



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'études

En vue de l'obtention du diplôme de

**Master en Sciences Biologiques**

Option: **Biologie et Physiologie de la Reproduction**

### Thème

Etude des Modifications Structurelles des fonctions hépatique et rénale chez des lapines traitées par un pesticide.

Réalisé par

M<sup>elle</sup> : HAMITOUCHE TITEM

M<sup>elle</sup>: HASSANI THINHINANE

Membres du jury

M <sup>r</sup> MOULOUA A.K.	MCA	UMMTO	Président
M <sup>me</sup> ZERROUKI N.	Professeur	UMMTO	Promotrice
M <sup>elle</sup> AROUN R.	Doctorante vacataire	UMMTO	Co-promotrice
M <sup>r</sup> KALEM A.	MCA	U BLIDA1	Examineur
M <sup>elle</sup> TLILI T.	Doctorante vacataire	UMMTO	Examinatrice

Promotion 2021/2022



## **Remerciements**



*De prime abord, nous tenons à remercier notre encadreur*

***M<sup>me</sup> ZERROUKI Nacira**, Professeur à la Faculté des Sciences Biologiques et des Sciences Agronomiques UMMTO, pour ces précieux conseils et son aide durant toute la période du travail,*

*On tient également à remercier notre Co-promotrice **M<sup>lle</sup> AROUN Rabiha** Doctorante, Enseignante Vacataire à la Faculté des Sciences Biologiques et des Sciences Agronomiques UMMTO pour son aide et sa bienveillance afin de réaliser ce travail,*

*On désire aussi remercier **M<sup>elle</sup> TLILI Thiziri** Doctorante, Enseignante Vacataire à la Faculté des Sciences Biologiques et des Sciences Agronomiques UMMTO, pour sa contribution que nous trouvons positive à notre travail,*

*Par ailleurs, nous tenons à remercier, les membres de jury **M<sup>r</sup> MOULOUA ABDELKAMEL**, Maitre de Conférence A à la Faculté des Sciences Biologiques et des Sciences Agronomiques UMMTO et **M<sup>r</sup> KALEM AMAR** Maitre de Conférence A à l'ISV BLIDA, pour le grand honneur qu'ils nous font en acceptant de juger ce travail,*

*Nos remerciements s'adressent aussi à tous le Personnel du Laboratoire d'Anatomie Cytologie Pathologique et du laboratoire de Biochimie du **Centre Hospitalier Universitaire MOHAMMED Nedir**, qui nous ont assuré un encadrement efficient,*

*Au terme de ce travail, il nous tient à cœur d'adresser nos remerciements les plus distingués aux personnes qui ont contribué de près ou de loin à ce que ce travail soit à la hauteur.*

**Thinhinane et Titem**





*Dédicaces*

*Je dédie ce travail :*

*A mes chers parents Kamel et Karima pour tous leurs Soutiens, encouragements ainsi que leurs prières durant toutes mes années d'études que Dieu vous accorde santé, bonheur, longue vie et vous garde à mes cotes.*

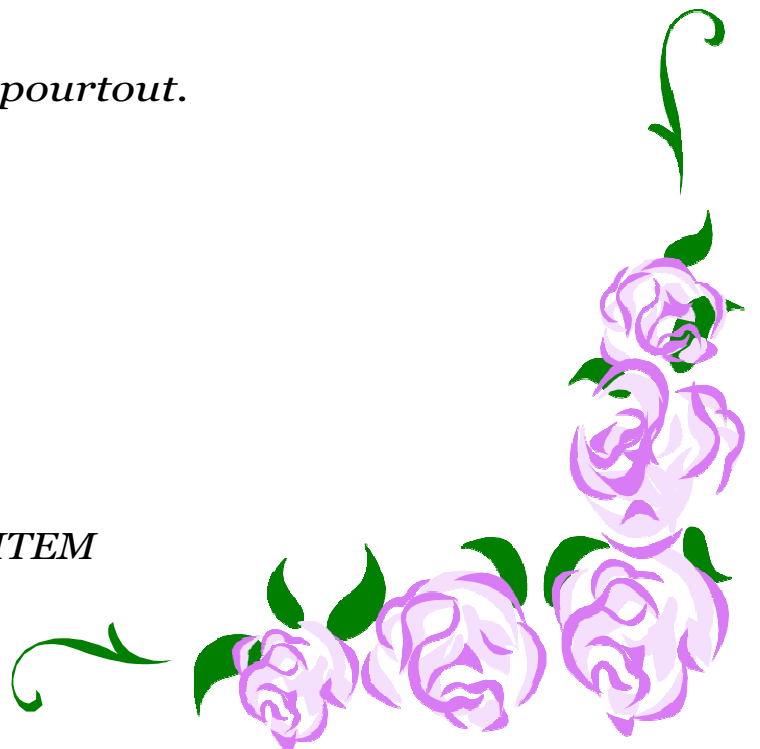
*A mes chères frères et sœur Saadi, Mohand-Saïd et Amoucha pour leurs soutiens et encouragements*

*A mon cher ami Koussaila pour son soutien et son aide.*

*A ma binôme Thinhinane.*

*Merci pourtout.*

*TITEM*



## *Dédicaces*

*Je dédie ce modeste travail à la mémoire de mes grands-parents paternels  
qui ont été toujours dans mon cœur et dans mon esprit,*

*A mes chers parents, pour leur sacrifice, leur amour, leur tendresse, leur  
soutien et leurs prières tout au long de mes études,*

*A mes chers grand-parents maternels, que Dieu vous préserve santé et  
longue vie,*

*A mes chères sœurs Cylia, Fatima, Sihem et Samia pour leurs  
encouragements permanents et leur soutien moral,*

*A toute ma famille pour Leurs soutiens inconditionnel et leurs  
encouragements qui ont été d'une grande aide,*

*A tous mes amis(es) pou leurs soutiens tout au long de mon parcours  
scolaire et mon parcours universitaire,*

*A ma binôme Titem,*

*Merci d'être toujours là pour moi*

***Thinhinane***

# TABLE DES MATIERES

---

Liste des tableaux

Liste des figures

Liste des abréviations

**INTRODUCTION.....01**

## **PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE**

### **CHAPITRE I: ORGANES CIBLES**

#### **1. FOIE: ORGANEDEMETABOLISATION ETDEDETOXIFICATION**

<b>1.1. Définition .....</b>	<b>03</b>
<b>1.2. Rappels embryologiques .....</b>	<b>03</b>
<b>1.3. Rappels anatomiques.....</b>	<b>04</b>
<b>1.4. Rappels histologiques.....</b>	<b>05</b>
<b>1.4.1. Cellules parenchymateuses ou hépatocytes.....</b>	<b>05</b>
<b>1.4.2 Cellules non parenchymateuses .....</b>	<b>06</b>
<b>1.4.2.1. Cellules endothéliales des capillaires sinusoides .....</b>	<b>06</b>
<b>1.4.2.2. Cellule de Kupffer .....</b>	<b>06</b>
<b>1.4.2.3. Cellule Ito ou Stellate cells.....</b>	<b>06</b>
<b>1.4.2.4. Cholangiocytes .....</b>	<b>06</b>
<b>1.5. Rappels physiologiques.....</b>	<b>06</b>
<b>1.5.1. Rôle dans le métabolisme des glucides .....</b>	<b>07</b>
<b>1.5.2. Rôle dans le métabolisme lipidique .....</b>	<b>07</b>
<b>1.5.3. Rôle dans le métabolisme protidique .....</b>	<b>07</b>
<b>1.5.4. Rôle de détoxification .....</b>	<b>07</b>
<b>1.5.5. Sécrétion biliaire .....</b>	<b>07</b>
<b>1.5.6. Capacité régénération .....</b>	<b>07</b>
<b>1.5.7. Rôle dans l'immunité .....</b>	<b>08</b>
<b>1.6. Fonctions du foie.....</b>	<b>08</b>
<b>1.6.1 Fonction exocrine .....</b>	<b>08</b>
<b>1.6.2 Fonction endocrine.....</b>	<b>08</b>
<b>1.7. Différents marqueurs biochimiques de la fonction hépatique.....</b>	<b>09</b>
<b>1.7.1. ALAT Alanine Amino-Transférase.....</b>	<b>09</b>
<b>1.7.2. ASAT Aspartate Amino-Transférase .....</b>	<b>09</b>
<b>1.7.3. GGT, <math>\gamma</math>-GT Gamma glutamyl transpeptidase.....</b>	<b>09</b>

## **TABLE DES MATIERES**

### **2. REIN: ORGANE D'EPURATION ET D'ELIMINATION**

2.1 Définition .....	11
2.2. Rappels embryologiques .....	11
2.3. Rappels anatomiques.....	11
2.3.1 Anatomie Macroscopique .....	11
2.3.2. Anatomie Microscopique .....	12
2.3.2.1. Néphron.....	12
2.3.2.2. Appareil juxtaglomérulaire .....	13
2.4. Rappels histologiques.....	14
2.4.1. Corpuscule rénal.....	14
2.4.2. Tubules .....	15
2.4.2.1. Tubule contourné proximal .....	15
2.4.2.2. Anse de Henlé .....	16
2.4.2.3. Tubule contourné distal.....	16
2.4.2.4. Le tube collecteur .....	16
2.5 Rappels physiologique .....	19
2.5.1. Fonction exocrine .....	19
2.5.2 Fonction endocrine .....	19
2.5.3. Fonctions métaboliques.....	20
2.6. Marqueurs biochimiques de la fonction rénale (urée,créatinine,).....	20
2.6.1. Urée .....	20
2.6.2. Créatinine .....	20

### **Chapitre II: PESTICIDES**

1. Pesticide.....	21
1.1. Définition .....	21
1.2. Composition d'un pesticide.....	21
1.3. Classification des pesticides.....	22
1.3.1. Classification des pesticides selon leur cible .....	22
1.3.2. Classification des pesticides selon la nature chimique.....	22
1.4. Évaluation du risque de Pesticide.....	23
2. Abamectine .....	24
2.1. Structure et Classification .....	24
2.2. Mode d'action d'abamectine.....	25
2.3. Toxicité d'abamectine .....	26
3. Utilisation des pesticides dans le monde et en Algérie.....	27
4. Législation .....	28

---

---

**TABLE DES MATIERES**  
**PARTIE EXPERIMENTALE**

---

---

1. Présentation de l'étude .....	29
1.1 But de l'étude .....	29
1.2. Lieu d'étude.....	29
<b>CHAPITRE I: MATERIEL et METHODES</b>	
1. Animaux.....	30
2. Produit utilisé.....	31
3. Méthodes.....	31
3.1 Echantillonnage et traitement instauré.....	31
3.2 Prélèvement sanguin .....	31
3.3 Principes de dosage de certains paramètres biochimiques .....	32
3.3.1 Paramètres biochimiques du bilan lipidique .....	32
3.3.1.1 Cholestérol .....	32
3.3.1.2 HDL Cholestérol .....	33
3.3.1.3 Triglycéride .....	33
3.3.2 Paramètres biochimiques du bilan hépatique.....	34
3.3.2.1 Aspartate-aminotransférase (ASAT) .....	34
3.3.2.2 Alanineaminotransférase (ALAT).....	34
3.3.2.3 Phosphatase alcalines (PAL).....	35
3.3.2.4 $\gamma$ -Glutamyl Transférase ( $\gamma$ -GT) .....	35
3.3.3 Paramètres biochimiques du bilan rénal .....	35
3.3.3.1 Urée .....	35
3.3.3.2 Créatinine .....	36
3.3.3.3 L'acide urique .....	36
3.4. Normes usuelles de quelques paramètres biochimiques sanguins chez le lapin.....	37
3.5. Sacrifice des animaux, dissection et prélèvement des organes cibles (rein et foie).....	38
3.6. Etudes histologique des organes.....	38
3.6.1. Fixation des échantillons .....	39
3.6.2. Déshydratation et éclaircissement.....	39
3.6.3. Enrobage.....	40
3.6.4. Confection des coupes.....	40
3.6.5. Préparation des lames pour la coloration .....	41
3.6.6. Coloration à l'hématoxyline-éosine (HE) .....	43
3.6.7. Montage des lames .....	44
3.6.8. Observation microscopique.....	44
3.7. Analyses statistiques .....	44

**TABLE DES MATIERES**  
**CHAPITRE II: RESULTATS ET DISCUSSION**

1. Poids corporels des lapines .....	46
2. Variation des poids absolu et relatif des organes .....	47
3. Paramètres biochimiques.....	50
3.1. Paramètres biochimiques de la fonction hépatique .....	50
3.2. Paramètres biochimiques du Bilan lipidique .....	51
3.3. Paramètres biochimiques de la fonction rénale.....	52
3.4. Ionogramme sanguin .....	52
4. Résultats histologiques.....	54
4.1. Histopathologie du foie .....	54
4.2. Histopathologie du rein .....	57
5. Résultats cytologiques.....	57
5.1. Cytopathologie du foie .....	61
5.2. Cytopathologie du rein .....	63
Conclusion.....	64
Références bibliographiques	
Annexes	
Résumé	

## LISTE DES FIGURES

---

<b>Figure 01:</b> Formation du bourgeon hépatique.....	03
<b>Figure 02:</b> Foie polylobé chez le lapin ( <i>Oryctolagus cuniculus</i> ).....	04
<b>Figure 03:</b> Schéma représentant la structure et l'histologie du foie.....	05
<b>Figure 04:</b> Anatomie macroscopique du rein.....	12
<b>Figure 05:</b> Structure microscopique du rein.....	13
<b>Figure 06:</b> Appareil juxtaglomérulaire.....	14
<b>Figure 07:</b> Corpuscule rénal .....	15
<b>Figure 08:</b> Segmentation anatomique et fonctionnelle du néphron.....	17
<b>Figure 09:</b> Schéma d'une coupe histologique du rein (cortex et médulla). Hématoxyline éosine, faible grossissement .....	18
<b>Figure 10:</b> Structure chimique de la molécule d'abamectine .....	24
<b>Figure 11:</b> Mécanisme d'action des Avermectines .....	25
<b>Figure 12:</b> Dissection et prélèvement du rein et du foie .....	41
<b>Figure 13:</b> Appareil de circulation de laboratoire .....	42
<b>Figure 14:</b> Photographie de l'appareil à enrobage .....	43
<b>Figure 15:</b> Photographie du microtome à gauche et du bain Marie à droite .....	44
<b>Figure 16:</b> Etuve.....	45
<b>Figure 17:</b> Photographie de l'appareil à coloration des lames .....	46
<b>Figure 18:</b> Lames des deux organes après montage.....	46
<b>Figure 19:</b> Microscope de type VIOLA avec tablette .....	47
<b>Figure 20:</b> Poids vif des lapines des deux lots avant traitement (g).....	50
<b>Figure 21:</b> Poids initial à l'insémination artificiel des deux lots (g).....	50
<b>Figure 22:</b> Poids final des lapines des deux lots au sacrifice (g) .....	50

## **LISTE DES FIGURES**

---

<b>Figure 23:</b> Poids absolu du foie des lapines des deux lots (g) .....	52
<b>Figure 24:</b> Poids relatif du foie des lapines des deux lots (g) .....	52
<b>Figure 25:</b> Poids absolu de rein Gauche des lapines des deux lots (g) .....	52
<b>Figure 26:</b> Poids relatif du rein Gauche des lapines des deux lots (g) .....	52
<b>Figure 27:</b> Poids absolu du rein Droit des lapines des deux lots (g).....	53
<b>Figure 28:</b> Poids relatif du rein Droit des lapines des deux lots (g).....	53
<b>Figure 29:</b> Aspect histologique du parenchyme hépatique chez le lapin témoin (A):X100, (B): X400 coloration par H E .....	57
<b>Figure 30:</b> Aspect histologique du parenchyme hépatique chez le lapin traité (A): X100, (B): X400 coloration par H E .....	58
<b>Figure 31:</b> Aspect histologique du parenchyme hépatique chez le lapin traité (A): X100, (B): X400 par coloration HE.....	59
<b>Figure 32:</b> Histologie du cortex rénal chez la lapine témoin (A): X100, (B): X400 coloration HE..	61
<b>Figure 33:</b> Histologie du cortex rénale chez la lapine traitée (A):X100,(B),(C)et(D): X400 coloration He.....	62
<b>Figure 34:</b> Cytologie du parenchyme hépatique chez les lapines témoins: X400 coloration par EH .....	64
<b>Figure 35:</b> Cytologie du parenchyme hépatique chez la lapine témoin: X400 coloration par HE.	65
<b>Figure 36:</b> Cytologie du cortex rénal chez la lapine témoin: X400 coloration HE.....	67
<b>Figure 37:</b> Cytologie du cortex rénal chez la lapine traitée: X400 coloration HE .....	67

## LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau I:</b> Principales fonctionnalités du foie .....	10
<b>Tableau II:</b> Normes usuelles de quelques paramètres sériques chez le lapin.....	40
<b>Tableau III:</b> Variation du Poids initial (Pi), Poids final (Pf) et gain de poids chez les lapines témoins et traitées .....	49
<b>Tableau IV:</b> Variation des Poids absolus (g) et relatif (g) des organes des lapines témoins et traitées.....	51
<b>Tableau V :</b> Variations des taux plasmatiques des paramètres biochimiques de la fonction hépatique .....	53
<b>Tableau VI:</b> Variations des taux plasmatiques des paramètres biochimiques du Bilan Lipidique .....	54
<b>Tableau VII:</b> Variations des taux plasmatiques des paramètres biochimiques de la fonction rénale.....	55
<b>Tableau VIII:</b> Variations des taux plasmatiques des paramètres biochimiques des ions (ionogramme sanguin) .....	56

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

---

**ASAT:**Aspartate amino trans férase

**ALAT:**Alanine amino transférase

**AVM:**Avermectine

**CHOL:** Cholesterol

**CREAT:** Creatinine

**CR:** Cortex Rénal

**EB:** Espace de Bowman

**EP:** Espace Porte

**ECPA:** Etablissement de communication et de production audiovisuelle

**FOA:** Food and Agriculture Organisation

**G:** Glomérule

**GABA:** Acide Gamma-Amino-Butyrique

**GB:** Globule rouge

**GGT/ $\gamma$ -GT:** Gamma-glutamyl transférase

**HDL-C:** High density lipoprotein cholesterol

**HE:** Hematoxylin et Eosine

**H:** Hépatocyte

**ITELV:** Institut technique de l'élevage

**Kg:** kilo gramme

**LDL-C:** Low Density Lipoprotein Cholesterol

**Mg:** Milligramme

**PAL:** Phosphatase alcalines

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

---

**PC:** poids corporel

**PF:** Pyramide de Ferrain

**RyR:** récepteurs de la rynodine

**S:** Sinusoïdes

**SAU:** Surface Agricole Utile

**SS:** souche synthétique

**TCD:** Tube Contourné Distal

**TCP:** Tube Contourné Proximal

**TM:** Témoin

**TR:** Traité

**TRIG:** Triglycéride

**UIPP:** Union des industries de la protection des plantes

**VCL:** Veine Centro Lobulaire

**%:** pourcentage

# **INTRODUCTION**

Ce travail entre dans le cadre des activités de l'équipe de recherches «**Ressources Génétiques et Physiologie Animale**» dirigée par **P<sup>r</sup> DAOUDI ZERROUKI Nacira (Projet et thèse de doctorat)** au sein du laboratoire «**Ressources Naturelles**» de l'université Mouloud Mammeri de Tizi Ouzou et ce dans le cadre de l'étude de l'effet d'un pesticide à base d'abamectine sur l'étude des modifications structurelles des fonction hépatique et rénale chez des lapines de souche synthétique.

Les pesticides sont des substances utilisées pour repousser, détruire ou contrôler les organismes nuisibles tels que les plantes, les animaux, les champignons et les bactéries qui affectent l'activité humaine. Selon le domaine d'application, il s'agit principalement d'herbicides, de fongicides et d'insecticides (**ANSES, 2010**).

L'Organisation mondiale de la santé affirme que plus de 1000 pesticides sont utilisés dans l'agriculture partout dans le monde. Depuis les années 1990, l'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO) a constaté une augmentation de la quantité de pesticides utilisés sur les cultures dans le monde.

Une explication majeure à cela est l'intensification de l'agriculture qui a commencé pendant la Révolution verte en réponse au risque de crises alimentaires lié à l'explosion démographique mondiale en 1960 (**FAO, 2016**).

L'Association algérienne de protection de l'environnement confirme que l'Algérie est un grand utilisateur, avec 30 000 tonnes de pesticides effectivement utilisées chaque année. La moitié de tous les fruits et légumes vendus contiennent ces produits chimiques. Les résidus les plus couramment détectés sur les fruits et légumes sont les fongicides et les pesticides (**Combris Pierre et al., 2007**).

Les risques pour la santé associée à l'exposition humaine aux pesticides peuvent être associés à une intoxication aiguë (ingestion accidentelle, contact avec la peau, inhalation lors de la manipulation ou de l'utilisation du produit). Les principaux organes cibles sont le système nerveux central, le foie, le rein et les glandes surrénales. Les produits les plus fréquemment contaminants sont: Insecticides, fongicides et les herbicides (**Poitou-Charentes, 2000**).

Cependant, comme les approbations pour diverses utilisations de pesticides changent fréquemment, les substances utilisées changent avec le temps et varient également selon les régions du monde. Comme l'utilisation de certaines substances a été restreinte ou interdite, en

grande partie grâce aux nouvelles connaissances sur leurs effets nocifs sur l'environnement et la santé publique.

Ce travail c'est intéressé dans l'étude des changements structuro-fonctionnels du foie et du rein chez les lapines traitées par un pesticide à base d'abamectine.

Le but de notre étude est de montrer si le pesticide a eu des effets nocifs sur les fonctions hépatiques et rénales.

Dans le cadre de ce travail, on a adopté un plan qui comporte deux parties; bibliographique et expérimentale:

Dans la première, nous avons effectué une étude purement bibliographique en donnant un aperçu général sur les organes qu'on a cible dans notre étude qui sont le foie et le rein ainsi que sur les pesticides.

La deuxième partie est consacrée à l'évaluation des effets de ce pesticide sur la structure et la fonction hépatique et rénale.

A la fin, une conclusion est présentée.

