoins (Tm). Cependant les écarts ne sont pas significatifs entre les valeurs du lot témoin et le lot Traité (Tr) ($P>0,05$).

Le diamètre moyen des noyaux de ces mêmes cellules dans les cornes droite marque une diminution chez les sujets traitées, au niveau de la corne gauche ces derniers augmente de taille, sans aucune différence significative ($P>0,05$). (Tableau X)

Tableau X : La hauteur des cellules épithéliale et leurs noyaux et le rapport nucléocytoplasmique

Lot	Hauteur des cellules épithéliale		Hauteur du noyau		Rapport Nucléo/cytoplasmique	
	Droite	Gauche	Droite	Gauche	Droite	Gauche
Tm	6,631±0,165	7,263±0,125	3,048±0,141	3,077±0,072	0,559±0,015	0,503±0,013
Tr	6,673±0,141	7,124±0,179	29,91±0,68	28,46±25,15	0,545±0,012	6,472±5,949

Tm : lapines témoins ; Tr : lapines traitées ;

Une expérience était faite par **Schimpf et al(2018)** sur des rats traitée par un herbicide à base de glyphosate a montré des résultats similaires à notre étude, un épithélium luminal , des noyaux très développés sans signification.

II.3.5. Rapport Nucléo/ cytoplasmique

Le rapport Noy/ Cytt de la corne utérine droite obtenus chez le lot traité dans notre expérimentation est inférieure à celui de la corne gauche chez qui on a observé une augmentation par rapport aux témoins toute fois il n y a pas de différence significative ($P>0,05$). (**TableauX**)

Conclusion et perspectives

Conclusion

Au terme de cette étude portant sur l'évaluation de la toxicité d'un pesticide à base d'abamectine chez des lapines de la souche synthétique, il en ressort que :

La doses de 6mg/Kg d'abamectine n'a pas altéré l'état général. Aucun signe de toxicité n'a été observé chez les animaux.

Toutes les lapines du lot traité avaient une consommation d'aliment régulière. Le poids initial de nos animaux était de 4466 ± 385 et de 4419 ± 327 g, pour le lot témoin (Tm), le lot traité (Tr) respectivement, en fin d'expérimentation les sujets du lot témoin pesaient 4131 ± 426 , ceux du lot traité (Tr) pesaient 4342 ± 568 g. Face à ces premiers résultats, il apparait que la dose, de 6 mg/Kg d'abamectine administrées aux lapines n'a pas induit une diminution significative par rapport aux témoins.

Les observations histologiques et morphométriques ont révélé des altérations du tissu utérin des lapines du groupe traité. En effet, on note :

- Une augmentation significative de l'épaisseur du myomètre chez le lot traité avec une différence très significative ($P=0,01$).
- Une réduction de la surface et du diamètre des glandes endométriales au niveau de la corne utérine droite chez le lot traité ou la différence est significative ($P<0,05$).
- L'absence d'une activité sécrétoire en comparaison avec le lot témoin.
- Une augmentation du diamètre et de la surface de la corne utérine gauche dans le lot traité sans aucune différence significative ($P>0,05$).
- Un accroissement de la taille des cellules épithéliales de l'endomètre de la corne utérine droite, ainsi qu'une diminution du diamètre de leurs noyaux chez le lot traité par rapport au lot témoin.
- Un décroissement de la taille des cellules épithéliales de l'endomètre de la corne utérine gauche, ainsi une augmentation de leurs noyaux chez le lot traité.

Quelques perspectives peuvent être proposées pour continuer ce travail et confirmer ces premiers résultats de toxicité du pesticide ; En effet, il serait intéressant d'établir le profil

Conclusion

hormonal et biochimique des lapines exposées à ce pesticide. Il serait également avantageux de quantifier les récepteurs des stéroïdes sexuels par les techniques d'histochimie.