# **PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE**

**CHAPITRE I :**  
**ORGANES CIBLES**

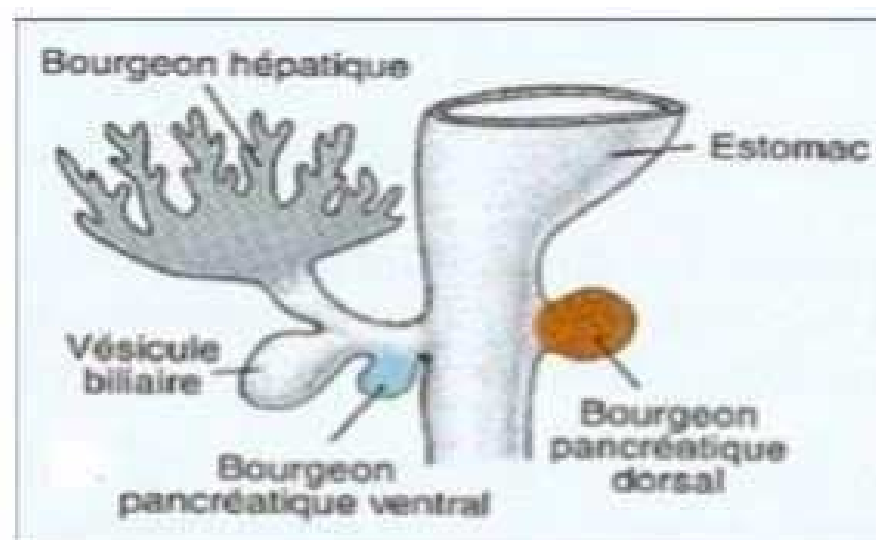
## 1. FOIE: ORGANE DE METABOLISATION ET DE DETOXIFICATION

### 1.1. Définition

Le foie est l'organe le plus volumineux de l'organisme après la peau, et il est aussi une glande annexée au tube digestif et ses fonctions sont à la fois exocrines et endocrines car il est considéré comme étant une Glandes amphi-cliniques homotypiques. Par sa fonction exocrine, le foie produit la bile qui est stockée et concentre dans la vésicule biliaire avant d'être excrétée dans le duodénum. Les sécrétions biliaires sont responsables de l'émulsification des lipides avant leur absorption intestinale. Par sa fonction endocrine, le foie joue un rôle important dans le métabolisme des lipides, des glucides et des protéines (König *et al.*, 2007).

### 1.2. Rappels embryologiques

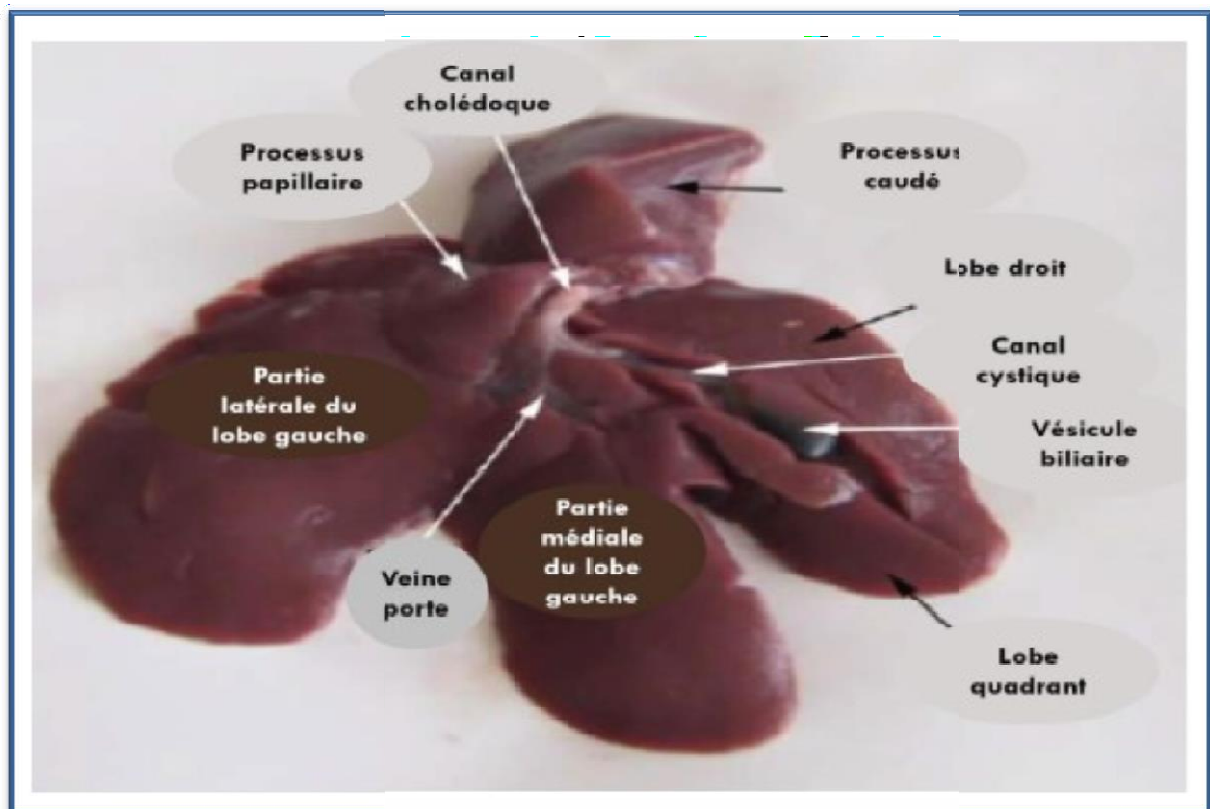
Lors de la 3<sup>ème</sup> et la 4<sup>ème</sup> semaine, le diverticule hépatique (**Figure 1**), d'origine endodermique, se forme au niveau du duodénum dans le mésentère ventral. Ce diverticule croît vers le septum transverse (le foie est directement accolé au diaphragme au niveau de l'aire nue). La capsule de Glisson est donc constituée de mésentère ventral. Ce diverticule hépatique donnera naissance au foie et aux conduits hépatiques. Vers la fin de la 3<sup>ème</sup> semaine, le diverticule cystique, d'origine endodermique, se forme sous le diverticule hépatique au niveau du duodénum. Ceci formera la vésicule biliaire et le conduit cystique. Celui-ci s'abouche au conduit hépatique et s'éloigne du duodénum suite à la croissance secondaire du cholédoque (Langman, 1975).



**Figure 01:** formation du bourgeon hépatique (Langman, 1975).

### 1.3. Rappels anatomiques

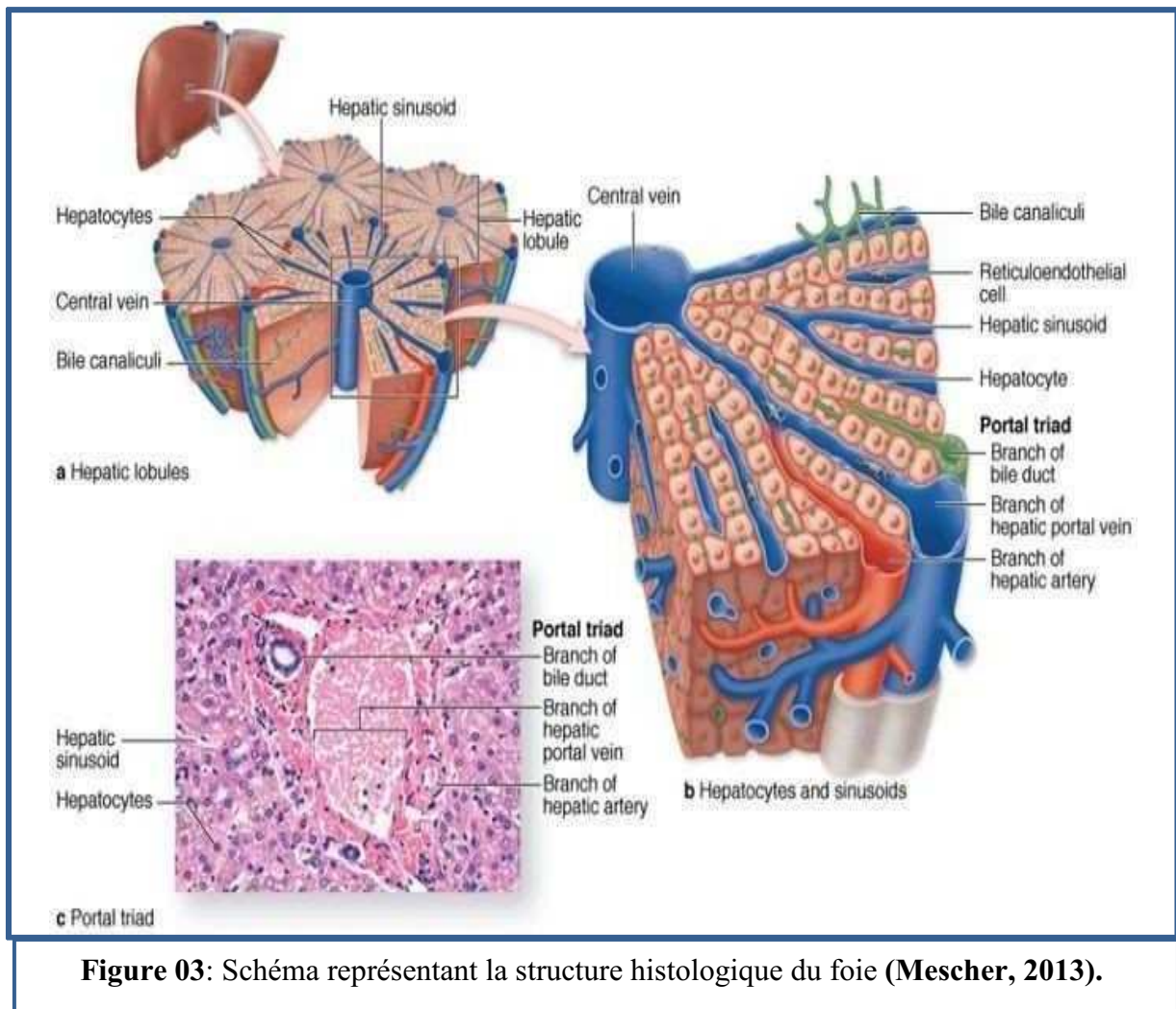
Chez le lapin, le foie est situé dans la région épigastrique, entre les deux arcades Costales, atteignant le niveau de la 7<sup>ème</sup> côte droite et de la 9<sup>ème</sup> côte gauche (Stamatova Yovcheva et al., 2012). Le foie est entouré d'une capsule de tissu conjonctif formé de collagène dense et irrégulier (la capsule de Glisson), les éléments du tissu conjonctif dérivés de la capsule de Glisson pénètrent dans le parenchyme hépatique et subdivisant ce dernier en lobes et lobules (Gartner, 2018). Il s'agit d'un organe polylobé, composé de cinq lobes, à savoir; **le lobe hépatique droit** non subdivisé, ovulaire, presque deux fois plus haut que large occupe presque de la moitié de la face diaphragmatique, **le lobe gauche latérale** est large et arrondi, surtout visible sur la face viscérale, il est couvert par **le lobe gauche médial** sur la face diaphragmatique. **Le lobe carre étroite** et peu volumineux, **le lobe caudé** est constitué de deux processus, le processus papillaire et le processus caudé (Figure 02) (Lardot, 2018).



**Figure 02:** Foie polylobé chez le lapin (*Oryctolagus cuniculus*)(Stamatova-Yovcheva et al., 2012)

### 1.4. Rappels histologiques

Les lobes hépatiques sont des unités fonctionnelles microscopiques constituant le parenchyme hépatique, qui sont entouré d'espaces portes ou sont regroupées les branches de l'artères hépatiques, de la veine porte et des canaux biliaires, Le foie est pourvu de cellules parenchymateuses (les hépatocytes) et de quatre types cellulaires non parenchymateux lui conférant une hétérogénéité cellulaire (**Figure 03**) (**Ayache et al., 2018**).



**Figure 03:** Schéma représentant la structure histologique du foie (**Mescher, 2013**).

#### 1.4.1. Cellules parenchymateuses ou hépatocytes

Cellules épithéliale polygonal d'un diamètre compris entre 30 et 40 $\mu$ m, comme les autres cellules épithéliales, elles présentent une forte polarisation avec un transport dirigé de la surface sinusoïdale vers celle faisant face aux canalicules biliaires. Les hépatocytes sont caractérisés par leur noyaux binucléés (**Radu-Ionita et al., 2020**).

### **1.4.2 Cellules non parenchymateuses**

Elles existent dans le foie quatre type de ces cellules et se sont:

#### **1.4.2.1. Cellules endothéliales des capillaires sinusoides**

Cellules des vaisseaux dont la paroi est constituée uniquement de cellules endothéliales qui forment un tapis discontinu ; sont fenêtrées avec présences de pores de 10µm de diamètre. Ces cellules bordent les sinusoides permettent les échanges de petites molécules entre le sang et les hépatocytes ( **Catala et al.,2008**).

#### **1.4.2.2. Cellules de Kupffer**

Appelées aussi Macrophages, situées du côté luminal des cellules endothéliales (**Eroschenko, 2008**) et appartiennent au système réticulo-endothélial du fie, c'est la première ligne de défense contre les micro-organismes envahisseurs. Et jouent un rôle majeur dans le maintien du système immunologique (**Juet al., 2016**).

#### **1.4.2.3. Cellules Ito ou Stellate cells**

Elles sont située dans l'espace de Disse, et ont pour rôle le stockage de la vitamine A et les lipides, mais dans le cas de la cirrhose alcoolique, ces cellules fabriquent également du collagène du type I, responsable de la fibrose hépatique (**Gartner, 2018**).

#### **1.4.2.4. Cholangiocytes**

Les Cholangiocytes, également appelées cellules intra hépatique des voies biliaires, sont des cellules épithéliales biliaires qui tapissent les voies biliaires. Elles représentent environ 5% de la population de cellules hépatiques. La population de cholangiocytes est hétérogène en ce qui concerne la morphologie, les modes de sécrétions et d'expressions, et sa réponse aux hormones, peptides, facteurs de croissances, cytokines, acides biliaires, blessures ou toxines (**Lecluyse et al., 2012**).

### **1.5. Rappels physiologiques**

- Par sa position privilégiée sur la circulation sanguine, le foie est un carrefour métabolique vital, représentant le lieu de synthèse ou de catabolisme de nombreux composés.
- Il possède également des propriétés de sécrétion exocrine, par la sécrétion de la bile.
- Le foie présente un pouvoir de régénération important et un rôle dans l'immunité (**Belarbi et al., 2019**).

**1.5.1. Rôle dans le métabolisme des glucides**

- Le maintien de la glycémie normale passe le stockage des sucres d'origine alimentaire sous forme de réserve, le glycogène.
- Le foie joue un rôle majeur dans cette régulation (glycogénogenèse et glycogénolyse).

**1.5.2. Rôle dans le métabolisme lipidique**

- Le foie participe à la mise en réserve des graisses d'origine alimentaire.
- A leur mobilisation en cas de besoin.
- Au niveau de l'hépatocyte, ces graisses sont captées au niveau de l'espace de Disseetmétabolisés

**1.5.3. Rôle dans le métabolisme protidique**

- Dans la dégradation des peptides et des acides aminés d'origine intestinale et seront transformés en urée.
- Dans la synthèse de nombreuses protéines structurales et fonctionnelles: albumine, fibrinogène, globuline, facteurs de coagulation, transferrine....

**1.5.4. Rôle de détoxification**

Le foie est responsable de la plupart des réactions de transformation de composés toxiques en dérivés moins nocifs (grâce au REL). Exemple: alcool, médicaments.

**1.5.5. Sécrétion biliaire**

- Le foie élabore la bile, qui est une solution aqueuse produite par les hépatocytes, qui permet la digestion et l'absorption des graisses alimentaires.
- La bile contient du cholestérol, des phospholipides et deux constituants majeurs la bilirubine et les acides biliaires.
- Le foie rejette la bilirubine, issue du métabolisme de l'hémoglobine après destruction des hématies.

**1.5.6. Capacité de régénération**

Les hépatocytes présentent le pouvoir de combler les pertes tissulaires.

### 1.5.7. Rôle dans l'immunité

Grâce à l'activité macrophagique des cellules de kuppfer (**Belarbi et al., 2019**)

## 1.6. Fonctions du foie

### 1.6.1. Fonction exocrine

Le foie forme environ 1,2 L de bile par jour, qui représente sa sécrétion exocrine, La bile est délivrée dans un système de conduits «canalicules biliaires; cholangioles; passage de Hering; canaux biliaires inter lobulaires ; canaux hépatiques droit et gauche », qui dirigent ensuite la bile dans le canal hépatique commun ; et de là, via le canal cystique dans la vésicule biliaire, un organe de stockage associé au foie. La bile est un liquide vert un peu visqueux composé d'eau, d'ions, de cholestérol, de phospholipides, de glucuronide de bilirubine, d'IgA sécrétoire et d'acides biliaires.

### 1.6.2. Fonction endocrine

Le foie est l'organe principal de synthèse, de stockage et du métabolisme de nombreux produits (**Gartner, 2018**):

Le foie synthétise et libère de nombreuses protéines plasmatiques et d'autres composants plasmatiques, tels que le fibrinogène, l'urée, l'albumine, la prothrombine, l'angiotensine, les lipoprotéines, et des globulines, sont rejetées dans les espaces de Disse, traversent la paroi des sinusoides et gagnent le flot sanguin. Comme on entend généralement hormone pour sécrétion endocrine, l'appellation de glande endocrine pour le foie peut paraître exagérée. Néanmoins, les sécrétions hépatiques gagnant la circulation sanguine sont tellement nombreuses que l'analogie avec les glandes endocrines est justifiée.

- Il fabrique également des protéines qui régulent le transfert et le métabolisme du fer.
- Il stocke également les lipides et le glucose et si nécessaire, synthétise le glucose à partir de sources non glucidiques, un processus connu sous le nom de néoglucogenèse.
- Le foie synthétise également les cinq classes de lipoprotéines.
- Le foie est également responsable de la désintoxication de divers médicaments, toxines, sous-produits métaboliques et produits chimiques.

### **1.7 Différents marqueurs biochimiques de la fonction hépatique**

Pour évaluer l'état du foie, un examen complet doit être mis en place, il comporte des tests biochimiques (enzymatiques et protéines plasmatiques) et histologiques (**Rajender et Faust, 2006**).

Les paramètres biochimiques et fonctionnels utilisés dans l'évaluation de la fonction hépatique sont:

**1.7.1. ALAT Alanine Amino-Transférase**, est une enzyme produite par les hépatocytes. Le taux plasmatique d'ALAT augmente lorsque les hépatocytes sont endommagés ou détruits à un rythme plus supérieur qu'à la normale. Les élévations sont souvent exprimées en nombre de fois la normale.

**1.7.2. ASAT Aspartate Amino-Transférase** C'est une autre enzyme liée aux cellules parenchymateuses du foie. Son taux est élevé lors des hépatites aiguës, mais elle est présente également dans les hématies ainsi que dans les muscles cardiaques et squelettiques ; ce qui diminue sa spécificité au foie.

**1.7.3. GGT,  $\gamma$ -GT Gamma glutamyl transpeptidase**, est une enzyme spécifique du foie, et représente un biomarqueur plus sensible, pour les troubles cholestatiques. Les taux de cette enzyme peuvent être élevés, même légèrement, suite à un dysfonctionnement hépatique sub-clinique. Glycémie : La propriété glucogénique du foie est habituellement la dernière fonction qui pourrait être perdue suite à un dysfonctionnement hépatique (**Djerrou, 2011**).

Tableau I: Principales fonctionnalités du foie (Marchall et Bangert, 2005).

Fonction Principale du Foie
Métabolisme Glucidique
Néoglucogenèse Synthèse et catabolisme du glycogène
Métabolisme lipidique
Synthèse des acides gras Synthèse et excrétion du cholestérol Synthèse lipoprotéines Cétogenèse Synthèse des acides biliaires 25-hydroxylation de la vitamine D
Métabolisme Protéique
Synthèses des protéines plasmatiques (incluant quelques facteurs de coagulation et l'albumine mais pas les immunoglobulines ) Synthèse de l'urée
Métabolisme Hormonale
Métabolisme et excrétion des hormones stéroïdiennes Métabolisme des hormones polypeptidiques Médicaments et substances étrangères
Métabolisme et excrétion des hormones stéroïdiennes
Stockage Glycogène VitamineA VitamineB12 Fer
Métabolisme et excrétion de la bilirubine
Fonctions défensives
Détoxification des déchets métaboliques et toxiques Défense anti-tumorale et antivirale

## 2. REIN: ORGANE D'EPURATION ET D'ELIMINATION

### 2.1 Définition

Le rein est un organe vital, quelque peu aplatis en forme de haricot situé, contre la paroi abdominale postérieure (**Makhoul et al., 2006 ; Marieb, 2008**). Il assure notamment un rôle dans la filtration du sang et la production de l'urine (il élimine les déchets qui présentent le fonctionnement de l'organisme et maintiennent l'équilibre chimique du sang) (**Bouchet-Cuilleret, 1991**).

### 2.2. Rappels embryologiques

Pendant la période embryonnaire, le rein s'est développé selon une séquence craniocaudale et le métanéphros est devenu « rein définitif ». La migration du rein s'effectue à la fin de la 8ème semaine pour se situer au niveau thoracique, dans sa position définitive. Il a un aspect polylobé (**Masson, 2006**).

### 2.3. Rappels anatomiques

#### 2.3.1. Anatomie macroscopique

Le poids du rein varie de 150 à 250 grammes. Sa hauteur varie de 10 cm à 12 cm. Sa largeur est de 6cm et son épaisseur de 4cm (**Nguyen et Bourouina, 2008**).

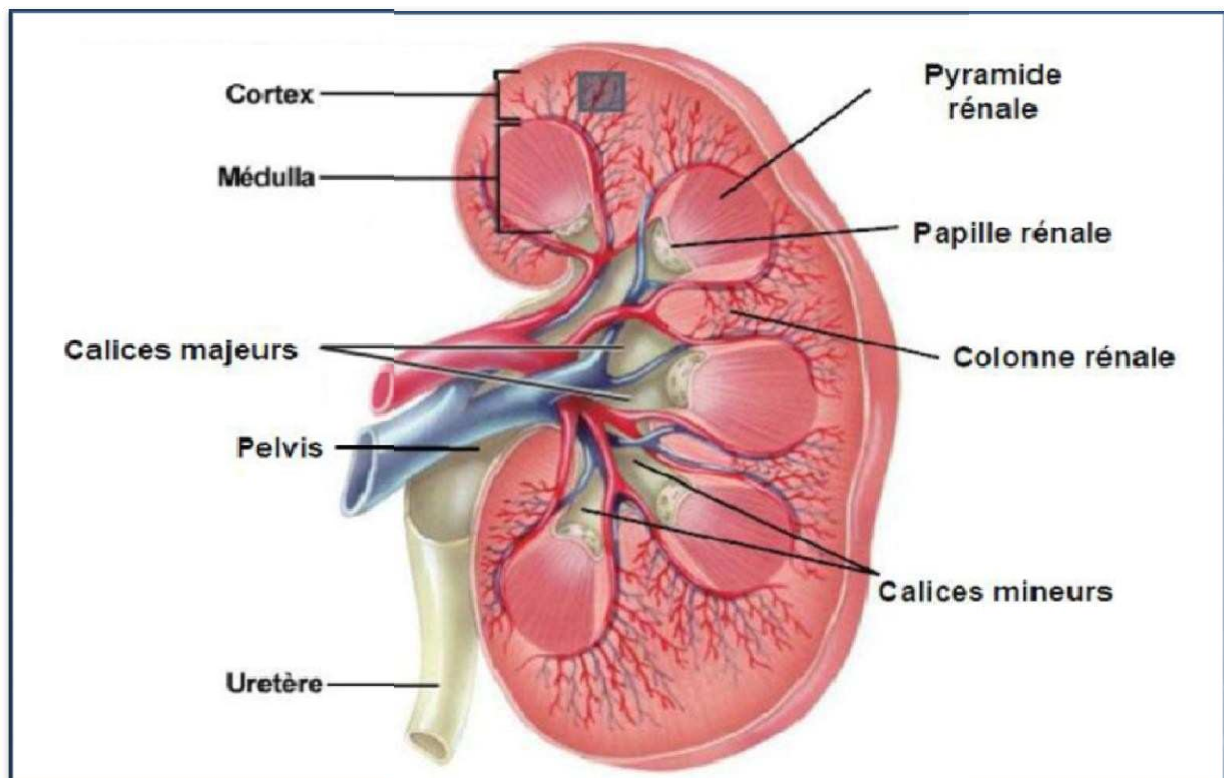
A la première vue on distingue deux zones:

- **Zone périphérique**, qui représente la couche externe du rein sous la capsule rénale, foncé, granuleuse, c'est **la zone corticale** ou **cortex** du rein qui se prolonge en direction du hile par des travées convergentes: les colonnes de Bertin.
- **Zone centrale**, claire, striée longitudinalement, occupe les espaces compris entre les colonnes de Bertin: **c'est la zone médullaire**.

Cette zone possède 2 couches:

**La médulla**, qui présente la partie médiane du rein et qui possède 8 à 12 pyramides striées appelées **pyramide de Malpighi**.

**Le bassinnet**, qui est l'extrémité élargie de l'urètre (**Lüllmann et al., 1998; Sacchetto, 2014**) (**figure 04**).



**Figure 04:** Anatomie macroscopique du rein (Combaz, 2011)

### 2.3.2. Anatomie microscopiques

La plus grande partie du parenchyme rénal est constitué essentiellement par un très nombres d'unités anatomiques appelées: **néphron** (Pellet, 1977; Allassane, 2008).

#### 2.3.2.1. Néphron

Le néphron est l'unité structurelle et fonctionnelle du rein. Chaque rein compte environ 1million de néphrons, qui s'étendent du cortex rénal à la médullaire.

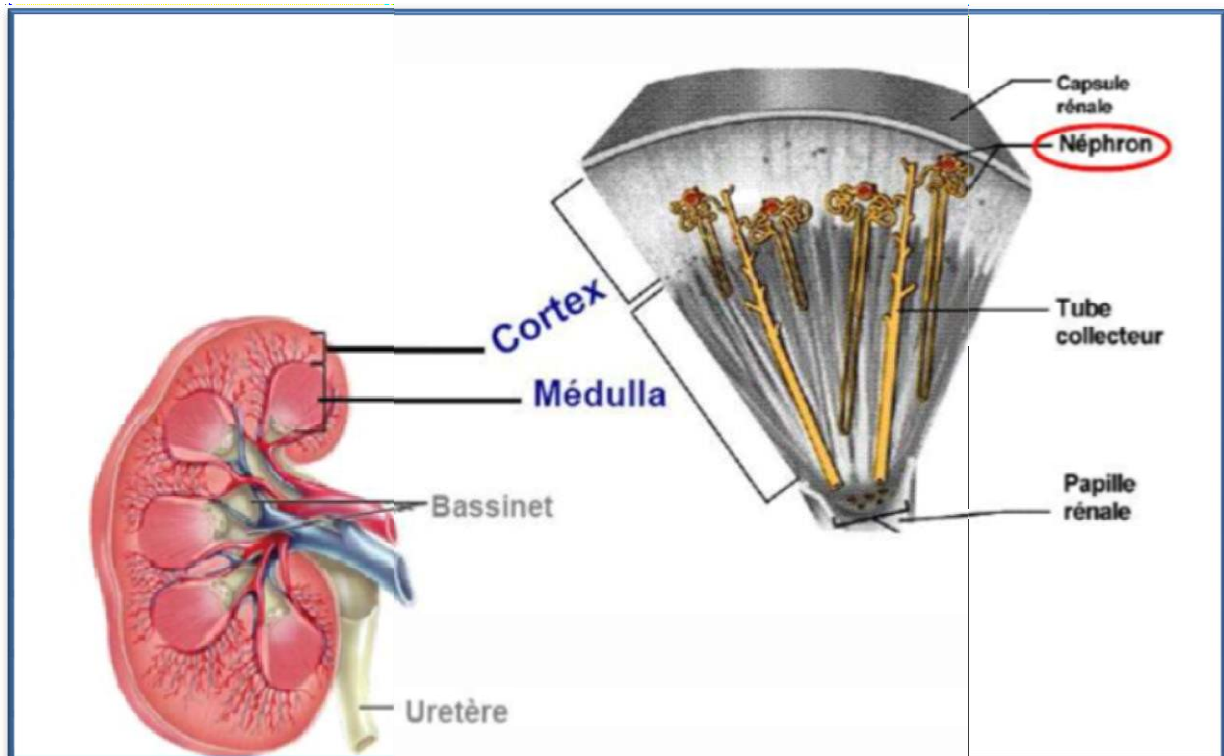
Il n'y'a pas de néphrogénese à l'âge adulte, son nombre est fixe à la naissance. Chaque néphron comporte un corpuscule et un tubule (Fransisco, 2000; Allassane, 2008).

#### \*Corpuscule

Il contient une grappe de minuscules vaisseaux sanguins appelés glomérules, qui filtrent le sang.

#### \*Tubule

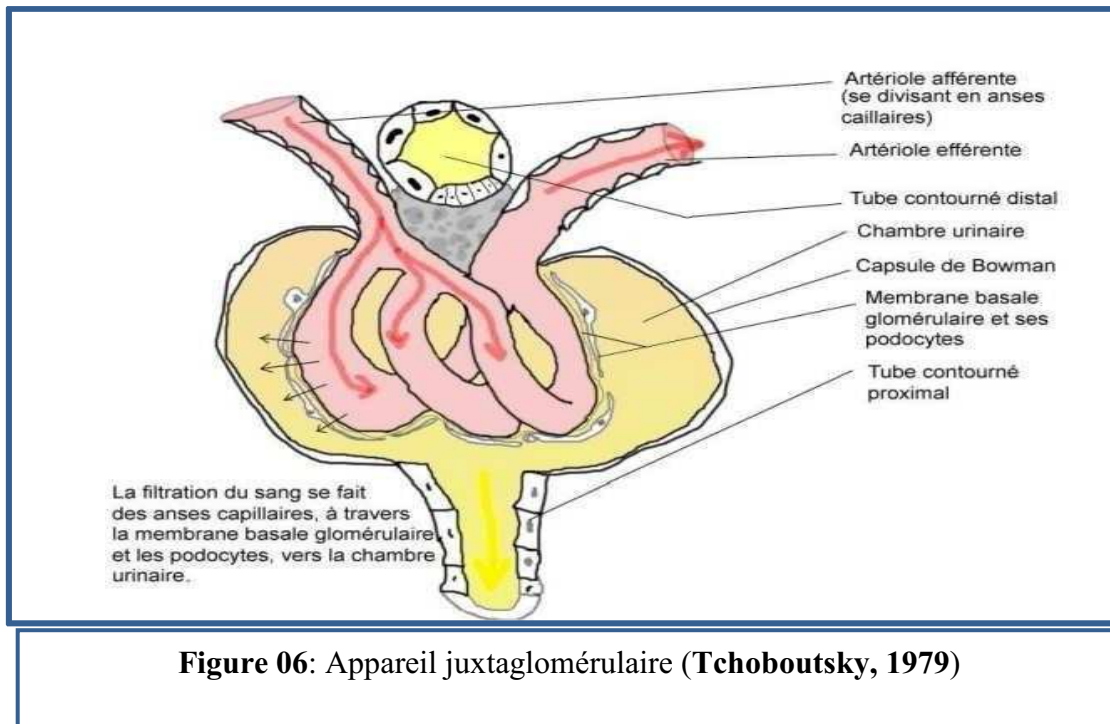
C'est un tube minuscule qui recueille les déchets et les substances chimiques du sang qui circule dans le rein (**figure 05**).



**Figure 05:** Structure microscopique du rein (Chenafa, 2012)

### 2.3.2.2. Appareil juxtaglomérulaire

L'appareil juxta glomérulaire est une structure microscopique endocrine située dans les reins et qui assure la régulation du fonctionnement de chaque néphron, il se trouve entre le pôle vasculaire du glomérule et le retour du tube contourné distal au néphron. Cette localisation est essentielle pour la régulation du flux sanguin rénal et du taux de filtration glomérulaire (**figure 06**).



## 2.4. Rappels histologiques

Le néphron est composé par un corpuscule rénal (glomérule et corpuscule de Bowman) et un tubule rénal.

### 2.4.1. Corpuscule rénal

Le corpuscule est constitué par un ensemble d'artérioles glomérulaires (glomérules). Son rôle essentiel est la filtration du plasma.

Il est formé par trois couches

- Paroi de l'endothélium capillaire (fenêtré avec des pores).
- Membrane basale qui est composée d'un gel de glycoprotéines chargées négativement.
- Couche de cellules épithéliales (les Podocytes) (Geelen *et al.*, 2007).

Le glomérule est formé par un réseau capillaire entouré par une structure appelée **Capsule de Bowman**. Il est localisé dans la corticale (Magali *et al.*, 2008) (figure 07).

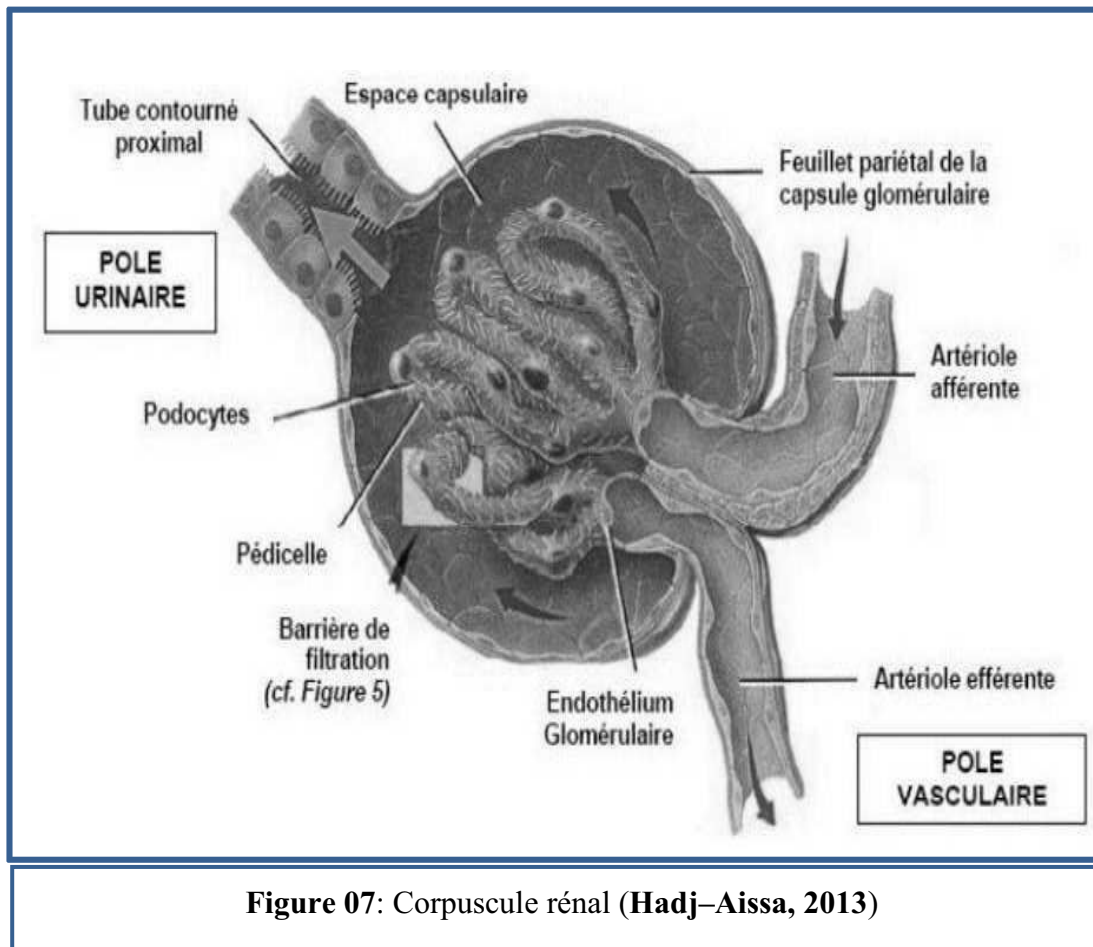


Figure 07: Corpuscule rénal (Hadj–Aissa, 2013)

## 2.4.2. Tubules

Le tubule est subdivisé en plusieurs segments fonctionnels;

### 2.4.2.1. Tubule contourné proximal

Situé après la capsule de Bowman et avant l'Anse de Henlé. La lumière du tubule est assez large, sa paroi est constituée par un épithélium à cellules prismatiques appelées néphrocytes.

Le tube proximal n'est pas un segment homogène. Il est histologiquement divisé en parties contournée et partie droite et ultrastructuralement 3 segments sont différenciés:

- S1; partie proximale sinueuse.
- S2; partie à proximité du glomérule.
- S3; portion rectiligne ou tube de Schachowa (**Blanchard et al., 2008; Kohler, 2011**).

#### 2.4.2.2. Anse de Henlé

C'est la section du néphron, située entre le tubule proximal et le tubule distal. Elle est composée de trois segments :

- **Branches grêles descendantes des anses courtes**

L'épithélium est plus simple et uniforme, reposant sur une membrane basale fine.

- **Branches grêles descendantes des anses longues**

Epithélium plus large et diamètre plus grand. Il change au fur et à mesure que l'on descend dans la médulla.

- **Branches grêles ascendantes**

Plus uniformément organisé, cet épithélium est très différent de celui des branches descendantes; dans la médulla interne, il est caractérisé par des cellules plates et hautement inter-digitées.

#### 2.4.2.3 .Tubule contourné distal

Sa partie contournée est en contact avec l'artériole afférente de son néphron formant l'appareil juxtaglomérulaire. La portion droite du tubule distal présente des cellules cubiques, tant dis que la portion gauche présente des cellules plus cylindriques.

Distalement, le tube contourné distal présente une transition progressive entre les cellules de segment tubulaire et les cellules du type collecteurs c'est-à-dire cellules granulaires sombres.

#### 2.4.2.4 Tube collecteur

C'est la partie terminale qui reçoit l'urine provenant de nombreux néphrons.

La majorité des cellules du système collecteur cortical, appelées cellules claires ou cellules principales sont cubiques. On y distingue une minorité de cellules sombres.

Dans la médulla les cellules du tube collecteur deviennent plus hautes (**Blanchard et al., 2008; Chatelanat, 1979**) (figures 08 et 09).

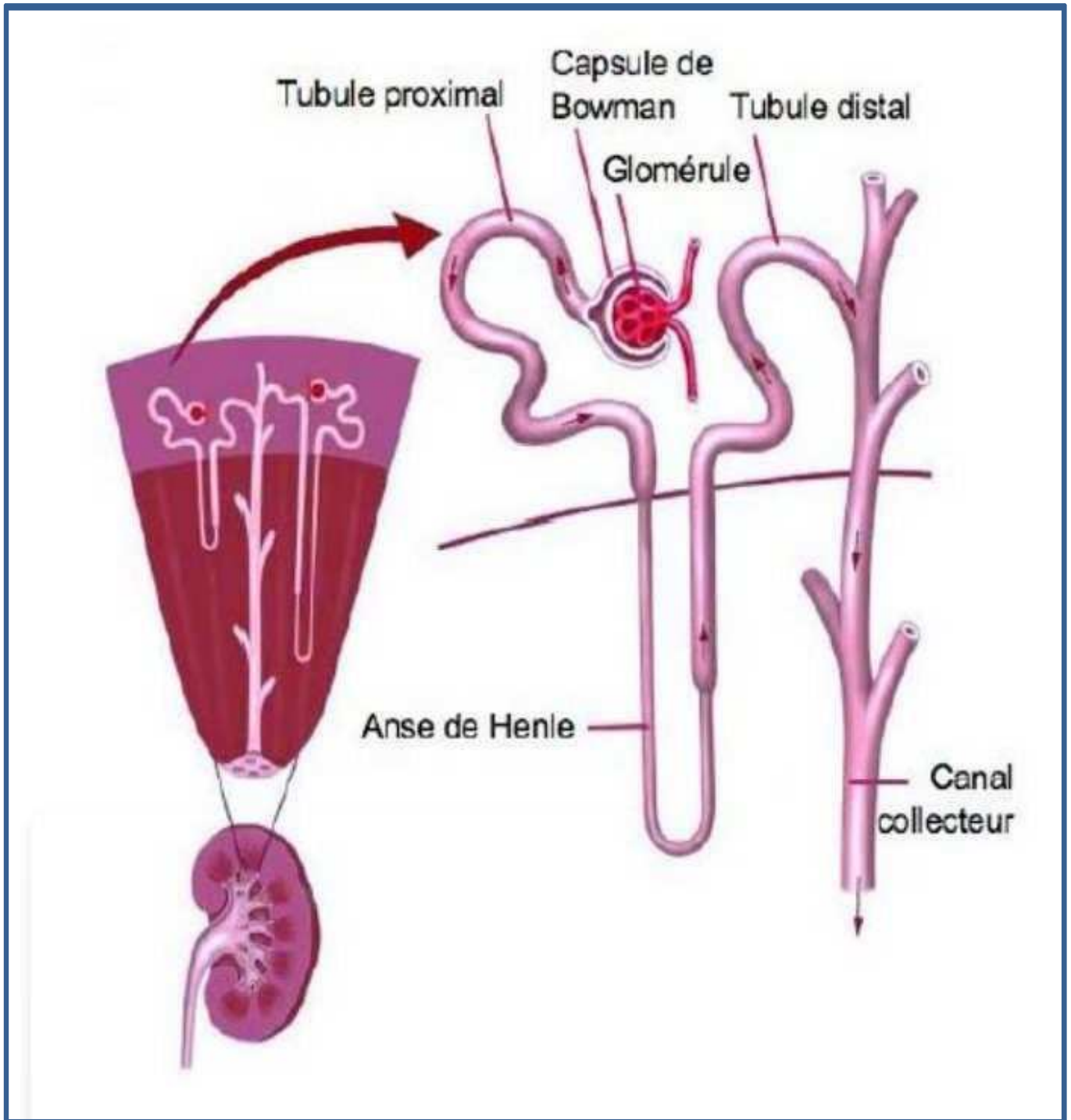
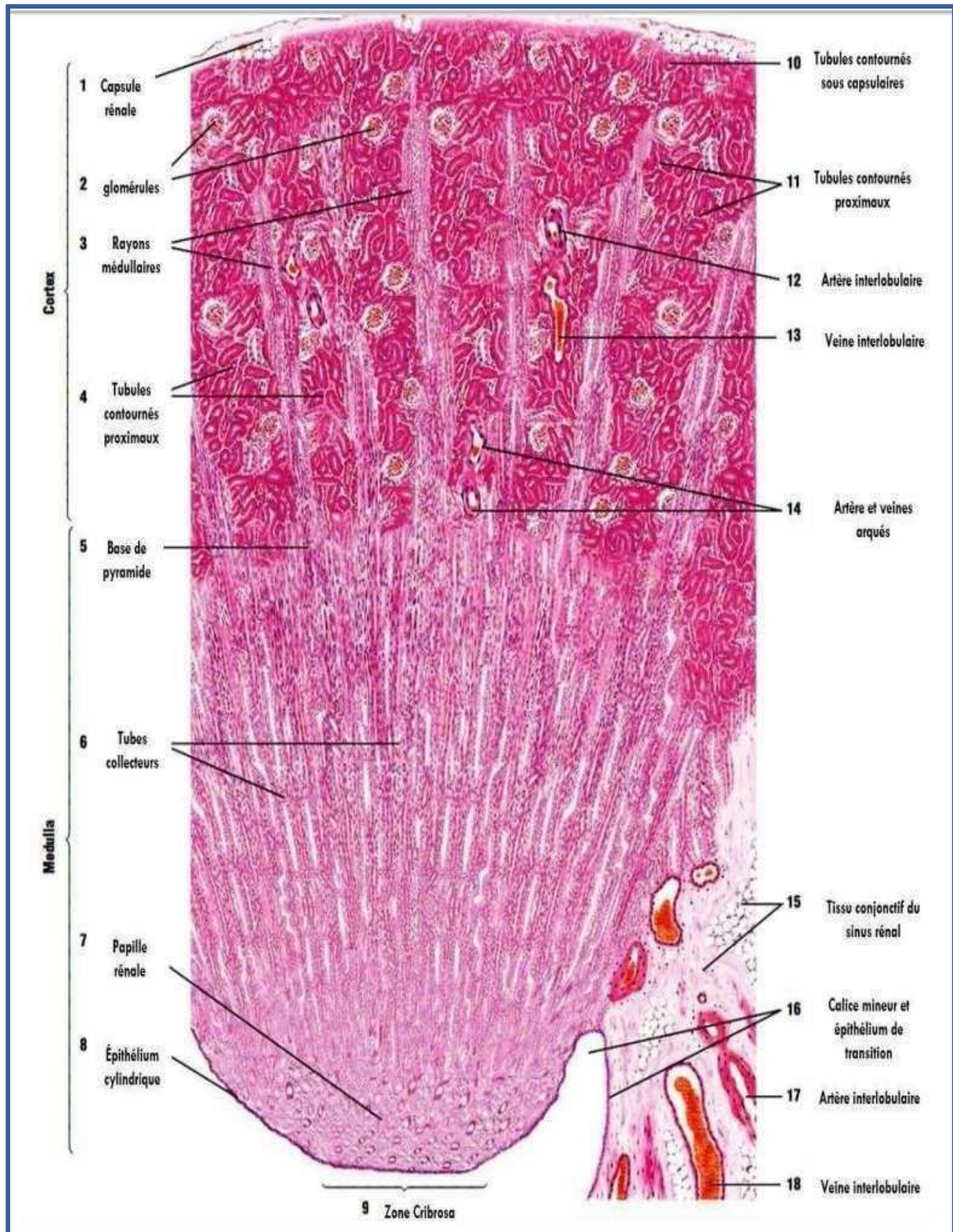


Figure 08: Segmentation anatomique et fonctionnelle du néphron (Klein, 2009)



**Figure 09:** Schéma d'une coupe histologique du rein (cortex et médulla). Hématoxyline éosine, faible grossissement (Eroschenko, 2008)

## 2.5 Rappels physiologiques

Le rein est un organe très important; multifonctionnel, il exerce diverses fonctions:

### 2.5.1 Fonctions exocrines

Cette fonction permet de maintenir l'équilibre intérieur de l'organisme en équilibrant les entrées et les sorties de l'eau, et des électrolytes (molécules de sodium, potassium, chlore etc.). Par une fine régulation électrolytique et acido-basique tenant compte des variations imposées à chaque instant. Grâce à la régulation de la volémie, le rein assure à lui seul la régulation lente de la pression artérielle.

Elle permet la détoxification et l'excrétion des déchets métaboliques terminaux (urée, créatinine, acide urique, oxalate) (**Tortora et Derrickson, 2007**).