Enfin, nous tenons à préciser que la dose utilisée dans la présente étude est une dose environnementale. Dans ce sens, il est judicieux de pratiquer une politique régulière de sensibilisation envers les utilisateurs afin de les inciter à mieux utiliser et à mieux se protéger des pesticides.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

- Amandine Busson¹ , Anne-Claire Gac² , Bérengère Gruson³ , Matthieu Meryet-Figuière⁴ Isabelle Baldi⁵ , Séverine Tual⁴ , Pierre Lebailly.** Agriculture et hémopathies malignes chez l'adulte Quel rôle des expositions professionnelles aux pesticides ? 2020 ; 36 (hors série n° 1) : 16-22
- Barone, R., & Simoens, P. (2010).** Anatomie comparée des mammifères domestiques, tome 7: neurologie, II: système nerveux périphérique; glandes endocrines; esthésiologie. Vigot. pp. 896-905.
- Beaudoin S., Barbet P., Bargy F., 2003.** Developmental stages in the rabbit embryo: guidelines to choose an appropriate experimental model. *FetalDiagn Ther.*,18,422-427.
- Bentley K.S., Fletcher J.L., Woodward M.D., 2010.** Chlorantraniliprole: An Insecticide of the Anthranilic Diamide Class. *Hayes' Handbook of Pesticide Toxicology*, 2231-2242
- BENZINE, Mohamed.** Les pesticides: Toxicité, résidus et analyse. *Les technologies de laboratoire*, 2006, vol. 1.
- BOLAND, Jeroen, KOOMEN, Irene, LIDTH DE JEUDE, Joep van, et al.** Les pesticides: composition, utilisation et risques. *Agrodok*, 2004.
- Bouchon C et Lemoine, 2003.** Niveau de contamination par les pesticides des chaînes trophiques des milieux marins. Côtiers de la Gade loupe et recherche de bio marqueurs de génotoxici, P : 30
- Boussit D. (1989).** Reproduction et insémination artificielle en cuniculture. Lempdes : Association française de cuniculture. 234 p.
- BREUILLER-FOUCHÉ, Michelle, TANFIN, Zahra, et SCHMITZ, Thomas.** La parturition. *La reproduction animale et humaine*, 2014, p. 425.
- Calvet, Raoul.** *Les pesticides dans le sol: conséquences agronomiques et environnementales.* France agricole éditions, 2005.
- Chen Q., Xiong L., Luo M., Wang J., Hu C., Zhang X., Yu S., Li Y., Sun D., 2015.** Synthesis, LarvicidalActivities and AntifungalActivities of Novel Chlorantraniliprole Derivatives and Their Target in the Ryanodine Receptor. *Molecules* 2015, 20, 3854-3867.
- Cherin, P., Voronska, E., Fraoucene, N. and De Jaeger, C., 2012.** Toxicité aiguë des pesticides chez l'homme. *Médecine & Longévité*, 4(2), pp.68-74.
- Conso F ,Cormis L, Cugier J.P , Bonneb F , Delematte B , Gingomard M.A , Grillet J .P , et Paireon J.C , 2002 :** Toxicologie ;impact des produits phytosanitaires sur la santé humaine in pesticides et protection phytosanitaire dans une agriculteurs en mouvement. ACTA , Paris , 659-693 pp.

Références bibliographiques

Corine Pulce et Christine Hermouet . (2012). Abamectine : étude rétrospective des expositions aux produits phytopharmaceutique à base d'abamectine . Lyon :comite de coordination de toxicovigilance. P :19 .

Counis, Raymond, Combarous, Yves, Chabot, V., et Al. Régulation de la synthèse et de la libération des gonadotropines hypophysaires. *La reproduction chez les mammifères et l'homme.*(Eds) Thibault, C. et Levasseur, MC INRA, Ellipses Paris, 2001, p. 65-84.

Damstra T., Barlow S., Bergman A., Kavlock R., Van Der Kraak G. 2002. Global assessment of the state-of-the-science of endocrine disruptors. Geneva: World Health Organization. P 2 ,3

Díaz-Fleischer F, Pérez-Staples D, Valle-Mora J, Antonio García-Pérez J. Laboratory Evaluation of Two Commercial Abamectin-Based Insecticides Against *Anastrephaludens* (Diptera:Tephritidae): Lethal and Sublethal Effects. *J EconEntomol.* 2016 Dec1;109(6):2472-2478.