### 2.5.2 Fonctions endocrines

Le rein représente le site de formation de plusieurs hormones, opérant dans diverses fonctions (**Tortora et Derrickson, 2007**):

- **Système Rénine-Angiotensine-aldostérone (SRAA)**

Ce système hormonal joue un rôle primordial dans le processus physiologique (équilibre du sodium dans le sang, de la volémie) et pathologiques (hypertension, inflammation) (**Brown, 2007**).

La rénine est une hormone sécrétée par les cellules granulaires de l'appareil juxtaglomérulaire, qui joue un rôle essentiel dans la régulation de la pression artérielle. La rénine entraîne, à partir d'une protéine hépatique, la formation d'angiotensine I, elle-même transformée en angiotensine II grâce à l'enzyme de conversion de l'angiotensine (l'angiotensinogène) (**Patel et al., 2017**).

- **Erythropoïétine (EPO)**

L'érythropoïétine est une glycoprotéine produite par les fibroblastes interstitiels (**Souma et al., 2015**). Elle stimule l'érythropoïèse médullaire en agissant sur la différenciation, la prolifération et la maturation des précurseurs des hématies (**Tortora et Derrickson, 2007**).

### 2.5.3. Fonctions métaboliques

Le rein est le siège de diverses voies métaboliques:

- Le foie et le rein sont des organes capables de la néoglucogenèse. En cas de jeûne prolongé, le rein peut assurer jusqu'à 50 % de la néoglucogenèse à partir d'acide aminés et d'acide lactique.
- Les cellules tubulaires proximales assurent l'hydroxylation de la vitamine D inactive, la 25-hydroxy- vitamine D en 1,25-dihydroxy-vitamine D<sub>3</sub>, grâce à la 1- $\alpha$ - hydroxylase (**Gougoux, 2005**). Elle joue un rôle important dans le maintien du taux de calcium/phosphate dans l'organisme (**Tissandié et al., 2006**).

## 2.6. Marqueurs biochimiques de la fonction rénale

### 2.6.1. Urée

L'urée est un marqueur sanguin de l'insuffisance rénale chronique. Il est l'un des premiers marqueurs qui a été utilisé pour mesurer le débit de filtration glomérulaire (**Bangert et Steven, 2004**). Une teneur élevée indique généralement une atteinte glomérulaire. En effet, sa concentration sanguine, peut être modifiée par d'autres facteurs notamment l'apport protidiques alimentaire et du catabolisme protéique endogène (**Florian, 2011**).

### 2.6.2. Créatinine

La créatininémie est le test le plus largement utilisé pour apprécier la fonction rénale. Sa concentration plasmatique ne dépend que de son élimination rénale et des amas musculaire (**Schmitt et al., 1992**). La créatinine est une molécule inerte qui n'est ni métabolisée, ni utilisée d'une quelconque manière par l'organisme, elle est strictement éliminée par les reins (**Marchall et Bangert, 2004**).

# **Chapitre II :**

## **Pesticides**

## 1. PESTICIDE

### 1.1. Définition

Le mot « pesticide » provient de l'association du **suffixe** «cide» qui signifie «tuer » et de la racine anglaise «Pest» qui désigne tout animal ou plante (virus, bactéries, champignons...etc.) (**Periquet, 1986**). Le pesticide contient à la fois des produits phytopharmaceutiques destinées à un usage agricole et biocides anciennement dénommés pesticides à usage non agricole (**Even et al., 2002**) qui désignent également une substance active ou une préparation commerciale constituée d'une ou plusieurs substances actives (**Vigourou-Villard, 2006**).

La substance active est la substance ou le microorganisme qui détruit ou empêche l'agent nuisible pour la culture de s'installer ou de se développer.

Les pesticides à usage agricole peuvent être désignés de différentes façons: produits phytosanitaires pour les firmes qui les fabriquent et les vendent, produits phytopharmaceutiques pour la réglementation européenne et produits agro-pharmaceutiques pour les scientifiques agronomes et on distingue:

#### **\*Produits phytopharmaceutiques**

Ils sont utilisés principalement pour la protection des végétaux en agriculture contre les attaques de champignons parasites, d'insectes, d'acariens, de rongeurs champêtres ou encore pour lutter contre les adventices ou "mauvaises herbes". Leurs utilisations peuvent s'élargir dans d'autres secteurs (sylviculture, aménagement des paysages et entretien des abords d'axes de transport, jardinage amateur) (**Camard, 2010**).

### 1.2. Composition d'un pesticide

Un pesticide est composé de plusieurs substances:

- **Une ou des substance(s) active(s)**

Molécule chimique (d'origine naturelle ou synthétique) ou microorganisme (**Louchahi, 2015**), qui donne au pesticide un effet toxique (**Boland et al., 2004**).

- **Diluant**

C'est une matière liquide ou solide (solvant), incorporé à une préparation et destiné à en abaisser la concentration en matière active. Ce sont le plus souvent des huiles végétales dans le cas des liquides, de l'argile ou du talc dans le cas des solides.

- **Adjuvant**

Est une substance chimique dépourvue d'activité biologique (**Gdoura, 2013**). Ajouté à un pesticide pour en accroître l'efficacité. Il est actif qu'en présence de matière active des pesticides.

### **1.3. Classification des pesticides**

#### **1.3.1. Classification des pesticides selon leur cible**

La classification des pesticides selon leur cible principale qui sont pour la majorité d'entre elles des végétaux, des champignons, ou des insectes (**Boland et al., 2004**).

##### **\* Insecticides**

Ce sont des produits chimiques organiques ou inorganiques, utilisés pour détruire les insectes et les animaux par action chimique.

##### **\* Herbicides**

Un herbicide est défini comme une préparation ayant la propriété de détruire les végétaux (herbacés ou ligneux), ou de limiter leur croissance (**Berreh, 2011**).

##### **\* Fongicides**

Ils permettent de lutter contre les champignons parasites, qui cause de graves dommages aux végétaux cultivés (**Margroum, 2010**).

##### **\* Acaricides**

C'est une substance active ou une préparation phytopharmaceutique ayant la propriété de tuer les acariens présents dans les cultures fruitières, la viticulture, les cultures du houblon (**Berreh, 2011**).

#### **1.3.2. Classification des pesticides selon la nature chimique**

La deuxième classification tient compte de la nature chimique de la substance active majoritaire qui compose les produits phytosanitaires. Il existe trois catégories :

##### **\* Pesticides inorganiques**

Ce sont des pesticides très anciens, leur emploi est apparu bien avant le début de la chimie organique de synthèse. Ce sont des fongicides à base de soufre et de cuivres ou

Plusieurs formes, la plus essentielle est la bouillie bordelaise utilisée pour traiter les arbres fruitiers, la pomme de terre et de nombreuses cultures maraichères (Calvet *et al.*, 2005).

#### **\*Pesticides organométalliques**

Ce sont des fongicides dont la molécule est constituée par un complexe d'un métal tel que le zinc et le manganèse et d'un anion organique dit hiocarbamates, (le mancozèbre avec le zinc et le manèbe avec le manganèse) (Venelin et Stoyanka, 2019).

#### **\*Pesticides organiques**

Leurs structures moléculaires sont basées sur le carbone. Ils sont généralement insolubles dans l'eau mais facilement solubles dans les acides gras. Ces pesticides se subdivisent en deux groupes, les pesticides organiques naturels, qui sont dérivés de sources naturelles et synthétiques qui sont des produits artificiellement par synthèse chimique.

### **1.4. Évaluation du risque de Pesticide**

Dès 1969, les risques potentiels pour la santé des pesticides organochlorés ainsi que leur grande rémanence dans l'environnement ont entraîné des restrictions d'emploi quant à leur utilisation.

En France, l'alpha-HCHa été interdit d'utilisation en 1972; la dieldrine et l'aldrine ont été retirées du marché, respectivement en 1989 et 1994 ; le Mirex en 1990 ; le lindane a été retiré du marché et interdit d'emploi en 1998 ; quant au chlordécone, sa commercialisation a été suspendue puis définitivement interdite le 1er Février 1990 (Basag, 2005). L'évolution des tonnages de pesticides utilisés pour l'agriculture est assimilée à l'évolution des ventes de matières actives.

Le changement majeur de la politique agricole commune en 1992 a entraîné une importante diminution des utilisations totales des pesticides (de l'ordre de 20%) surtout des herbicides et dans une moindre mesure des fongicides.

De 2001 à 2003 certains produits ont vu leur utilisation interdite (certaines triazines comme l'Atrazine ou la Simazine) ou leur dose maximale limitée (urées substituées comme l'Isoproturon ou le Diuron dont la dose maximale est passée de 1800 g/ha à 1200 g/ha). Parallèlement, une forte augmentation de l'usage de nombreuses matières actives utilisées à de très faibles dosages à l'hectare (quelques grammes ou quelques dizaines de grammes) a été

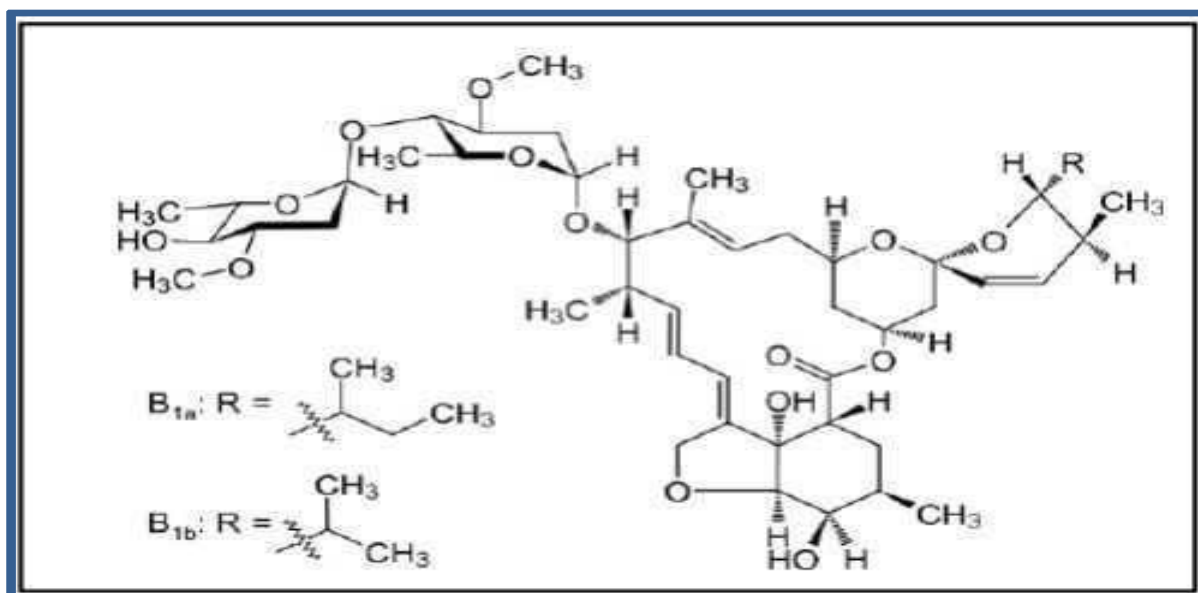
observée, notamment dans les familles des sulfonylurées pour les herbicides et les pyréthrinoïdes de synthèse pour les insecticides (INRA-Cemagref, 2005).

## 2. Abamectine

### 2.1. Structure et Classification

L'abamectine est une substance active de produit phytosanitaire (ou produit phytopharmaceutique, ou pesticide), qui présente un effet insecticide, acaricide et nématocide. C'est un mélange de plusieurs substances chimiques de la famille des avermectines contenant plus de 80% d'ivermectine B1a et moins de 20% d'ivermectine B1b et elle est produite industriellement par fermentation bactérienne d'un microorganisme du sol, *Streptomyces avermitilis*. Les spécialités commerciales phytopharmaceutiques ou biocides à base d'abamectine se présentent sous forme de concentrés émulsionnables (Kaspi et Parrella, 2005).

L'abamectine est également utilisée comme substance vétérinaire. Plus de cinq milliards de produits commercialisés à base d'ivermectine ont été vendus dans le monde (Shoop, 2002; Zouari, 2011). Sa structure chimique est illustrée dans la **figure 10**.

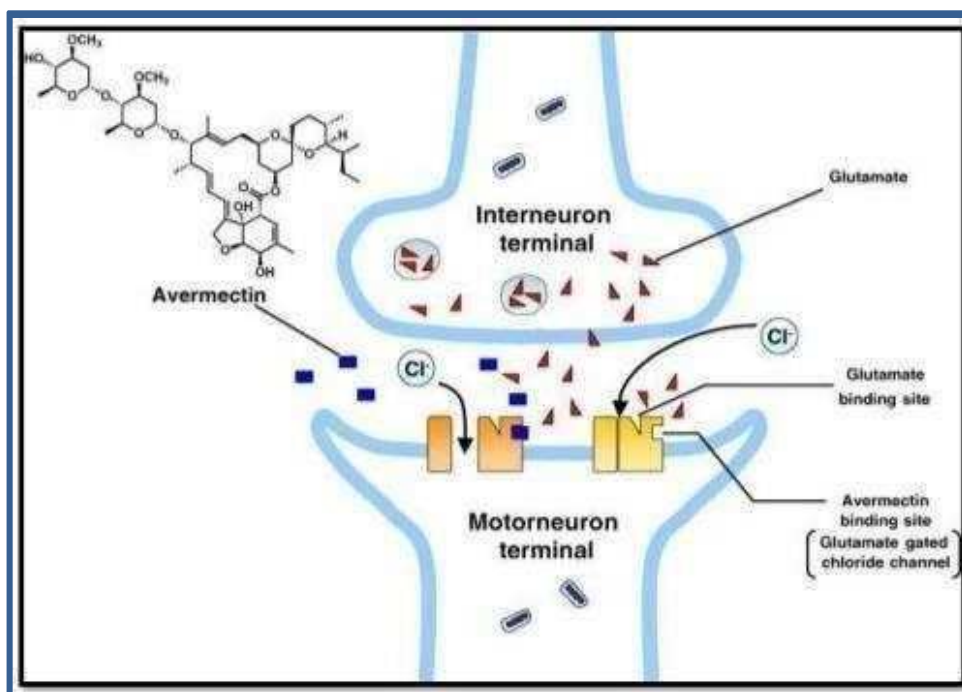


**Figure 10:** Structure chimique de la molécule d'abamectine (Jargot et al., 2013)

## 2.2. Mode d'action de l'abamectine

Les avermectines ont une affinité importante pour les canaux chlorure glutamate-dépendants (GluCl) présent dans les cellules nerveuses et musculaires des invertébrés. Ces compose interagissent de façon stéréospécifique avec ces canaux. Ainsi, il a été montré que les avermectines interagissent avec les canaux chlorure GABA dépendants et avec les récepteurs aux benzodiazépines. Ceci provoque un blocage des canaux chlore en position ouverte et donc un flux entrant d'ions chlore au sein des cellules nerveuses et alors induite empêchant alors la transmission des influx nerveux normaux. Les parasites sont alors paralysés puis meurent (**Camargo, 2005**).

Chez les vertèbres, l'acide gamma amino-butyrique (GABA) ainsi que la glycine sont connus pour bloquer l'activité électrique des cellules nerveuses et musculaires en augmentant la conductance des ions chlorure (**Arena et al., 1995**). L'acide gamma amino-butyrique est un neuromédiateur présent dans tout l'organisme des invertébrés, mais aussi dans le système nerveux centrale des vertèbres. L'interférence entre les avermectines et ces canaux contribue donc à la paralysie du parasite mais elle est également à l'origine des effets secondaires et de la toxicité chez l'hôte, par interférence sur la transmission nerveuse (**Omura, 2008**) (**Figure 11**).



**Figure 11:** Mécanisme d'action des avermectines (**Omura, 2008**)

### 2.3. Toxicité d'abamectine

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

Divers signes cliniques de toxicité par l'ivermectine ont été observés chez le chien lors de l'administration prolongée d'ivermectine par voie orale: nerveux (55.7%), digestifs (18.5%) et sensoriels (16,5%) (**Gonzalez et al., 2009**)

L'intoxication par l'abamectine peut altérer la fonction hépatique (**hsu et al., 2001; El Shenawy et al., 2010; Eissa et al., 2010, Khaldoun et al., 2013**), la fonction rénale (**Nasr et al., 2016; Abd-Elhady et al., 2013; Khaldoun et al., 2015; Fahim et al., 2016**).

Il a été rapporté que l'abamectine a un effet neurotoxique chez les souris et les rats (**Sun et al., 2010; Nasr et al., 2016**).

Chez les mammifères, deux mécanismes concourant à la faible toxicité des avermectines. Tout d'abord, les cibles de ces molécules chez les mammifères sont les canaux chlorés GABA-dépendants, canaux moins sensibles aux avermectines que les canaux chlorés dépendants du glutamate (**Wolstenholme et Rogers, 2005**).

De plus, les récepteurs au GABA ne sont localisés que dans le SNC des mammifères, qui est protégé par la glycoprotéine P située sur la barrière hémato-encéphalique.

Les glycoprotéines P ont pour rôle l'excrétion active de leur substrat à l'extérieur de la cellule; ce qui réduit l'exposition aux xénobiotiques. De nombreuses molécules sont des substrats des glycoprotéines P: avermectines, loperamide, vincristine, morphine, digoxine, verpamil etc (**Vantellingen, 2001**).

#### **2.4. Utilisation des pesticides dans le monde et en Algérie**

D'après les données de l'union des industries de la protection des plantes (UIPP), les herbicides sont les pesticides les plus utilisés dans le monde toutes cultures confondues (47 % du tonnage mondial en 2005). Apparaissent ensuite, à utilisation égale, les insecticides (25%) et les fongicides (24%). La France est le quatrième producteur mondial de produits phytosanitaires (utilisés à plus de 90% pour l'agriculture) après les Etats-Unis, le Japon et le Brésil (UIPP, 2006).

En revanche, la France est de loin le premier utilisateur en Europe en volume total avec 71600 tonnes de substances actives en 2006. La première place occupée par la France s'explique par son importante surface agricole, laquelle représente plus de la moitié du territoire national et les usages agricoles représentant plus de 90% de l'utilisation totale. Les quantités totales utilisées ne sont pas proportionnelles à la Surface Agricole Utile (SAU) du pays. Ainsi, par hectare de terre cultivée, la France est classée au quatrième rang européen après les Pays-Bas, la Belgique et l'Italie et devant le Royaume-Uni (Plan interministériel, 2006-2009). Les pays les plus "consommateurs" à l'hectare de surface cultivée sont ceux chez lesquels les systèmes de production sont fortement orientés vers l'horticulture et le maraîchage (Pays-Bas, Belgique). Le profil de pesticides utilisés en Europe varie selon les pays: très peu de fongicides et d'insecticides dans les pays "froids" (Suède, Finlande, Danemark et Irlande). Au contraire la consommation de ces catégories est élevée dans les pays d'Europe du sud (Italie, Espagne, Portugal, Grèce et France), du fait notamment de l'importance des cultures légumières, de l'arboriculture et de la vigne (ECPA, données 2006).

En Algérie, la fabrication des pesticides a été assurée par des entités autonomes de gestion des pesticides: Asmidal, Moubydal, mais avec l'économie de marché actuelle, plusieurs entreprises se sont spécialisées dans l'importation d'insecticides et divers produits apparentés. Ainsi, environ 100 produits phytosanitaires sont homologués en Algérie, dont une quarantaine de variétés sont largement utilisées par les agriculteurs.

C'est la loi n° 87-17 du 1er août 1987, relative à la protection phytosanitaire, qui a instauré au départ les mécanismes qui permettent une utilisation efficace des pesticides (Bouziani, 2007).

**2.5. Législation**

Parce que les pesticides sont des substances chimiques toxiques et donc dangereuses, l'ordre public exige que la loi détermine à leur sujet des procédures d'approbation, enregistrement, classement, étiquetage, emballage, fabrication, importation, exportation, commercialisation, publicité, vente, fourniture, transport, stockage, disponibilité, utilisation et destruction. Les règlements varient d'un pays à l'autre. Certains aspects de la réglementation font l'objet de lois, avec des sanctions en cas de violation. D'autres aspects font l'objet de codes de pratique, ou même d'accords volontaires. En Algérie, la promulgation de la loi n°87-17 du 01/08/1989, relative à la protection phytosanitaire a permis d'édicter les mesures relatives à la fabrication, l'étiquetage, l'entreposage, la distribution, la commercialisation et l'utilisation des produits phytosanitaires à usage agricole. L'homologation des produits phytosanitaires a été instituée en Algérie par les décrets exécutifs suivants:

Décret exécutif n° 10-69 du 15 Safar 1431 correspondant au 31 janvier 2010, fixant les mesures applicables lors de l'importation et l'exportation de ces produits (**Journal officiel, 2010**).

Décret exécutif n° 14-366 du 22 Safar 1436 correspondant au 15 décembre 2014 fixant les conditions et les modalités applicables en matière de contaminants tolérés dans les denrées alimentaires (**Journal officiel, 2014**).

Décret présidentiel n° 06-206 du 11 Jomada El Oula 1427 correspondant au 7 juin 2006 portant ratification de la convention de Stockholm sur les polluants organiques persistants, adoptée à Stockholm le 22 mai 2001 (**Journal officiel, 2006**).

La législation doit tenir pleinement en compte les besoins locaux, sociaux et des conditions économiques, les niveaux d'alphabétisation, les conditions climatiques et la disponibilité d'équipements d'application de pesticides appropriés et d'équipements protecteurs individuels. Commercialisation, publicité, vente, fourniture, transport, stockage, disponibilité, utilisation et destruction. Les règlements varient d'un pays à l'autre. Certains aspects de la réglementation font l'objet de lois, avec des sanctions en cas de violation. D'autres aspects font l'objet de codes de pratique, ou même d'accords volontaire

**PARTIE**  
**EXPERIMENTALE**

# **Chapitre I :**

## **Matériel et méthodes**

## **1. Présentation de l'étude**

Ce travail entre dans le cadre des activités de l'équipe de recherches «**Ressources Génétiques et Physiologie Animale**» dirigée par **P<sup>r</sup> DAOUDI ZERROUKI N.** et les doctorantes **M<sup>lle</sup> AROUN R.** et **M<sup>lle</sup> TLILI T.** au sein du laboratoire «Ressources Naturelles» de l'université Mouloud MAMMERI de Tizi Ouzou. Toute l'expérimentation a été effectuée par les doctorantes au niveau du clapier privée de la station de Tizirt depuis le début jusqu'à la récolte des sérums, des organes, la récupération des lames histologique préparées au niveau du laboratoire anatomo-histo-pathologique et les dosages biochimiques au niveau du laboratoire biochimie du CHU de Tizi Ouzou.

### **1.1 But de l'étude**

L'objectif de cette étude est d'évaluer l'effet d'un pesticide; insecticide à base d'Abamectine sur la structure et la fonction du foie et du rein ainsi que sur certains paramètres biochimiques chez les lapines de souche synthétique (SS), qui ont été traitées quotidiennement durant toute l'expérimentation.

### **1.2. Lieu d'étude**

L'expérimentation a été réalisée par les doctorantes sur des lapines de souche synthétique issues de la station d'élevage localisée au niveau de Tizirt à Agni Rehan, route de Tifra, village situé à 45kilomètres du nord du chef-lieu de la wilaya de Tizi Ouzou.

Le clapier d'élevage est constitué de plusieurs cellules ; une pour le stockage des aliments, une pour l'engraissement, une cellule de maternité et un laboratoire d'analyses de la semence fraîche.

Les hangars possèdent plusieurs cages, où les lapines sont logées individuellement. Chaque cage est dotée d'une mangeoire et tétins d'abreuvoir. Ces lapines sont nourries à volonté avec une granulé commerciale composés de 25% de maïs, 36% de luzerne, 26% de blé, 12% de tourteau de soja, 1% de CMV (1-Lysine) et de méthionine DL99%.

### 1. Animaux

Les lapines qui ont fait objet de cette étude sont issues de la souche synthétique (SS), appartenant à la souche ITELV 2006 acquise auprès de l'Institut technique des élevages (ITELV) et installée à la station d'élevage cunicole de Tizirt (Tizi-Ouzou), Algérie en 2011 (**Zerrouki et al., 2014**). Cette souche présente de nombreuses caractéristiques reproductives intéressantes. C'est un génotype qui a été créé par insémination artificielle (IA) entre des femelles de la population locale algérienne et des mâles de la souche française « INRA 2666 », sélectionnée pour sa prolificité (**Gacem et al., 2008**).

Selon **Lebas et al., (1985)**, la taxonomie du lapin (*Oryctolagus cuniculus*) est comme suit:

**Classe:** mammifères

**Super ordre:** glires

**Ordre :** lagomorphes

**Famille :** léporidés (lièvres et lapins)

**Sous famille:** leporinae

**Genre :** *oryctolagus*

**Espèce:** *oryctolagus cuniculus*

### 2. Produit utilisé

Le produit testé est un insecticide largement efficace sur plusieurs cultures et récemment commercialisé en Algérie. Il s'agit d'une combinaison de deux insecticides et l'un d'eux est l'abamectine, la formule active et appartenant à deux familles chimiques différentes.

### 3. Méthodes

#### 3.1. Echantillonnage et traitement instauré

Dans cette étude expérimentale, nous avons procédé à la comparaison histologique du foie et du rein chez des lapines du lot expérimental traité (Tr) par l'insecticide.

Les lapines poids corporel et homogène ont été séparées en deux lots;

Un groupe traité par le pesticide à base d'abamectine à tester et un groupe témoin. Elles ont été identifiées par des codes au niveau de l'oreille.

Les animaux du lot expérimental ont été traités chaque jour par une solution du pesticide diluée, obtenues à partir de sa dilution selon le poids corporel moyen quotidien. Les animaux du groupe témoin recevaient quotidiennement 1ml d'eau distillée (0mg/kg/PC du pesticide).

Les animaux sont soumis à une diète laissés à jeun la veille du gavage.

#### 3.2 Prélèvement de sang

A la fin de l'expérimentation, les animaux ont été mis à jeun la veille du sacrifice. Ils ont été sacrifiés par décapitation. Le sang a été récolté dans des tubes secs, centrifugés à 4 000 tours/min pendant 10 min puis les sérums ont été stockés à -20°C pour dosage de quelques paramètres biochimiques; bilan lipidique (cholestérol, triglycérides), bilan hépatique Transaminases; ASAT et ALAT, PAL, GGT) et bilan rénal (urée, créatinine).

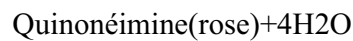
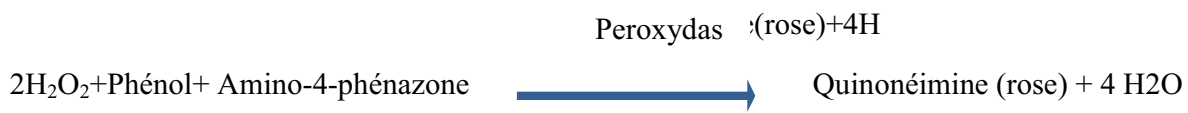
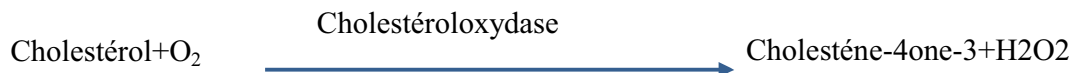
La détermination des taux de ces paramètres biochimiques a été réalisée au niveau du laboratoire de biochimie de centre hospitalo-universitaire (CHU), NEDIR Mohamed de Tizi Ouzou sur l'automate ABBOT ARCHITECTplus Ci4100.

### 3.3 Principes de dosage de certains paramètres biochimiques

#### 3.3.1 Paramètres biochimiques du bilan lipidique

##### 3.3.1.1 Cholestérol

Le dosage du cholestérol plasmatique a été réalisé selon une méthode enzymatique colorimétrique décrite par **Allain et al., (1974)** selon le schéma réactionnel suivant:

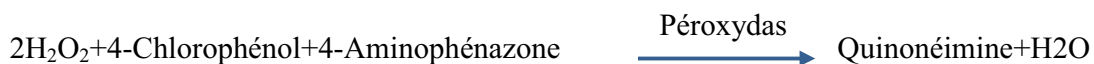


### 3.3.1.2 HDL Cholestérol

Le dosage du cholestérol HDL (HDL-C) plasmatique a été réalisé selon une méthode enzymatique colorimétrique. Les LDL-C, les VLDL-C et les chylomicrons contenus dans l'échantillon sont précipités par addition d'acide phosphotungstique en présence d'ions magnésium. Le surnageant, après centrifugation, contient les HDL-C. Sous l'action de la cholestérol-estérase, les esters du cholestérol sont scindés en cholestérol libre et en acides gras.

### 3.3.1.3 Triglycéride

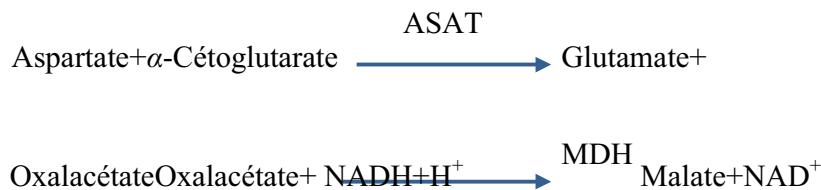
Le dosage des triglycérides a été réalisé selon une méthode enzymatique colorimétrique décrite par **Fossati et Prencipe (1982)**, selon le schéma réactionnel suivant:



3.3.2 Paramètres biochimiques du bilan hépatique

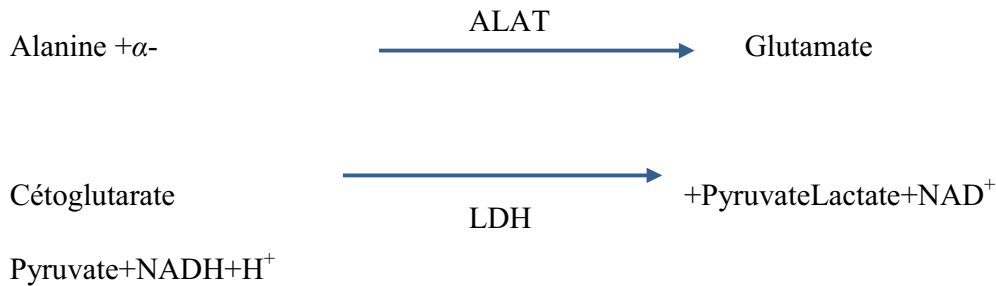
3.3.2.1 Aspartate-aminotransférase (ASAT)

L'ASAT ou transaminase glutamate oxaloacétique (TGO) catalyse le transfert réversible d'un groupe animique de l'aspartate vers l'alpha-cétoglutarate à formation de glutamate et d'oxalacétate. L'oxalacétate produit est réduit en malate en présence de déshydrogénées (MDH) et NADH **Henry et al., 1960**). Le schéma réactionnel se résume comme suit:



3.3.2.2 Alanine amino transférase (ALAT)

L'ALAT ou transaminase glutamique pyruvique (GPT) catalyse le transfert réversible d'un groupe aminique d'alanine vers l'alpha-cétoglutarate à formation de glutamate et de pyruvate. Le pyruvate produit est réduit en lactate en présence de lactate déshydrogénase (LDH) et NADH **(Henry et al., 1960)**. Le schéma réactionnel se résume comme suit:



### 3.3.2.3 Phosphatase alcalines(PAL)

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



### 3.3.2.4 $\gamma$ -Glutamyl Transférèse( $\gamma$ -GT)

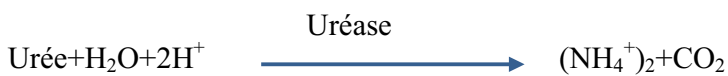
La  $\gamma$ -GT présente dans l'échantillon catalyse le transfert du groupe glutamyl du substrat vers la glycylglycine pour former la L- $\gamma$ -glutamyl-glycylglycine et le p-nitroaniline. L'activité de la  $\gamma$ -Glutamyl Transférèse est déterminée selon le schéma réactionnel suivant (Szasz, 1969):



## 3.3.3 Paramètres biochimiques du bilan rénal

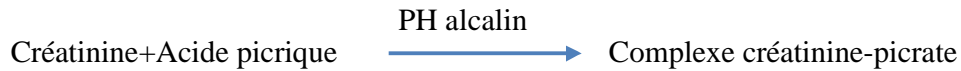
### 3.3.3.1 Urée

L'échantillon d'urée est hydrolysé de manière enzymatique dans l'ammoniac ( $\text{NH}_4^+$ ) et le dioxyde de carbone ( $\text{CO}_2$ ). Les ions d'ammoniac réagissent avec  $\alpha$ -cétoglutarique dans une réaction catalysée par le glutamate déshydrogénase (GLDH) avec une oxydation simultanée de NADH à  $\text{NAD}^+$  (Schubert, 1965; Tiffany et al., 1972) selon le schéma de la réaction suivante:



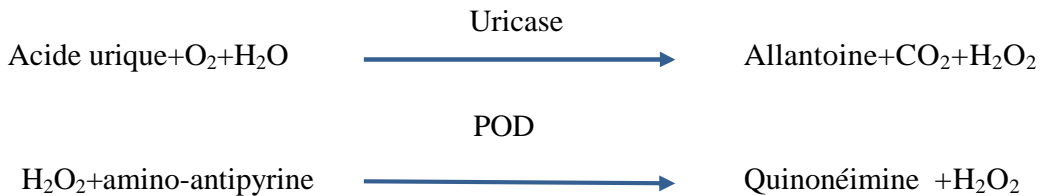
### 3.3.3.2 Créatinine

La créatinine réagit avec le picrate alcalin formant un complexe rouge. L'intensité de la couleur formée est proportionnelle à la concentration de créatinine dans l'échantillon. Le schéma réactionnel du dosage de la créatinine se résume comme suit (**Fabiny et Ertingshausen, 1971**):



### 3.3.3.3 L'acide urique

L'uricase agit sur l'acide urique pour produire de l'allantoïne, du dioxyde de carbone et du peroxyde d'hydrogène. En présence de peroxydase (POD), le peroxyde d'hydrogène réagit avec un chromogène (dichloro-hydroxy benzène sulfonates et amino-antipyrine) pour former une quinonéimine, complexe de couleur rouge. Le schéma réactionnel du dosage de l'acide urique se résume comme suit (**Fossati et al., 1982**):



### 3.4 Normes usuelles de quelques paramètres biochimiques sanguins chez le lapin

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

**Tableau II:** Normes usuelles de quelques paramètres sériques chez le lapin.

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

**3.5 Sacrifice des animaux, dissection et prélèvement des organes cibles (rein et foie)**

Après dissection, les organes (rein et foie) ont été récupérés (**Figure 12**) (**Aroun et Tlili, 2021**), pesés et fixés dans du formol à 10% permettant la conservation de leurs tissus.

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



**Figure 12:** Dissection et prélèvement du rein et du foie (**Aroun et Tlili, 2021**).

**3.2 Etude histologique des organes**

Pour l'étude histologique, des échantillons de tous les groupes sont prélevés. Les organes doivent être rapidement prélevés notamment qui s'effectue après quelques instants de la mort de l'animal, ils sont immédiatement fixés dans une solution de formol 10%, l'examen anatomo-histo-pathologique est effectué au service d'Anatomie pathologique CHU TIZI-OUZOU, La technique est réalisée par les étapes suivantes:

### 3.2.1. Fixation des échantillons

Les blocs d'organes (foie, reins) sont immédiatement introduits pendant 24 heures dans le formol dilué à 10%. Cette fixation est indispensable, elle permet de préserver les structures tissulaires dans un état aussi proche que possible de l'état vivant.

### 3.2.2. Déshydratation et éclaircissement

Les pièces ont été déshydratées dans une série d'alcool de titre croissant (70°,90°,100°) pendant 2 heures chacun, ceci permet d'éviter la désorganisation des structures, puis transférés dans des bains de xylène pendant 2 heures pour l'éclaircissement (**Figure 13**). La déshydratation et l'éclaircissement sont réalisés grâce à un automate de circulation de type Leica.



**Figure 13:** Appareil de circulation de laboratoire.

### 3.2.3. Enrobage

L'inclusion des tissus dans la paraffine, qui va donner la résistance mécanique nécessaire à la réalisation des coupes au microtome. La confection des blocs se fait par l'écoulement de la paraffine fondue dans des moules métalliques, puis les fragments sont orientés dans cette paraffine, les cassettes sont placées là-dessus et vont servir de supports pour le microtome, et on rajoute la paraffine à travers les grilles des cassettes jusqu'au remplissage (**Figure 14**). Les blocs ne sont démoulés qu'après refroidissement total.



**Figure 14:** Photographie de l'appareil à enrobage.

### 3.2.4. Confection des coupes

Nous avons réalisé des coupes fines de  $1\mu\text{m}$  d'épaisseur sur les blocs d'organes, En utilisant un microtome à paraffine de type Leica (**Figure 15**). Les rubans des coupes sont étalés sur la surface d'un bain marie d'eau distillée à  $38^\circ\text{C}$ , puis récupérés et collés sur des lames.



**Figure 15:** Photographie d'un microtome à gauche et du bain Marie à droite.

### 3.2.5. Préparation des lames pour la coloration

Les lames sont séchées dans une étuve à 37°C pendant 24h (**Figure 16**). Avant d'être colorés, les coupes sont d'abord soumises au déparaffinage qui sert à enlever la paraffine du tissu pour que les colorants puissent y pénétrer, ceci se fait par passage dans deux bains de toluène pendant 5mn.

Les lames sont ensuite hydratées par trois bains successifs d'alcool éthylique pendant 10mn. On procède ensuite à une coloration des coupes à l'hématoxyline-éosine (HE).



**Figure 16:** Etuve.

### 3.2.6. Coloration à l'hématoxyline-éosine (HE)

La coloration standard de (routine) adoptée en anatomie-pathologie est celle d'hématoxyline-éosine (HE) (**Figure 17**). Cette coloration permet de mettre en évidence (grâce aux colorants utilisés) le noyau en noir, le cytoplasme acidophile et le nucléole en rose.



**Figure 17:** Photographie de l'appareil à coloration des lames de type Leica.

### 3.2.7. Montage des lames

Le Montage est la dernière étape de la préparation des lames pour la lecture en microscopie. Il s'agit de recouvrir l'étalement avec une lamelle (**Figure 18**) en utilisant un milieu de montage idéal l'EUKITT (résine synthétique ayant l'avantage de sécher rapidement à l'air). Il a pour but la protection des coupes contre la dégradation chimique des colorants qui s'oxydent facilement à l'air et l'obtention d'un degré de transparence et d'un indice de réfraction élevé.



**Figure 18:** lames des deux organes après le montage.

### 3.2.8. Observation microscopique

Après le montage, les lames sont séchées sur papier absorbant et nettoyées au toluène, elles sont alors prêtes à l'observation microscopique. La lecture a été réalisée sous photo-microscope de type VIOLA doté d'une tablette photo, à différents grossissements (x40, x100, x400) (**Figure 19**).



**Figure 19:** Microscope de type VIOLA avec tablette.

### 3.3. Analyses statistiques

L'ensemble des variabilités a été mesuré et enregistré a fait l'objet d'une analyse statistique à l'aide du logiciel JASP Team (2020) version 0.14.1 (Bib Tex) permettant d'utiliser des procédures d'analyses standards avec une facilité d'utilisation. Les résultats obtenus sont exprimés par la moyenne des paramètres étudiés + ou - l'erreur standard à la moyenne (ESM).

- Si  $P > 0.05$ : la différence n'est pas significative (NS)
- Si  $P \leq 0.05$ : la différence est significative (\*)
- Si  $P < 0.01$ : la différence est très significative (\*\*)
- Si  $P < 0.001$ : la différence est hautement significative (\*\*\*)
- Si  $P < 0.0001$ : la différence est très hautement significative (\*\*\*\*)

# **Chapitre II**

## **Résultats et discussion**

### 1. Poids corporels des lapines

La variation du poids corporel est un indicateur de la détérioration de l'état de santé général de l'animal. Nos résultats montrent que l'exposition des lapines à notre pesticide à base d'abamectine n'affecte pas leurs poids. En effet, aucune différence significative n'est observée entre les lapines des deux lots pour ce paramètre (**tableau III**). Par contre, on note une variation du poids vif intra lot.

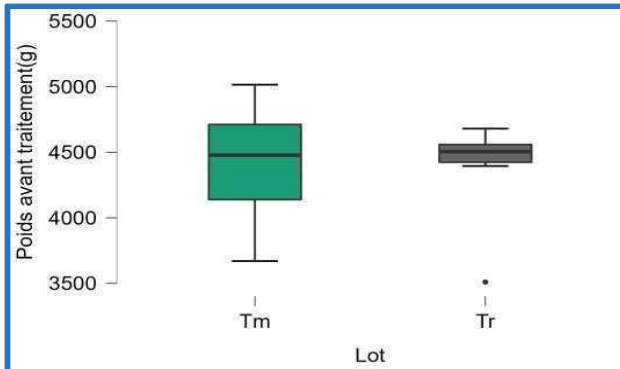
**Tableau III** : Variation du Poids initial (Pi), Poids final (Pf) et le poids à l'insémination artificielle chez les lapines témoins et traitées.

		Moyenne	ESM	P
Poids avant traitement	<b>Tm</b>	4423,750	82,413	P>0,05
	<b>Tr</b>	4416,00	104,38	
Poids à l'IA(g)	<b>Tm</b>	4452,2	79	P>0,05
	<b>Tr</b>	4736,5	138,5	
Poids vif final (f)au sacrifice (g)	<b>Tm</b>	4161,80	144,03	P>0,05
	<b>Tr</b>	4102,900	227,71	

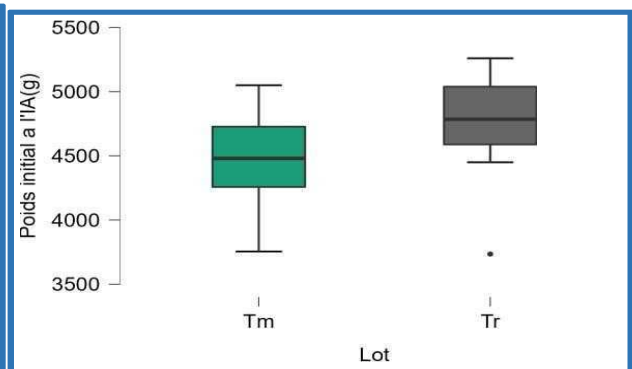
(n=24), la différence n'est pas significative entre le lot traité et le lot témoin au seuil de 0,05.

Aucune différence significative n'a été signalée du poids corporel initial, et du poids final du sacrifice chez les lapines du lot témoins par rapport au lot traité ( $P > 0,05$ ). A l'inverse, des résultats ont démontrés une diminution significative du poids corporel chez les lapins mâles adultes (*Oryctolagus cuniculus*) traités par du *voliam targo*<sup>®</sup> (*VT*<sup>®</sup>) (contenant 4mg/kg/jour d'Abamectine et 11mg/kg/jour du chlorantraliprole) pendant 21 jours dans l'étude de **Bokreta, (2022)**.

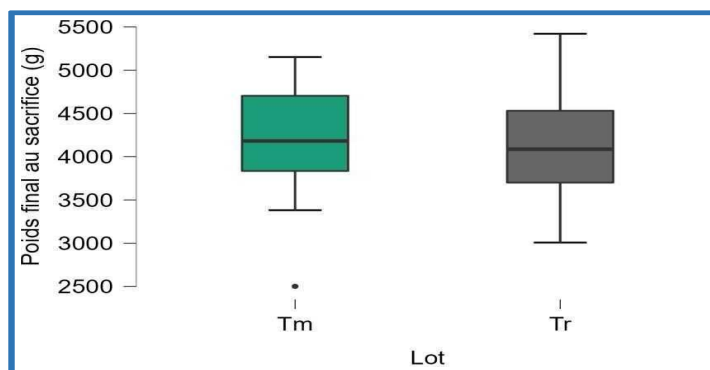
Des résultats similaires sont rapportés chez les rats traités avec (5 mg/kg/jour et 10mg/kg/jour) d'émamectine benzoate (Khalidoun Oularbi et al., 2015) et par une dose de (2mg/kg/j) d'abamectine (Khalidoun Oularbi et al., 2017). Également Meligi et Hassan (2017) ont rapporté que le traitement par l'abamectine chez le rat pendant 28 jours est à l'origine d'une baisse de prise de poids (figures 20, 21 et 22).



**Figure 20:** Poids vif des lapines des deux lots avant traitement (g)



**Figure 21:** Poids initial à l'insémination artificiel des deux lots(g)



**Figure 22:** Poids final des lapines des deux lots au sacrifice (g)

**1. Variation du poids absolu et relatif des organes**

Les valeurs absolues et relatives du poids moyen du foie et des reins enregistrés à la fin de l'expérimentation pour les deux lots de lapins sont présentées dans le **tableau IV**.

**Tableau IV:** Variation des Poids vifs et relatifs (g) du foie et des reins des lapines témoins et traitées.

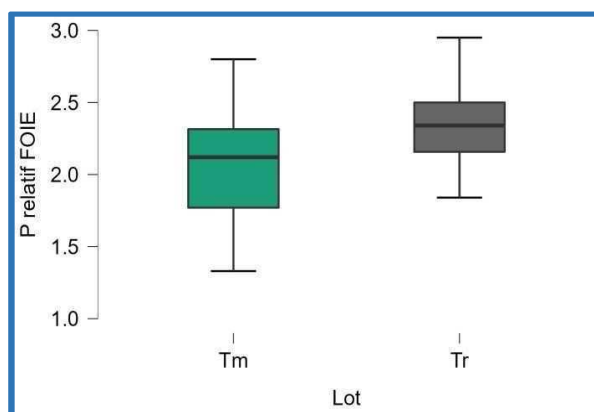
Organes/ Poids(g)	Lot		P
	Témoins	Traité	
<b>Foie</b>			
Poids absolu	84,8±3,6	95,1±7,3	P>0,05
Poids relatif	2±0,1	2,6 ±0,1	P>0,05
<b>Rein Gauche</b>			
Poids absolu	9,1±0,3	9,3±0,4	P>0,05
Poids relatif	0,20±0,01	0,21±0,01	P>0,05
<b>Rein Droit</b>			
Poids absolu	9,1±0,3	9,2±0,5	P>0,05
Poids relatif	0,23±0,01	0,25±0,01	P>0,05

La différence n'est pas significative entre le lot traité et le lot témoin au seuil de 0,05.