Djabali, Nacira Et Khelili, Kamal. Contribution à l'étude de l'impact d'un fongicide (Dithiocarbamate de manganèse: Manèbe) sur quelques paramètres de la fertilité masculine chez le lapin: *Oryctolagus cuniculus.* *Afrique Science: Revue Internationale des Sciences et Technologie,* 2009, vol. 5, no 2.

Dommege.,2005 : Eude des transfert de produits phytosanitaire à l'échelle de la parcelle et du bassin versant viticole (Roofach, Haut-Rhin) ; université Louise pasteur, starsbourg I. these doctorat, p 329 ;

Dubest, C. et Pugeat, M. Gonadotrophines hypophysaires: physiologie et exploration fonctionnelle. *EMC-Endocrinologie,* 2005, vol. 2, no 4, p. 231-240.

DUBEST, C. et PUGEAT, M. Gonadotrophines hypophysaires: physiologie et exploration fonctionnelle. *EMC-Endocrinologie,* 2005, vol. 2, no 4, p. 231-240.

DUFAURE C., (2012). Insecticide et sante humaine : Aspects toxicologique, épidémiologique et juridiques. Thèse Doctorat.132p.

Duittoz, Anne, and Vincent Prévot. "Développement, neuroanatomie et fonction des neurones à Gonadotropin Releasing Hormone (GnRH)." (2014): 751-p.*

El Bakouri H, 2006.developpements de nouvelles techniques de détermination des pesticides et contribution à la réduction de leur impact sur les eaux par utilisation des Substances Organiques Naturelles (S.O.N). Doctorat en science et technique.

Étienne, M., & Pere, M. C. (1998). Adaptations physiologiques et métaboliques au cours de la gestation chez la truie. *Productions animales,* 11(3), 250-253.

EPA., 2004: Pesticides industriy sale and usage market estimâtes (2000-2001).

Références bibliographiques

Ferhi C ; magistère en biologie animale, Histologie comparée du tractus génital de lapine de populations locale normales et traités à la P.M.S.G.Mise en évidences de la particularité au niveau du nombre du pontes ovulaires et nombre nidations ,.2004

Fuxe, Kjell Et Hökfelt, Tomas. Further evidence for the existence of tubero-infundibular dopamine neurons. *Acta Physiologica Scandinavica*, 1966, vol. 66, no 1, p. 245-246.

Garreau, H., Theau-Clement, M., &Gidenne, T. (2015). Anatomie, taxonomie, origine, évolution et domestication. *Le lapin: de la biologie à l'élevage (Gidenne T., ed.), Quae. 13, 32.*

Girard L , Reix N , Mathelin C ., 2019 : Impact des pesticides des perturbateurs endocriniens sur le cancer de sein, Gynécologie obstétrique fertilité and sénologie

Gorbel, F., Boujelbene, M., Makni-Ayadi, F., Guermazi, F., Croute, F., Soleilhavoup, J. P., & El Feki, A. (2002). Exploration des effets cytotoxiques du plomb sur la fonction sexuelle endocrine et exocrine chez le rat pubère mâle et femelle. Mise en évidence d'une action apoptotique. *Comptes Rendus Biologies*, 325(9), 927-940.

Guérin, Pascale. Caractérisation des effets et des récepteurs de l'endothéline dans la vasculature utérine lors de la gestation chez la rate. 2007.

Hadjer Rahmoune, Fateh Mimeche, Kamel Guimeur & Kamel Cherif (2018): Utilisation des pesticides et perception des risques *chez* les agriculteurs de la région de Biskra (Sud Est d'Algérie), International Journal of Environmental Studies,

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Chlorantraniliprole> . Consulté le 11 septembre 2022.