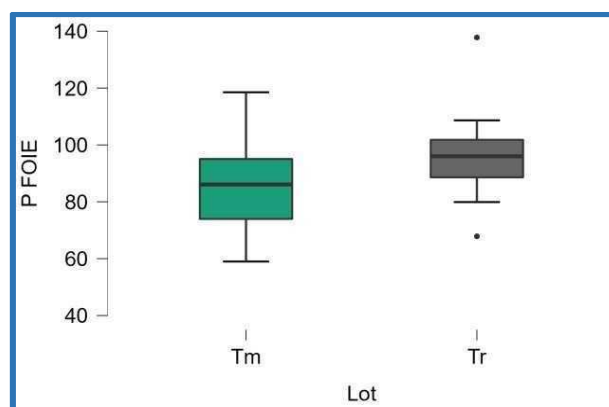
Les poids absolus et relatifs du foie, rein gauche et rein droit, n'ont pas changés significativement ( $P > 0,05$ ) chez les lapins traités par rapport à ceux obtenus chez les lapines témoins.

L'exposition des lapines au pesticide à base d'abamectine testé n'a pas affecté les caractères pondéraux de nos animaux (**figure 23, 24, 25, 26, 27 et 28**).

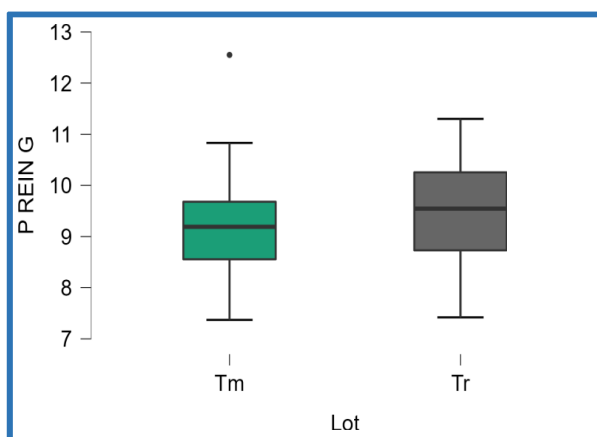
Généralement, les altérations de la masse relative des organes reflètent la toxicité après l'exposition à une substance toxique; le foie et les reins sont les premiers organes affectés par la réaction métabolique provoquée par l'agent toxique (**Jothy et al., 2011**). Cependant, nos résultats ne révèlent aucune différence significative ( $P > 0,05$ ) du poids total et relatif des organes (foie et rein). L'étude de **Boukreta, (2022)** a révélé que le traitement par le *voliam targo*<sup>®</sup> montre une augmentation significative ( $p \leq 0,05$ ) du poids totale et relatif des reins, tandis que le poids absolu et relatif du foie n'est pas significatif.



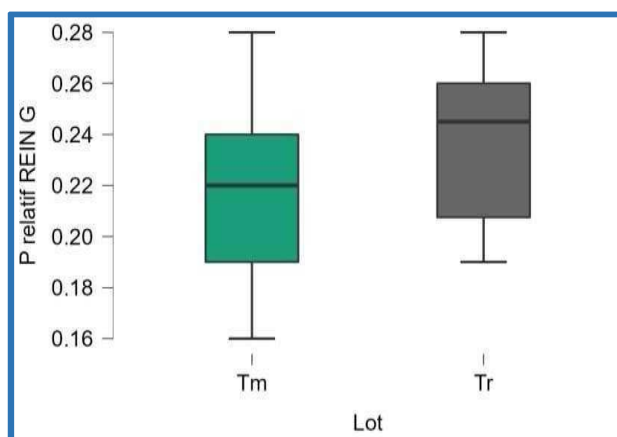
**Figure 23:** Poids absolu du foie des lapines des deux lots (g)



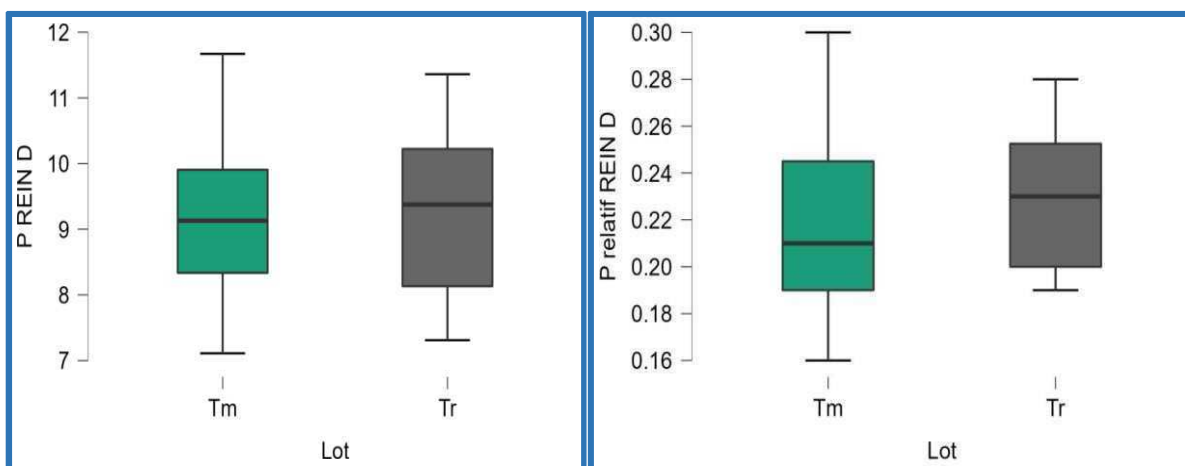
**Figure 24:** Poids relatif du foie des lapines des deux lots (g)



**Figure 25:** Poids absolu de rein Gauche des lapines des deux lots(g)



**Figure 26:** Poids relatif du rein Gauche des lapines des deux lots(g)



**Figure 27:** Poids absolu du rein Droit des lapines des deux lots (g)

**Figure 28:** Poids relatif du rein Droit des lapines des deux lots (g)

### 1. Paramètres Biochimiques

#### 1.1. Paramètres biochimiques de la fonction hépatique

L’exploration hépatique suppose l’observation des paramètres suivants: L’aspartate amino transférase (ASAT), l’alanine amino Transférase (ALAT), la gamma-glutamyl-transférase ( $\gamma$ -GT) et la phosphatase alcaline (PAL) (Lathaet *al.*, 1998 et Kew, 2000).

Les valeurs plasmatiques des marqueurs de la fonction hépatique sont présentées dans le **Tableau V**.

**Tableau V:** Variation des taux plasmatiques des paramètres biochimiques de la fonction hépatique.

Paramètre Biochimique	Lot	Lot Traité	P
Hépatiques (UI/L)	Témoin		
ASAT	51,4±2,6	64,9±5,3*	P≤0,05
ALAT	29,1±2,2	35,9±3,5*	P≤0,05
$\gamma$ GT	6,1±0,4	6,4±0,6	P>0.05
PAL	54,9±3,9	74,4±2,5**	P<0,01

(\*) Indique une différence significative par rapport au lot témoin ( $p < 0,05$ ), (\*\*) indique une différence très significative entre le lot traité et le lot témoin au seuil de 0,01.

L'administration du pesticide à base d'abamectine testé a révélé une augmentation significative ( $P \leq 0,05$ ) du taux plasmatique de ASAT et ALAT et une différence très significative du taux de la PAL ( $P < 0,01$ ) par rapport au lot témoin ( $51,4 \pm 2,6$  vs  $64,9 \pm 5,3$  UI/L;  $29,1 \pm 2,2$  vs  $35,9 \pm 3,5$  UI/L;  $54,9 \pm 3,9$  vs  $74,4 \pm 2,5$  UI/L respectivement). En revanche, on ne remarque aucune différence significative du taux plasmatique de la  $\gamma$ -GT entre les deux lots.

Selon l'étude de **Boukreta, (2022)**, Le traitement par le pesticide à base d'abamectine entraîne une augmentation significative de l'activité enzymatique des transaminases (ALAT, ASAT) et de  $\gamma$ -GT chez le lot traité par rapport au lot témoin. Des observations similaires ont été rapportées par d'autres études suite à l'exposition des animaux aux insecticides à base d'abamectine (**Eissa et Zidan, 2010 ; Khaldoun Oularbi et al., 2013; Meligi et Hassan, 2017; Abdel-Daim et Abdellatif, 2018**). Les transaminases sont des biomarqueurs de la fonction hépatique et leur augmentation plasmatique est probablement liée à l'effet hépatotoxique du pesticide testé.

### 1.2. Paramètres biochimiques du Bilan Lipidique

Les variations des taux plasmatiques des paramètres biochimiques du Bilan Lipidique sont représentées dans le **tableau VI** ci-dessous.

**Tableau VI:** Variation des taux plasmatiques des paramètres biochimiques du Bilan Lipidique.

Paramètre Biochimique du bilan Lipidique (g/L)	Lot		P
	Témoin	Lot Traité	
CHOL	0,3±0,03	0,4±0,07	$P > 0,05$
TRIG	0,3±0,01	0,5±0,07*	$P \leq 0,05$

(\*) Différence significative entre le lot traité et le lot témoin au seuil de 0,05.

Comme représenté dans le **tableau VI**, notre étude a démontré que l'administration du pesticide testé n'a pas eu d'effet sur le marqueur biochimique CHOL avec une différence non significative ( $P > 0,05$ ) entre les deux lots, à l'exception du taux plasmatique des TRIG qui a significativement augmenté ( $P \leq 0,05$ ) chez le groupe témoin par rapport au groupe traité ( $0,3 \pm 0,01$  vs  $0,5 \pm 0,07$  g/L).

### 1.3. Paramètres biochimiques de la fonction rénale

L'effet sur les paramètres biochimiques de la fonction rénale chez nos lapines est représenté dans le **tableau VII**.

**Tableau VII:** Variation des taux plasmatiques des paramètres biochimiques de la fonction rénale.

Paramètre Biochimique du bilan Lipidique	Lot Témoin	Lot Traité	P
UREE(g/L)	0,3±0,03	0,3±0,02	P>0,05
CREAT (mg/L)	0,8±0,5	9,6±0,5*	P≤0,05

(\*): Différence significative entre le lot traité et le lot témoin au seuil de 0,05.

La présente étude a démontré que le gavage de ce pesticide à base d'abamectine augmente significativement ( $P \leq 0,05$ ) le taux plasmatique de la créatinine par rapport au groupe témoins ( $0,8 \pm 0,4$  vs  $9,6 \pm 0,5$  mg/L). Par contre, aucune différence significative du taux plasmatique de l'urée sanguine ( $P > 0,05$ ) n'a été observée.

Une étude de **Boukreta, (2022)**, chez les lapins mâles adultes (*Oryctolagus cuniculus*) a révélé que l'administration du VT<sup>®</sup> augmente significativement le taux plasmatique de la créatinine chez les lapins. Cette augmentation indique la faible capacité des reins à filtrer les déchets du sang et de les excréter dans les urines, reflétant ainsi une altération de la fonction rénale. D'autres résultats équivalents apportés chez les rats albinos mâles exposés à des insecticides à base d'ivermectine (**Eissa et Zidan, 2010; Khaldoun Oularbi et al., 2015; Magdy et al., 2016; Nasr et al., 2016**).

### 1.4. Ionogramme sanguin

Les variations des taux plasmatiques des ions Na<sup>+</sup> et K<sup>+</sup> (ionogramme sanguin) sont représentées dans le **tableau VIII**.

**Tableau VIII:** Variation des taux plasmatiques des ions Na<sup>+</sup> et K<sup>+</sup> (ionogramme sanguin).

Paramètre Biochimique des ions (mmol/L)	Lot	Lot	P
	Témoin	Traité	
Na <sup>+</sup>	133±2,8	146±1,7	P>0,05
K <sup>+</sup>	5,8±0,1	6.5±0,2*	P≤0,05

(\*) Différence significative entre le lot traité et le lot témoin au seuil 0,05.

Notre étude a prouvé que le gavage des lapines avec du pesticide à base d'abamectine a provoqué une augmentation du taux des ions de K<sup>+</sup> (5.84 ± 0,1 vs 6.5± 0,2 mmol/L) par rapport au lot témoin et ce avec une différence significative (P≤ 0,05). Cependant, aucune différence significative (P > 0,05) n'a été enregistrée concernant le taux de Na<sup>+</sup> entre les deux lots témoin et traité.

## 2. Résultats histologiques

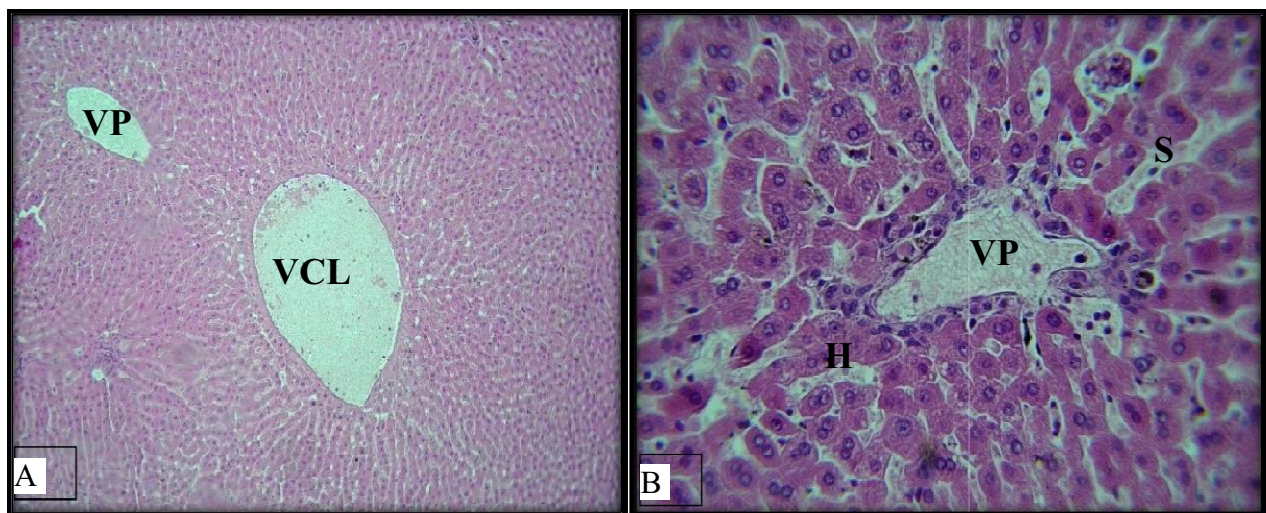
### 2.1. Histopathologie du foie

#### ▪ Chez les lapines témoins

L'observation des coupes histologiques du parenchyme hépatique des lapines témoins révèle une organisation histologique normale du foie, avec une architecture hépatique bien conservée.

Le parenchyme hépatique des lapines est constitué de lobules, schématiquement hexagonaux, avec un espace porte (EP) à chaque sommet. Les lobules sont centrés par une veine Centro-lobulaire(VCL).

Dans les lobules, Les hépatocytes sont d'aspect régulier polygonal à cytoplasme éosinophile dense avec un noyau rond régulier central. Elles sont étroitement serrées les unes contre les autres, autour d'une veine Centro-lobulaire, séparées par de larges canaux vasculaires appelés les sinusoides (S) et par des espaces portes (EP)(figure 29).



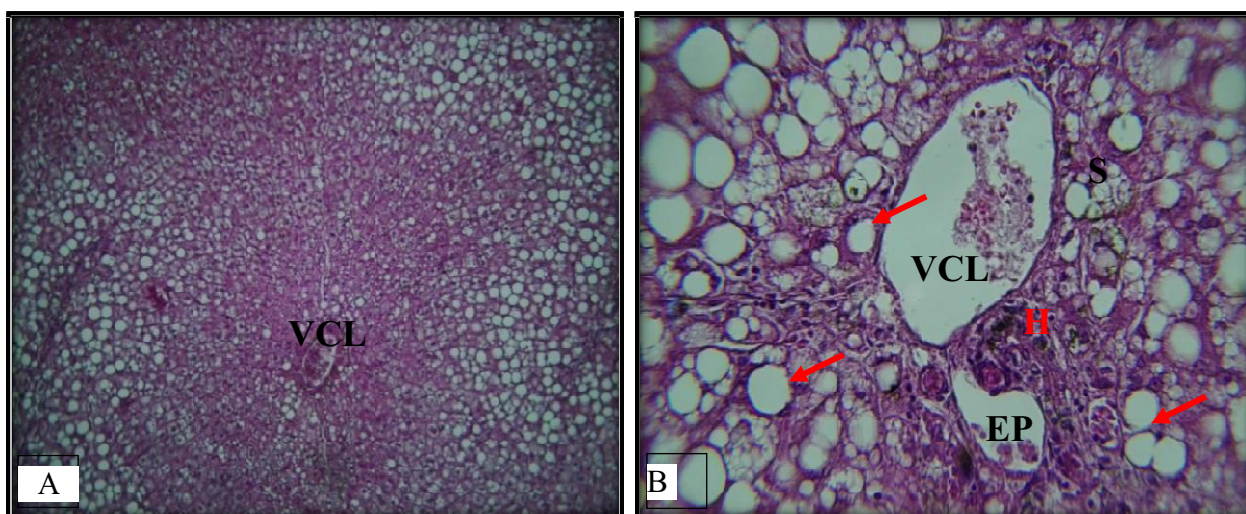
**Figure 29:**Aspect histologique du parenchyme hépatique chez le lapin témoin (A): X100, (B):X400 coloration par H&E. Veine Centro-lobulaire VCL), espace porte (EP), Sinusoïde(S), Hépatocyte(H).

### ▪ Chez les lapines traitées

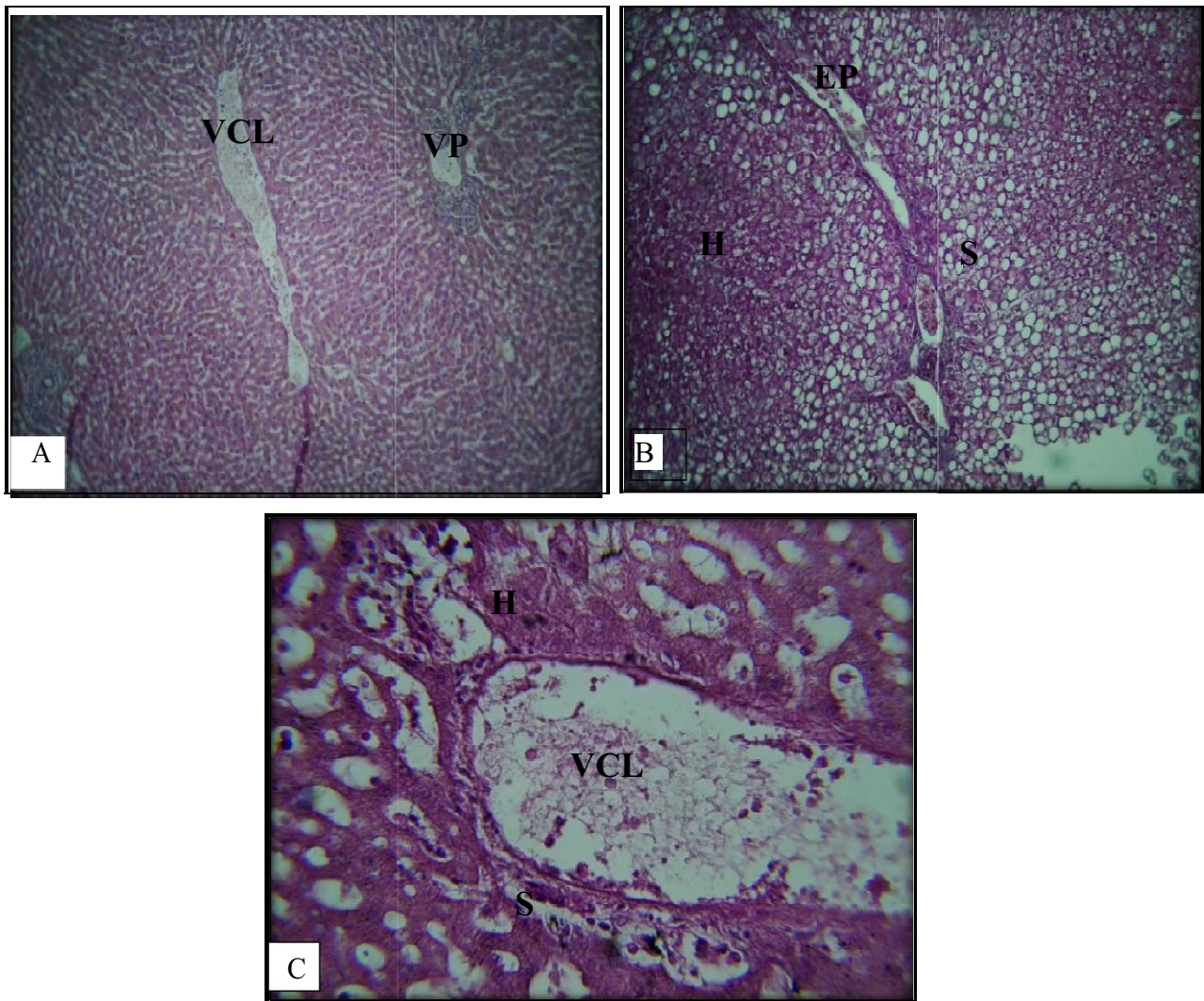
L'examen du parenchyme hépatique des lapines exposées au pesticide à base d'abamectine testé, révèle une architecture plus ou moins désorganisée des lobules hépatiques par rapport à ceux du lot témoin. On note à travers les observations microscopiques la présence de nombreuses anomalies (**figure 30**) qui peuvent se résumer comme suit:

- Des macro-vacuoles et des micro-vacuoles existent indiquant une souffrance cellulaire appelée stéatose qui se présente par une accumulation anormale d'un type de corps gras (triglycérides) à l'intérieur des cellules hépatiques et elle constitue la première cause de maladie hépatique chronique (**Carrodo et al., 2014; Vernon et al., 2011**)(**figure 31**).

- Une désorganisation des lobules.
- Une dilatation et une congestion des veines Centro-lobulaires
  - Une dilatation des espaces portes et des sinusoides



**Figure 30:** Aspect histologique du parenchyme hépatique chez la lapine traitée. (A) :X 100, (B) : X400 coloration par H et E. Hépatocytes (H), veine Centrlobulaire, espace porte (ES), sinusoides (S) et stéatoses (flèche rouge).



**Figure 31:** Aspect histologique du parenchyme hépatique chez la lapine traitée. (A): X100, (B) et (C): X400 par coloration H&E. Veines Centro-lobulaires (VCL), espace porte (EP), sinusoides (S) et hépatocytes (H).

L'examen histologique du parenchyme hépatique chez la lapine traitée a montré une architecture désorganisée des lobules hépatiques, une accumulation des fibres de collagène denses au niveau de la zone porte et l'apparition des stéatoses. Ces altérations affectent la fonction des cellules et peuvent contribuer à un dysfonctionnement de la fonction hépatique.

Plusieurs auteurs ont montré des altérations histologiques similaires du foie, chez le lapin male (*Oryctolagus cuniculus*) traités par le VT<sup>®</sup> (Makhlouf, 2021; Boukreta, 2022), ainsi que chez le rat intoxiqué par l'abamectine (Khalidoun Oularbi et al., 2013; Magdy et al., 2016; Abdel-Daim et Abdellatif, 2018; Radi et al., 2020). D'autres résultats similaires ont été rapportés dans le foie du poisson intoxiqué par l'abamectine (Kushwaha et al., 2020).

La stéatose hépatique observée dans les coupes du tissu hépatique des lapines traitées est probablement due à une altération du métabolisme lipidique et la diminution de l'oxydation hépatique des acides gras, provoquant ainsi leur accumulation. La stéatose hépatique non alcoolique est une cause fréquente de l'augmentation modérée des transaminases (Ontko, 1973).

## 2.2. Histopathologie du rein

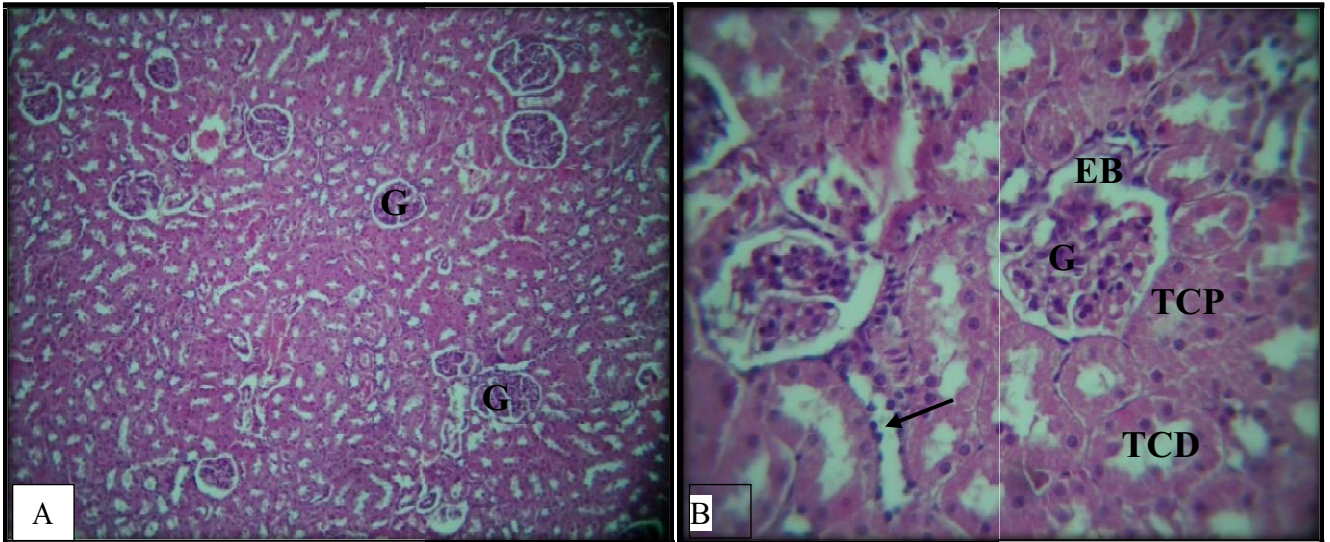
L'observation microscopique des coupes histologiques du rein aux différents grossissements nous a permis de déterminer l'architecture rénale ainsi de comparer l'aspect histologique des chez les lapines des deux lots étudiés.

### ▪ Chez les lapines témoins

Les coupes histologiques du parenchyme rénal chez les lapines témoins observées à différents grossissements révèlent une organisation normale du rein avec une structure typique du cortex rénal (**figure 32**). Les constituants composant le cortex rénal sont:

- ❖ Le cortex rénal(CR) ou la capsule rénale.
- ❖ Les corpuscules rénaux qui tendent à se disposer perpendiculairement à la capsule rénale.
- ❖ La majeure partie du tissu qui entoure les glomérules dans le cortex est constitué de tubes contournés proximaux (TCP) et distaux (TCD).

❖ Le glomérule apparaît comme une structure dense plus ou moins arrondie, il est entouré par une zone claire appelée la chambre glomérulaire ou l'espace de Bowman.

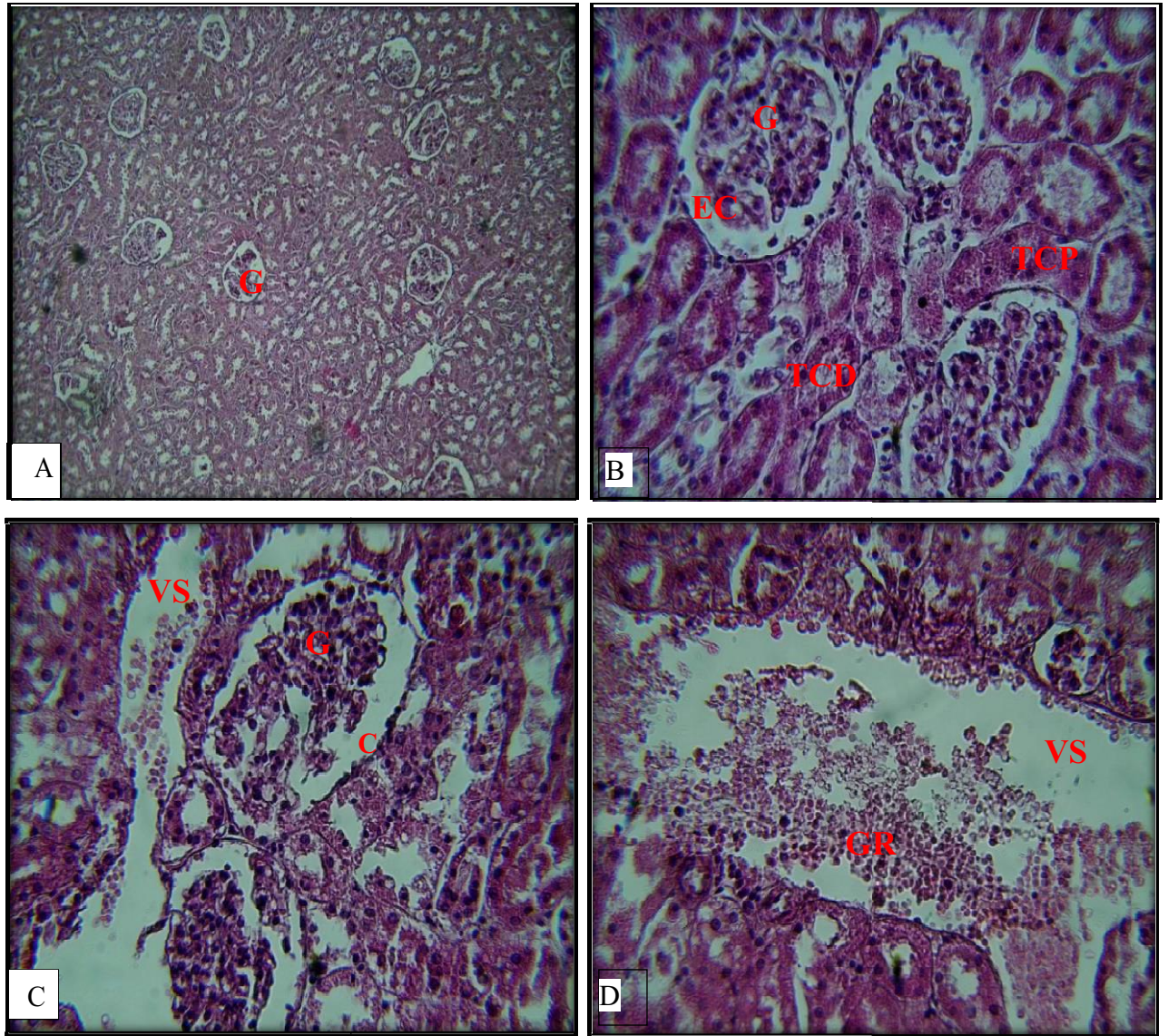


**Figure 32:** Histologie du cortex rénal chez la lapine témoin: X100, (B): X400 coloration H&E. Glomérule (G), Tube contourné proximal (TCP), Tube contourné distal (TCD), Pyramide de Ferrin (Flèche noire), espace de Bowman (EB).

▪ **Chez les lapines traitées**

L'examen microscopique par un faible ( $G \times 100$ ) puis un fort grossissement ( $G \times 400$ ) des lames histologiques du tissu rénal des lapines traitées révèle la présence d'une architecture désorganisée du parenchyme rénal (**figure 33**) en les comparants à celles du lot témoin. On note la présence de nombreuses anomalies qui se manifestent par:

- Une dilatation de la chambre glomérulaire et une destruction de certains glomérules;
- Des foyers de nécrose tubulaire avec dilatation de quelques Tubules contournés proximaux et distaux;
- Une dilatation des vaisseaux sanguins et une congestion vasculaire.



**Figure 33:** Histologie du cortex rénale chez la lapine traitée (A) : X 100, (B), (C) et (D) 400 coloration H&E. Tubules contournés proximaux (TP) et distaux (TD) et une dilatation de la Chambre glomérulaire ou espace de Bowman (EC). Glomérule(G), globule rouge(GR).

L'observation histologique du cortex rénal des lapines traitées a montré des altérations histo-pathologiques marquées du tissu rénal, comprenant une dilatation des tubules proximaux et distaux, une congestion des vaisseaux sanguins. Nos résultats concordent avec ceux rapportés par des études antérieures réalisées chez les lapins mâles (*Oryctolagus cuniculus*) traités pendant 21 jours par le même pesticide, à savoir le VT<sup>®</sup>. D'autres études réalisées sur les rats albinos mâles exposés à des insecticides à base d'ivermectine ont également montré une altération des structures histologiques des reins chez ces animaux (**EissaetZidan, 2010; Khaldoun Oularbi et al., 2015; Magdy et al., 2016; Nasr et al., 2016**).

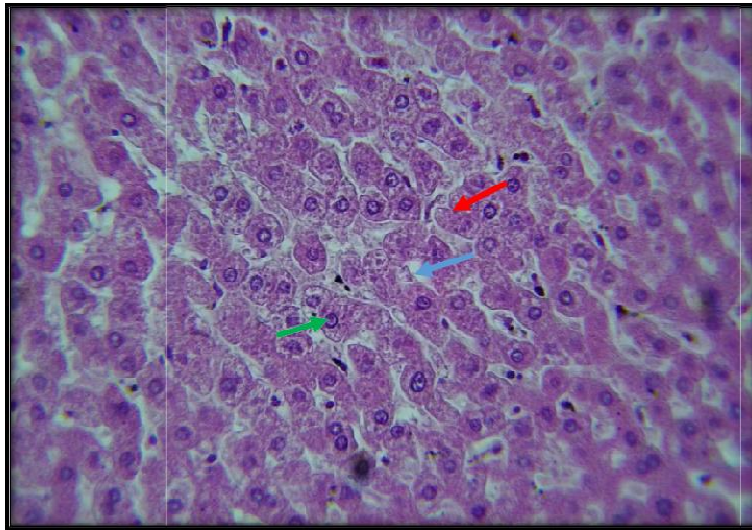
### 3. Résultats cytologique

#### 3.1. Cytopathologie du foie

- Chez les lapines témoins

La microphotographie de la cytologie du foie des lapines témoins a montré:

- ❖ Une cytologie bien définie des hépatocytes avec une forme polyédrique qui s'arrondit plus ou moins, certaines sont binucléées. Leur cytoplasme est granuleux;
- ❖ Des espaces blanchâtres entre les hépatocytes, appelés les sinusoides, qui sont des capillaires élargis contenant des cellules sinusoidales (**figure 34**).

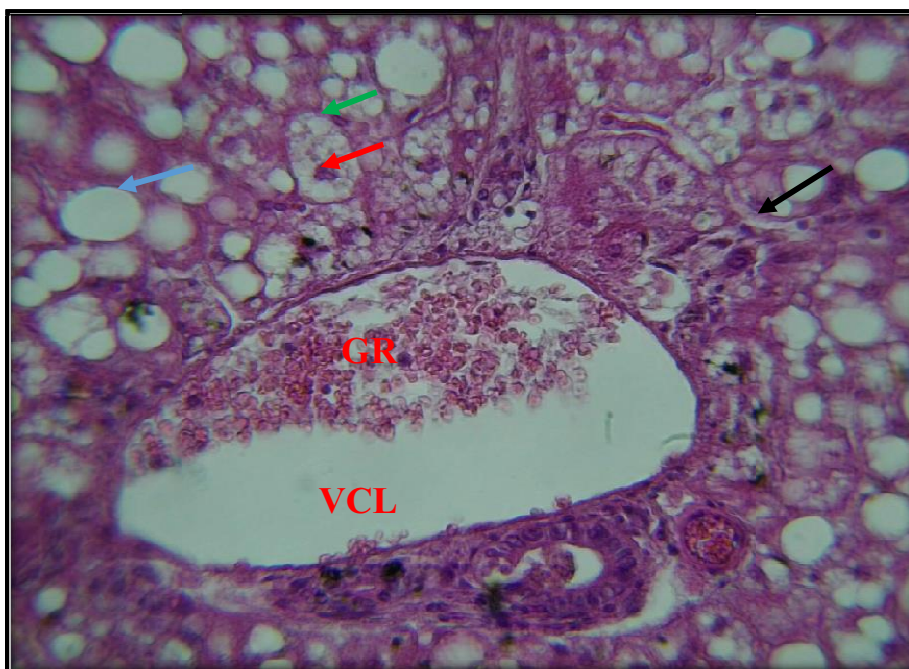


**Figure 34:** Cytologie du parenchyme hépatique chez les lapines témoins: X 400 coloration par HE. Noyau (flèche verte), sinusoides (flèche bleue), hépatocyte (flèche rouge).

- **Chez les lapines traitées**

On observe plusieurs changements au niveau des cellules du foie, à savoir :

❖ Apparition de stéatose au niveau des hépatocytes, caractérisée par la présence de nombreuses vacuoles blanchâtres. On observe deux types: les macrostéatoses pour les vacuoles vides et microstéatoses pour les vacuoles à noyau à leur périphérie des hépatocytes. On observe également une dilatation des sinusoides avec une augmentation du nombre de globules rouges (figure 35).



**Figure 35:** Cytologie du parenchyme hépatique chez la lapine témoin: X 400 coloration par HE. Veine Centro lobulaire (VCL), globules rouges (GR), stéatose macro (flèche bleue), stéatose micro (flèche verte), noyau (flèche rouge), sinusoiide (flèche noire).

### 3.2. Cytopathologie du rein

- **Chez les lapines témoins**

La microphotographie de la cytologie du rein des lapines témoins colorés par la technique HE nous montre:

- ❖ La touffe glomérulaire présentant plusieurs coupes de capillaires qui sont bordées par les petits noyaux des cellules endothéliales. Le glomérule est entouré par un espace de Bowman, enveloppé par un ensemble de cellules épithéliales pavimenteuses formant la couche pariétale de la capsule de Bowman.

- ❖ Des tubes contournés proximaux contenant plusieurs noyaux denses et volumineux.

- ❖ Des tubes contournés distaux contenant des noyaux denses volumineux avec une lumière assez large au milieu du tube.

- **Chez les lapines traitées**

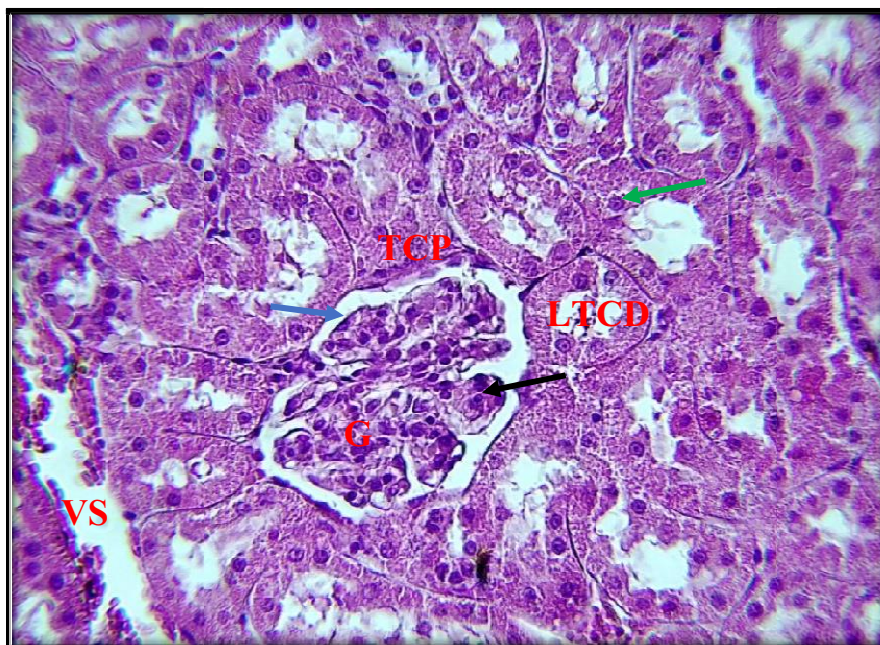
On observe la présence de nombreux changements cytologiques, qui sont comme suit:

- ❖ La destruction de la majorité des cellules épithéliales du glomérule.

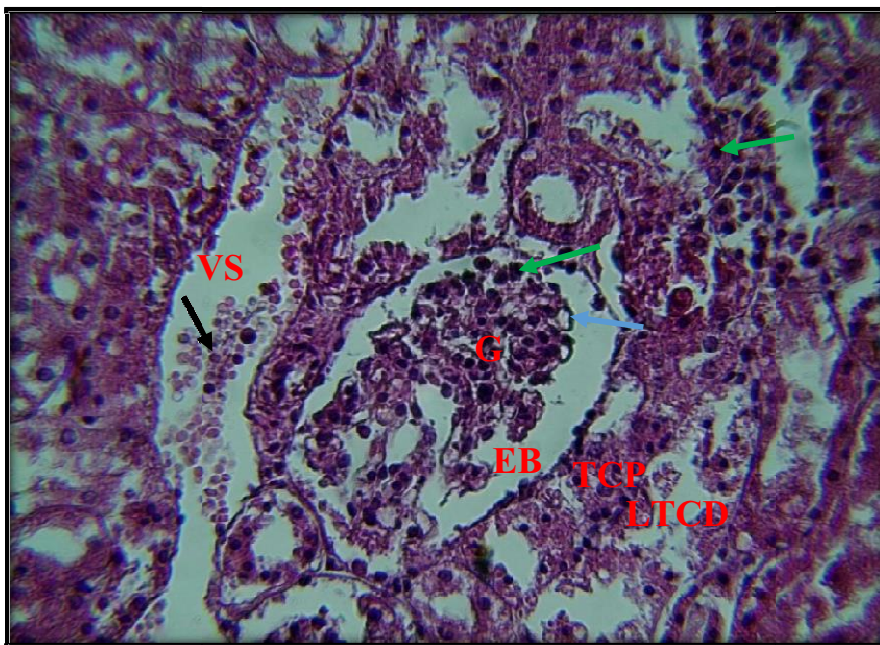
- ❖ Des noyaux plus assombri.

- ❖ La perforation de la capsule de Bowman, ce qui évoque une structure glomérulaire désorganisé.

- ❖ Présence de plusieurs dilatations au niveau de l'espace de Bowman, des tubes contournés distaux et de leurs lumières, des tubes contournés proximaux et des vaisseaux sanguins (**figure 36 et 37**).



**Figure 36:** Cytologie du cortex rénal chez la lapine témoin : X 400 coloration H&E. Glomérule (G), tube contourné proximal (TCP), lumière du tube contourné distal (LTCD), vaisseaux sang in (VS), espace de Bowman (EB), globules blancs (flèche noire), noyau (flèche verte), cellule épithéliale (flèche bleue).



**Figure 37:** Cytologie du cortex rénal chez la lapine traitée: X400 coloration H&E. Glomérule (G), tube contourné proximal (TCP), lumière du tube contourné distal (LTCD), vaisseaux sanguin (VS), espace de Bowman (EB), globules blancs (flèche noire), noyau (flèche verte), cellule épithéliale (flèche bleue).

# CONCLUSION

L'utilisation excessive des pesticides constitue une préoccupation majeure en santé humaine, animale et environnementale, suscitant des inquiétudes croissantes dans l'opinion publique. L'objectif de notre étude est d'évaluer l'effet de la toxicité d'un pesticide à base d'abamectine sur la fonction hépatique et rénale chez les lapines de souche synthétique. A la lumière des résultats obtenus, on peut conclure que:

- Les résultats de l'étude biochimique ont montré un résultat positif (présence de réactivité) une perturbation des paramètres biochimiques de la fonction hépatique et rénale (ASAT, ALAT, PAL, CREAT,  $NA^+$  et  $K^+$ ) suite à cette exposition. Ce pesticide a entraîné une augmentation significative de certains paramètres lipidiques, notamment le taux des triglycérides.
- L'étude histologique a montré que ce pesticide a entraîné des lésions et une désorganisation du parenchyme hépatique et rénal.

Au niveau du foie, ce pesticide a causé des altérations tissulaires révélées par l'apparition de stéatose hépatique et la dilation des sinusoides.

Au niveau du rein, ce pesticide a causé une destruction des cellules épithéliales du glomérule et des perforations au niveau de la capsule de Bowman.

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

- Renforcer cette étude par la réalisation d'une étude histomorphométrique.
- Etudier l'impact de cette à base d'abamectine sur d'autres organes en utilisant des biomarqueurs plus spécifiques.
- Vérifier l'effet toxique des avermectines par des dosages des résidus B1a et B1b dans les différents organes en utilisant les méthodes analytiques les plus modernes.
- D'appliquer le même traitement sur des lapines gestantes ou allaitantes et d'en rechercher les conséquences dans leur descendance.

**REFERENCES**  
**BIBLIOGRAPHIQUES**

**Abdel Daim, M.M., & Abdellatif, S.A. (2018).** Attenuating effects of caffeic acid phenethyl ester and betaine on abamectin-induced hepatotoxicity and nephro toxicity. *Environmental Science and Pollution Research*, 25(16), 15909-15917.

**Abd-Elhady, H. K., & Abou-Elghar, G.E. (2013).** Abamectin induced biochemical and histopathological changes in the albino rat, *Rattus norvegicus*. *Journal of Plant Protection Research*, 53(3).

**Allain, C. C., Poon, L. S., Chan, C. S., Richmond, W. F. P. C., & Fu, P. C. (1974).** Enzymatic determination of total serum cholesterol. *Clinical chemistry*, 20(4),470-475.

**Allassane F., (2008):** Insuffisance rénale aiguë en réanimation. [Thèse]. Université de Bamako, 2008. Mali.

**ANSES., (2010).** Exposition de la population générale aux résidus de pesticides en France Synthèse et conclusions

**Arena J.P., Liu, K. K., Paress, P.S., Frazier, E.G., Cully D. F., Mrozik H., & Schaeffer, J. M. (1995).** The mechanism of action of avermectins in *Caenorhabditis elegans*: correlation between activation of glutamate-sensitive chloride current, membrane binding, and biological activity. *TheJournalofparasitology*,286-294.