Ibrahima Cissé , Abdoul Aziz Tandia , Safiétou Touré Fall, El Hadji Salif Diop ., 2003 institut sénégalais de recherche agricole (ISRA) / LNERV : usage incontrôlé des pesticides en agriculture périurbaine : cas de la zone des Niayes au Sénégal , Dakar 12 P 181-6

INSERM., Institute national de la santé et de la recherche médicale .2013.Pesticide effet sur la sante. 101 rue de Tolbiac 75013, paris. P 34 ,83 .

Isabelle Baldi, Sylvaine Cordier, Xavier Coumoul, Alexis Elbaz, Laurence Gamet-Payrastre, et al.. Pesticides : Effets sur la santé. [Rapport de recherche] Institut national de la santé et de la recherche médicale(INSERM). 2013, Paris : Inserm : Editions EDP Sciences (ISSN : 1264-1782) / 1014 p.

Références bibliographiques

- Jargot D., Falcy M., Robert S., Angeli A., Fastier M. O., Rambourg.** (2013). Fiches toxicologiques, n°299. INRS.
- Laurence Lamothe, Michele Theau-Clement, Sylvie Combes, Daniel Allain, François Lebas, et al.** 2015 Physiologie générale. Le lapin. De la biologie à l'élevage, Editions Quae, 270 p., , Savoir Faire (Quae), 978-2759-22416-6. fihal-01618403f
- Lebas. F, 2002.** Le jeune : de la conception au servage. Cuniculture, n°165, 29(3), 102- 110.
- Lebas. F, 2011.** La biologie du lapin site : www.cuniculture.info
- LIU, Tong, WANG, Xiuguo, CHEN, Dan, et al.** Growth, reproduction and biochemical toxicity of chlorantraniliprole in soil on earthworms (*Eisenia fetida*). *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 2018, vol. 150, p. 18-25.
- LOUCHAHI M.R.,** (2015). Enquête sur les conditions d'utilisation des pesticides en agriculture dans la région centre de l'Algéroise et perception des Agriculteurs associée à leur utilisation. Thèse magister .ENSA. 10-90pp.
- Magdy B.W., Mohamed F.E., Amin A.S., Rana S.S.,** 2016. Améliorative effect of antioxidants (vitamins C and E) against abamectin toxicity in liver, kidney and testis of male albino rats. *The Journal of Basic & Applied Zoology*. 77: 69-82
- Maione, L., Christin-Maître, S., Chanson, P., et Al.** Contrôle de l'axe gonadotrope: nouveaux aspects physiologiques et thérapeutiques: Control of the gonadotrope axis: new physiologic and therapeutic aspects. In : *Annales d'Endocrinologie*. Elsevier Masson, 2017. p. S31-S40.
- MARTIN-DU PAN, Rémy C.** L'ocytocine: hormone de l'amour, de la confiance et du lien conjugal et social. *Revue médicale suisse*, 2012, no 333, p. 627.
- Mazouzi-Hadid, Fatima, Berchiche, Mokrane, Zerrouki, Nacéra, et al.** Etude de quelques facteurs de variation du taux de progestérone chez la lapine à 12-14 jours de gestation: le phénotype, la saison et la taille de portée. In : *15. Journées de la Recherche Cunicole*. 2013.
- Méhats, Céline, Marcellin, Louis, et Schmitz, Thomas.** Une activation immunitaire à l'interface fœto-maternelle précède la parturition humaine. *médecine/sciences*, 2018, vol. 34, no 3, p. 208-210.
- Monniaux D., Caraty A., Clément F., Dalbiès-train R., Dupont J., Fabre S., Gérard N., Mermillod P., Monget P. et Uzbekova S.** (2009). Développement folliculaire ovarien et ovulation chez les mammifères. *INRA Prod. Anim*, 22(2): 59-76p.
- Mosbah, Rachid, Boulakoud, Sallah (Directeur de thèse),** 2009 Thèse contribue à l'étude toxicologique de l'insecticide lorsban sur les paramètres hématologiques, biochimiques et de la reproduction chez le rat wistar. Université Badji Mokhtar . p.106.118

Références bibliographiques

- MOSTAFALOU, Sara et ABDOLLAHI, Mohammad.** Pesticides: an update of human exposure and toxicity. *Archives of toxicology*, 2017, vol. 91, no 2, p. 549-599.
- Moussaoui.K Met Tchoulak.Y .**2005.enquête sur l'utilisation des pesticides en Algérie, résultats et analyse .Ecole Polytechnique , Alger , Algérie ,11p.
- Narbonne J–F** (2008).Pesticides and health.Sci. Alim.28: 213-221.
- OMS , organisation mondiale de la santé 2004 .environnement healthcriteria .38 :Genève .81 p
- Omura S.,** 2008. Ivermectin: 25 years and stillgoingstrong. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 31: 91–98
- Onil S ,Louis S.L .**2001.Guide de prevention pour les utilisateur de pesticide en agriculture maraichère.institut national de sante publique du quèbec .P 6-10 .
- Othmani-Mecif K., Benazzoug Y., 2005.** Caractérisation de Certains Paramètres Biochimiques Plasmatiques et Histologiques (Tractus Génital Femelle) Chez la Population Locale de Lapin (*Oryctolagus cuniculus*) non Gestante et au Cours de la Gestation, *Sciences & Technologie C R N°23*, juin (2005), pp. 91-96. cole Nationale Vétérinaire de Toulouse - ENVT, 2013, 102 p.
- Pascal Salvetti 2008.** Production des embryons et cryoconservation des ovocytes chez la lapine : Application à la gestion des ressources génétiques.. *Biologie de la reproduction*. Université Claude Bernard - Lyon I. Français. fftel-0036341
- Periquet A., Boisset M., Casse F., Lecerf J.M., Leguille C., (2004). Laws Jr, Edward R.** *Classes of pesticides*. Elsevier, 2013.
- Pirasath S., Nageswaran B., Karunasena R.P.V., Gevakaran M.,** 2021. Acute abamectin toxicity: a case report. *Toxicology Communications*. 5(1) : 66-68.
- PRITCHARD, Thomas C. et ALLOWAY, Kevin D.** *Neurosciences médicales: les bases neuroanatomiques et neurophysiologiques*. De Boeck Supérieur, 2002.
- REDMOND, Carl T., POTTER, Daniel A., et al.** Chlorantraniliprole: Reduced-risk insecticide for controllinginsectpests of woodyornamentalswithlowhazard to bees. *Arboric. Urban For*, 2017, vol. 43, p. 242-256.
- ROULA, Massika et LEGHOUCHI, Essaid Rapporteur.** *Evaluation du risque de contamination des légumes par les résidus de pesticides*. 2009. Thèse de doctorat.

Références bibliographiques

- Salissard, Marie.,2013** La lapine, une espèce à ovulation provoquée. Mécanismes et dysfonctionnement associé : la pseudo-gestation. Thèse d'exercice, Médecine vétérinaire, Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse - ENVT, 102 p
- Sapin, R.** (2011). La prolactine. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*, 26(2), 76-81.
- Schmidt, Robert F., Willis, W.D. (2007)**. Encyclopedia of Pain, Edition Number 1, springer link boock, page: LVIII, 2746.
- Schimpf, M. G., Milesi, M. M., Luque, E. H., & Varayoud, J. (2018)**. Glyphosate-based herbicide enhances the uterine sensitivity to estradiol in rats. *Journal of Endocrinology*, 239(2), 197-213.
- Sylvie Bortoli, Xavier Coumoul**. Impact des pesticides sur la santé humaine. Pratiques en Nutrition : santé et alimentation, Elsevier-Masson, 2018, 14 (53), pp.18-24.2017.12.005. hal-02282362.
- Tanfin Z, Leiber D, Oyeniran C , Breuiller- Fouché M.,2011**. Endothelium-1: physiological and pathological roles in myometrium. *Int.J.Biochem. celle-biol.*, 43(3) 299-302.
- Tanfin Z, Leiber D, Oyeniran C ,Breuiller- Fouché M.,2011**. Endothelium-1 : physiological and pathologicalroles in myometrium. *Int.J.Biochem. celle-biol.*, 43(3) 299-302.
- Thany, S. H., Reynier, P., & Lenaers, G. (2013)**. des pesticides. *médecine/sciences*, 29, 273-8.
- Thibault, C., 1967**. Analyse comparée de la fécondation et de ses anomalies chez la brebis, la vache et la lapine. *Ann Biol Anim BiochBiophys* 7, 5-23.
- Touraine, P. Et Goffin, V.** Physiologie de la prolactine. *EMC-Endocrinologie*, 2005, vol. 2, no 1, p. 50-76.
- Tricard, J., Ponsonnard, S., Tholance, Y., Mesturoux, L., Terro, F., Yardin, C., ... & Gauthier, T. (2018)**. Évaluation de la tolérance de l'utérus à une ischémie froide prolongée après auto-transplantation chez la brebis. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, 202(8-9), 1857-1869.
- Wares, M. A., Awal, M. A., Das, S. K., & Alam, J. (2013)**. Environmentally persistant toxicant arsenic affects uterus grossly and histologically. *Bangladesh journal of veterinary medicine*, 11(1), 61-68.
- WHO ., (2010)**. Code international de conduite pour la distribution et l'utilisation des pesticides. Ed : Directives pour la publicité des pesticides. 22p.

Références bibliographiques

Yadav, Ishwar Chandra Et Devi, Ningombam Linthoingambi. Pesticides classification and its impact on human and environment. *Environ Sci Eng*, 2017, vol. 6, p. 140-158.

Zerrouki N, Lebas F, Gacem M , Meftah I et Bolet G., 2014.Reproduction performances of synthetic rabbit line and rabbits of local population in Algeria, in 2 breeding locations. *World Rabbit Sci science.*, 2014.22:269-278.

Zhang R., Dong J., Chen J., Ji Q., Cui J., 2013. The Sublethal Effects of Chlorantraniliprole on *Helicoverpa armigera* (Lepidoptera:Noctuidae). *Journal of Integrative Agriculture*. Volume 12(3): 457-466.

Résumé

Résumé

Notre travail a pour objectif d'évaluer les effets d'une exposition a un pesticide a base d'abamectine sur la fonction utérine chez lapine de souche synthétique. Notre étude a été réalisée sur 20 lapines réparties en 2 lots ; un lot (Tr) traité avec 6mg/Kg de V.T, et un lot témoin(Tm) qui a reçu 1ml d'eau distillée. Tous les animaux sont suivis et pesés sur une période de 90 Jours. A la fin de l'expérimentation, les lapines sont sacrifiées et les cornes utérines sont prélevés et fixés dans du formol à 10% pour l'étude histo-morphométrique. Les résultats relatifs au poids des animaux et aux poids des cornes ne varient pas en fonction du lot. L'étude histo-morphométrique a montré que les épaisseurs du périmètre, myomètre et de l'endomètre du lot traité varient en comparaison au lot témoin. Le diamètre et la surface des glandes ont diminué dans le lot traité alors que la taille des cellules épithéliales et de leurs noyaux a augmenté.

Mot clés : Toxicité, **abamectine**, souche synthétique, Corne utérine.

Abstract

The aim of our work is to evaluate the effects of exposure to *abamectine* on uterine function in synthetic rabbits. Our study was carried out on 20 female rabbits divided into 2 batches; one batch (Tr) treated with 6mg/Kg of V.T, and a control batch (Tm) which received 1ml of distilled water. All animals were monitored and weighed over a period of 90 days. At the end of the experiment, the rabbits were sacrificed and the uterine horns were removed and fixed in 10% formalin for the histo-morphometric study. The results for animal weight and horn weights did not vary by batch. The histo-morphometric study showed that the perimeter, myometrium and endometrium thicknesses of the treated batch varied compared to the control batch. The diameter and surface area of the glands decreased in the treated batch while the size of the epithelial cells and their nuclei increased.

Key words: Toxicity, abamectine, synthetic strain, uterine horn.