**Ayache M. Boural, N. Benchabai, I., (2016).** Hepato toxicite des plantes médicinales, Mémoire de master. Université des Frères Mentouri. Constantine.

**BASAG (2005).** Pesticides organochlorés et santé publique aux Antilles françaises.<http://www.invs.sante.fr/publications/basag/Basag2005-8.pdf>

**Belarbi A. et Amar. N., (2019) :** Cour le foie ; service d’histologie – embryologie. Université Oran1 Ahmed Benbella, Faculté de Médecine, Département de médecine (2019– 2020)

**Berreh A. (2011),** Mémoire Master 2, étude sur les pesticides, université de Tébessa, 2011.

**Blanchard A., Poussou R. et Houillier P.,(2008).** Exploration des fonctions tubulaires Rénales. *Néphrologie & Thérapeutique*. 5:68-83.

**Bokreta S., 2022 : Thèses doctorat,** Etude de la toxicité de *Voliam Targo*<sup>®</sup> (Abamectine +Chlorantraniliprole) chez le lapin d’une souche locale en Algérie, soutenue le 29/01/2022.

**Boland J., and oudegans, J., (2004) :** les pesticides compositions, utilisation et risques, 1ère édition. Wageningen: fondation Agronisa.1-124.

**Bolet G., Zerrouki N., Gacem M., Brun J. M., & Lebas F. (2012).** Genetic parameters and trends for litter and growth traits in a synthetic line of rabbits created in Algeria. In *Proceedings of the 10<sup>th</sup> World Rabbit Congress* (pp.3-6).

**Bouchet A., Cuiller et J., (1991).** Anatomie topographique, descriptive et fonctionnelle.

- Bouziati Mustapha (2007).** Le guide de la médecine de la santé en Algérie. Sante maghreb. Com.
- Brown M.J. (2007).** Renin: friend or foe? Heart 93,1026–1033.
- CALVETR, BARRIUSOE, BEDOSC, BENOITP, CHQRNAYMP, COQUETY.** Les Pesticides dans le sol : conséquences agronomiques et environnementales. Editions France Agricole, France,2005,637p.
- Camard JP. (2010).** Produits phytosanitaires risques pour l'environnement et la santé.
- Camargo, J.A. (2005).** Systemes Injectables Biodegradables Pour La Liberation Prolongee D'ivermectine. Thèse de doctorat en Biologie, Université Henri Poincare, France.
- Carvalho F. P. (2006)** Agriculture, pesticides, food security and food safety. *Environmental science and Policy*,9:685-692.
- Catala, M.Andre ,J-M .Katsanis ,G .Jacques Poirier, J., (2008)** . Histologie : organes systemes et appareils P:29-30.
- Chatelanat F. (1979)** : Anatomie et histologie du rein In Nephrologie, Chap. 1, pp. 1-39 Eâ. Flammarion Médecine,1979,Paris.
- CHENAF., (2012)** : cour sur le rein. SERVICE D'ANATOMIE NORMALE CHU ORAN. ANNEE UNIVERSITAIRE 2011–2012
- Combaz F., 2011.** De l'insuffisance rénale chronique à la dialyse. Rôle du pharmacien D'officine dans l'accompagnement du patient dialysé. Thèse de doctorat en pharmacie, Université Joseph Fourier. 158p.
- Combris Pierre et al,(2007):** Les fruits et légumes dans l'alimentation: Enjeux et déterminants de la consommation, Expertise scientifique collective INRA, éditions Quae, p36,2007.
- Corrado RL, Torres DM, Harrison SA., (2014).** Review of treatment options for nonalcoholic fatty liver disease. Med Clin North Am 2014; 98(1): 55-72.
- Décret exécutif n ° 14-366 du 22 Safar 1436 correspondant au 15 décembre 2014** fixant les conditions et les modalités applicables en matière de contaminants tolérés dans les denrées alimentaires. Journal officiel n°74du25décembre2014, p13.
- Décret exécutif n° 10-69 du 15 Safar 1431 correspondant au 31 janvier 2010** fixant les mesures applicables lors de l'importation et l'exportation des produits phytosanitaires à usage agricole. Journal officiel n°09du3février2010.P3.
- Décret présidentiel n° 06-206 du 11 Jomada El Oula 1427 correspondant au 7 juin 2006** portant ratification de la convention de Stockholm sur les polluants organiques persistants, adoptée à Stockholm le 22 mai 2001. Journal officiel n°36 du14 Juin 2006. P4.
- Djerrou Z. (2011).** Etude des effets pharmaco-toxicologiques de plantes médicinales d'Algérie

: l'activité cicatrisante et l'innocuité de l'huile végétale de Pistacia lentiscus L (Doctoral dissertation, Thèse de Doctorat en sciences. Université Mentouri, Faculté des sciences de la nature et de la vie, Constantine).

**Eissa F., & Zidan, N. (2010).** Haematological, biochemical and histopathological alterations induced by abamectin and *Bacillus thuringiensis* in male albino rats. *Acta Biologica Hungarica*, 61(1), 33-44.

**El-Shenawy N. S. (2010).** Effects of insecticides fenitrothion, endosulfan and abamectin on antioxidant parameters of isolated rat hepatocytes. *Toxicology in vitro*, 24(4), 1148-1157.

**Eroschenko, V.P. (2008):** DiFiore's atlas of histology with functional correlations. Lippincott Williams & Wilkins. 11th edition.

**Even I, Berta JL, Volatier JL (2002).** Evaluation de l'exposition théorique des nourrissons et des Enfants en bas âge aux résidus de pesticides apportés par les aliments courants et infantiles. Agence française de sécurité sanitaire des aliments.

**Fabiny D. L., & Ertingshausen G., (1971).** Automated reaction-rate method for determination of serum creatinine with the Centrif Chem. *Clinical chemistry*, 17(8), 696-700.

**Fahim H. E., Ahmed, O. M., Boules, M. W., & Ahmed, H. Y. (2016).** Nephrotoxic effects of abamectin and *Calotropis procera* latex and leaf extract in male albino rats. *Am J Med Med Sci*, 6(3), 73-86.

**FAO, (2016).** Produire plus avec moins en pratique. Le maïs, le riz, le blé, guide pour une production céréalière durable.

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

**Florian C., (2011)** l'insuffisance rénale chronique à la dialyse rôle du pharmacien d'officine dans l'accompagnement du patient dialysé. Université Joseph Fourier faculté de pharmacie de Grenoble.

**Fossati P., & Prencipe L. (1982).** Serum triglycerides determined colorimetrically with an enzyme that produces hydrogen peroxide. *Clinical chemistry*, 28(10), 2077- 2080.

**Francisco Asensio Cervera., (2000):** le corps humain.

**Gacem M., Bolet G. (2005).** Création d'une lignée issue du croisement entre une population locale et une souche européenne pour améliorer la production cunicole en Algérie. In: Proc. 11ème Journées de la recherche Cunicole, 2005 November, Paris, France, ITAVI, 15-18.

**Gacem M., Zerrouki N., Lebas F., Berchiche M., Bolet G. (2008).** strategy of developing rabbit meat in algeria: creation and selection of a synthetic strain. 9<sup>th</sup> World Rabbit Congress. Verona-Italy, 10-13 June 2008, 85- 89

**Gartner, L. P. (2018).** Color atlas and text of histology. Lippincott Williams & Wilkins. 7th edition.

**Gdoura M. (2013).** Amélioration de la capacité de biodégradation de deux pesticides (methylparathion, méthomyl) par des bactéries irradiées. P13.

**Geelen GB, Bernard A, Michel T., (Oct 2007):** Physiologie rénale.

**Gonzalez-Canga, A., Fernandez-Martinez, N., Sahagun-Prieto, A., Diez-Liéban, M.J., Sierra-Vega, M., Garcia-Vieitez J.J. (2009).** A review of the pharmacological interactions of ivermectin in several animal species. *Curr Drug Metab*, 10(4), 359-368.

**GOUGOUX A. (2005):** Physiologie des reins et des liquides corporels. Multimon des éditions'. 2005.

**Hadj-Aissa A. (2013):** Physiologie rénale. Service d'exploration fonctionnelle rénale et métabolique hôpital Herriot E, pavillon P. Faculté de médecine, Lyon-Est.

**Hannig G.T., Ziegler M. & Marçon P.G. (2009).** Feeding cessation effects of chlorantraniliprole, an ewanthranilic diamide insecticide, in comparison with several insecticides in distinct chemical classes and mode of action groups. *Pest Management Science: formerly Pesticide Science*, 65(9), 969-974.

**Henry R.J., Chiamori N., Golub O.J. & Berkman S. (1960).** Revised spectrophotometric methods for the determination of glutamic-oxalacetic transaminase, glutamic-pyruvic transaminase, and lactic acid dehydrogenase. *American journal of clinical pathology*, 34 (4), 381-398

**Hertfordshire U. O. (2017).** Pesticide Properties Data Base. Chlorantraniliprole. Récupéré de <http://sitem.herts.ac.uk/aeru/ppdb/en/Reports/1138.htm>

**Hsu, D.Z., Hsu, C.H., Huang, B.M., Liu, M.Y. (2001).** Abamectin effects on aspartate aminotransferase and nitric oxide in rats. *Toxicology*, 165(2-3), 189-193.

**INRA-Cemagref (2005).** Pesticides, agriculture, environnement, Réduire l'utilisation des pesticides et en limiter les impacts environnementaux. INRA-Cemagref

**Jargot D., Falcy, M. & Robert S. (2013).** Fiches toxicologiques, n°299. INRS

**Jeanguenat A. (2013).** The story of a new insecticidal chemistry class: the diamides. *Pest management science*, 69(1), 7-14.

**Jothy S. L., Zakaria Z., Chen Y., Lau Y. L., Latha L. Y., & Sasidharan S. (2011).** Acute oral toxicity of methanolic seed extract of *Cassia fistula* in mice. *Molecules*, 16(6), 5268-5282.

**Ju C., Tacke F. (2016).** Hepatic Macrophages in Homeostasis and Liver Diseases: From Pathogenesis to novel Therapeutic Strategies. *Cellular & Molecular Immunology*, 13, 316-327.

**Kaspi, R., Parrella, M. P., (2005).** Abamectin compatibility with the leafminer parasitoid *Diglyphus isaea*. *Biological Control*, 35(2), 172-179.

<https://doi.org/10.1016/j.biocontrol.2005.07.021> <https://www.express-dz.com/>

**Kew M.C. (2000).** Serum aminotransferase concentration as evidence of hepatocellular damage. *Lancet*. 355:591–592.

**Khaldoun Oularbi H., Richeval C., Lebaili N., Zerrouki-Daoudi N., Baha M., Djennas N., & Allorge D. (2017).** Ameliorative effect of vitamin C against hepatotoxicity induced by emamectin benzoate in rats. *Human & experimental toxicology*, 36(7), 709-717.

**Khaldoun-Oularbi, H. (2015).** Etude des variations biochimiques et histologiques hépatique et rénale chez le rat traité par deux biopesticides l'emamectine benzoate et l'abamectine. (Doctoral dissertation, Algeria).

**Khaldoun-Oularbi H., Richeval C., Djenas N., Lhermitte M., Humbert L., Baza. (2013).** Effect of sub-acute exposure to abamectin "insecticide" on liver rats (*Rattus norvegicus*). *Annales de toxicologie analytique*, 25(2), 63-70.

**Klein J. (2009):** Le récepteur B1 des kinines dans la fibrose rénale : des mécanismes au potentiel thérapeutique. Thèse de doctorat, université de Toulouse. 146p.

**KOHLER C., (2010-2011):** Collège universitaire et hospitalier des histologistes, embryologistes, cytologistes et cytogénéticiens (CHEC), Université Médicale Virtuelle Francophone.

**König H. E., Hans-Georg H. G., & Bragulla, H. (2007).** Veterinary anatomy of domestic mammals: text book and colour atlas. Schattauer Verlag. 3<sup>rd</sup> edition.

**Kushwaha S., Anerao I., Rajput S., Bhagriya P., & Roy H. (2020).** Evaluation of abamectin induced hepato toxicity in *Oreochromis mossambicus*. *Cogent Biology*, 6(1), 1761277.

**Langman (1975).** Medical embryology, 3<sup>rd</sup> Ed, 1975

**Lardot b., (2018).** Les affections Hépatobiliaires du Lapin de Compagnie. Thèses de doctorat. Université de Claude-Bernard. Lyon1.

**Latha R.M., Geentha T. Et Varalakshmi P. (1998).** Effect of Vernonia cinerea Flower extract in adjuvant induced arthritis. *General Pharmacology*. 31:601-606.

**Lecluyse E-L. Witek R-P. Andersen M-E. and Powers M-J. (2012).** Organotypic Liver Culture Models: Meeting Current Challenges in Toxicity Testing 42 (6): 501-48

**Lu, M., Xiong, D., Sun, W., Yu, T., Hu, Z., Ding, J., et al. (2017).** Sustained release ivermectin-loaded solid lipid dispersion for subcutaneous delivery : in vitro and in vivo evaluation. *Drug delivery*, 24(1), 622-631.

**Lüllmann H., Mohr K. et Ziegler A. (1998).** Atlas de poche de pharmacologie. Médecine-Sciences : Flammarion, 2<sup>ème</sup> édition. Paris. 32-42.

**M. Louchahi Mohamed Rabie, (2015).** Diplôme De Magister, Enquête sur les conditions d'utilisation des pesticides en agriculture dans la région centre de l'algérois et la perception des agriculteurs des risques associés à leur utilisation, Ecole Nationale Supérieure d'agronomie, (2014-

2015).

**Magali C, Deleuze S, Callard P. (2008).** Lésions élémentaires des glomérules chez l'adulte. *Néphrologie & Thérapeutique*. 4: 617- 627.

**Magdy, B. W., Mohamed, F. E., Amin, A. S., & Rana, S. S. (2016).** Ameliorative effect of antioxidants (vitamins C and E) against abamectin toxicity in liver, kidney and testis of male albino rats. *The Journal of Basic & Applied Zoology*,77,69-82.

**MAKHLOUF C., (2021).** ETUDE DE LA TOXICITE DE L'IVERMECTINE CHEZ LE LAPIN D'UNE SOUCHE LOCALE EN ALGERIE, Thèse de doctorat ,2021.

**Makhoul B., Yatim M., Guinard J., et Fourcade O. R. (2006).** Comment ponctionner un rein pour réaliser une néphrolithotomie per cutanée. *Annales d'Urologie* 40(2):139–148.

**Marchall. M.W.G. et Steven. K (2004)** Biochimie médicale : physiopathologie et diagnostic 5eme Edition française Elsevier. France 70-94.

**Marchall. W.J. et Bangert.S.K (2004) :** Biochimie médicale: physiopathologie et diagnostic 5eme Edition française Elsevier. France 59-87.

**MARGROUM C.G-B. (2010).** Thèse de doctorat Reims Champagne-Ardenne, 2010.

**Marieb E.N. (2008).** Biologie humaine principe d'anatomie et de physiologie. Edition dure nouveau pédagogique 8eme édition, p.545-548.

**Marshall W.J., Bangert S.K. & Raynaud E.(2005).** Biochimie médicale: physiopathologie et diagnostic. 5<sup>ème</sup> éd. Paris, Elsevier.

**Masson., (2006).** Soins aux nouveau-nés: avant, pendant et après la naissance; 2<sup>ème</sup> édition, Paris, 837 pages.

**Meligi N., & Hassan H. (2017).** Protective effects of *Eruca sativa* (rocket) on abamectin insecticide toxicity in male albino rats. *Environmental Science & Pollution Research*, 24 (10).

**Mescher A., (2013).** Junquera's Basic Histology. 13<sup>th</sup> Ed.

**Nasr H.M., El-Demerdash F.M. & El-Nagar W.A. (2016).** Neuro and renal toxicity induced by chlorpyrifos and abamectin in rats. *Environmental Science and Pollution Research*, 23(2), 1852-1859

**Nguyen S, Bourouina R., (2008).** Manuel d'anatomie et de physiologie.

**Omura S. (2008).** Ivermectin: 25 years and still going strong. *International journal of anti microbial agents*,31(2),91-98.

**Patel S., Rauf A., Khan H. et Abu-Izneid T. (2017):** Renin-angiotensin-aldosterone (RAAS): The ubiquitous system for homeostasis and pathologies. *Biomed Pharmacother* 94,317–325.

**Pellet M.V. (1977).** Le milieu intérieur: le rein. *Physiologie humaine*. 2<sup>ème</sup> partie. Edition

**Periquet A. (1986).** Toxicologie des résidus de pesticides, In R Derache (Ed), toxicologie et sécurité des aliments.1<sup>ère</sup> édition, Technique et documentation, Paris.

**Poitou-Charentes., (2000) :** Fiche polluant d'ATMO et Les pesticides dans l'eau potable, édition,

DRASS Bretagne, 2000.

**Radu-Ionita F. Pyrsopoulos N-T. Jinga M. Tintpui I-C. Sun Z., Bontas E., (2020).**

Liver Diseases. A Multi disciplinary Text book. P.117.

**Rajender et Faust (2006): Rajender K. Fauste T., (2006).** Liver Disease. SLACK Incorporated. USA. P331-332.

**Redza-Dutordoir M. & Averill-Bates D. A. (2016).** Activation of apoptosis signaling pathways by reactive oxygen species. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*, 1863(12), 2977-2992

**Sacchetto E., (Déc.2014).** Intérêt de la NGAL comme marqueur précoce de l'insuffisance rénale aiguë dans le remplacement valvulaire aortique sous circulation extracorporelle chez les sujets âgés [Thèse]. Université de Nantes.

**Schmitt F., labbed, (1992):** Ionogramme plasmatique, cahier de formation biochimie (agence du médicament/ bioforma/SFVC-TOME, p 7.172-179.

**Schubert GE (1965).** Enzymatic urea determination in the blood and serum in the Warburg optical test. *Klinische Wochenschrift*, 43, 174-175.

**Shoop W., & Soll M. (2002).** Ivermectin, abamectin and eprinomectin. In *Macrocyclic act on esin anti parasitic therapy* (pp.1-29). CABI Publishing Oxon, UK.

**Souma T., Suzuki N., et Yamamoto M. (2015):** Renal erythropoietin-producing cells in health and disease. *Front Physio* 16,167.

**Stamatova-Yovcheva K., Dimitrov R., Kostov D., Yovchev D. (2012).** Anatomical macromorphological features of the liver in domestic rabbit (*Oryctolagus Cuniculus*). *Trakia Journal of Sciences*, 10(2), 85-90.

**Sun Y.J., Long D.X., Li W., Hou W.Y., Wu Y.J. & Shen J.Z. (2010).** Effects of avermectins on neurite outgrowth within differentiating mouse neuroblastoma N2a cells. *Toxicology letters*, 192(2), 206-211.

**Szasz G., (1969).** Akinetic photometric method for serum  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase. *Clinical chemistry*, 15(2), 124-136.

**Tchoboutsky G., (1979):** Nutrition et métabolisme diabétique

**Tiffany T.O., Jansen J.M., Burtis C.A., Overton J.B. & Scott C.D. (1972).** Enzymatic kinetic rate and end-point analyses of substrate, by use of a Ge MSAEC fast analyzer. *Clinical Chemistry*, 18(8), 829-840.

**Tissandié E., Guéguen Y., Lobaccaro J.-M.A, Aigueperse J. and Souidi M. (2006):**

[Vitamin D: metabolism, regulation and associated diseases]. *Med Sci (Paris)* 22, 1095–1100.

**Tortora G, Derrickson B. (2007):** Principes d'anatomie et de physiologie. 4<sup>ème</sup> Edition par Boeck. 2007; p1075.

**VanTellingen O. (2001).** The importance of drug-transporting P-glycoproteins in toxicology. *Toxicology letters*, 120 (1-3),31-41.

**VENELINT et STOYANKAP-G. (2019).** The health and safety problems according to the pesticides usage in the ecosystem. Article in *SSRNE lectronic Journal*- October 2019.658 p.

**Vernon G., Baranova A. Younossi Z.M., (2011).** Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34 (3): 274-85.

**Vigourou V.A. (2006).** Niveau d'imprégnation de la population générale aux pesticides: sélection des Substances a mesuré en priorité. Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et de travail.

**Wang J., Xu Y., Wan H., Hu J. (2018).** Antibiotic ivermectin selectively induces apoptosis in chronic myeloid leukemia through inducing mitochondrial dysfunction and oxidative stress. *Biochemical and biophysical research communications*, 497 (1), 241-247.

**Wolstenholme A.J. & Rogers A.T. (2005).** Glutamate-gated chloride channels and the modeofaction of the avermectin/mil bemyrcinanth elmintics. *Parasitology*, 131(S1),S85-S95

**Yan D., Zhang Y., Liu L., & Yan H. (2016).** Pesticide exposure and risk of Alzheimer's disease: à systematic review and meta-analysis. *Scientific reports*,6(1),1-9.

**Zerrouki N., Lebas F., Gacem M., Mefti I., Bolet G., (2014).** Performances de reproduction d'une lignée synthétique de lapins et de populations locales en Algérie, dans deux sites de reproduction. *WorldRabbitSci.*,22:269-278,doi:10.4995/wrs.2014.2129.

**Zouari N., Fakhfakh N., Zouari S., Bougatef A., Karray A., Neffati M. & Ayadi M.**

**A. (2011).** Chemical composition, angiotensin I-converting enzyme inhibitory, anti oxidant and antimicrobial activities of essential oil of Tunisian *Thymus algeriensis* Boiss. Et Reut. (Lamiaceae). *Food and bioproducts processing*, 89(4),257-265.

# ANNEXES

## ANNEXES



Histo-cassette

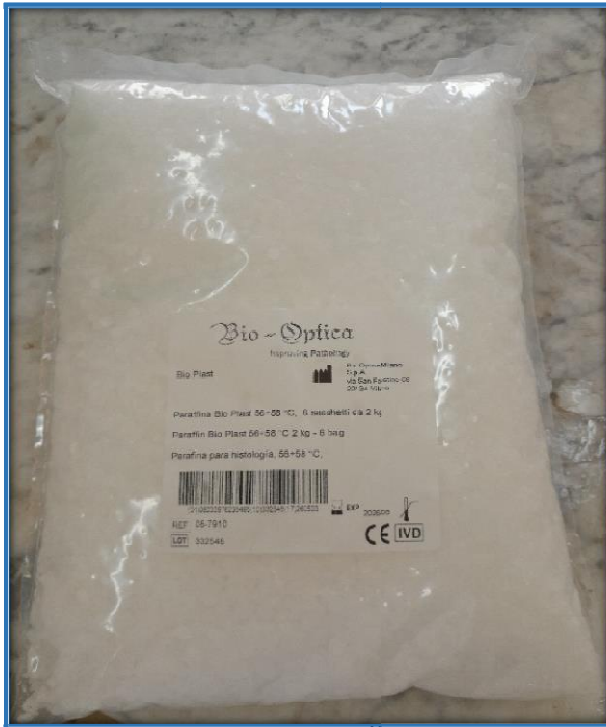


Lamelles



Portoir

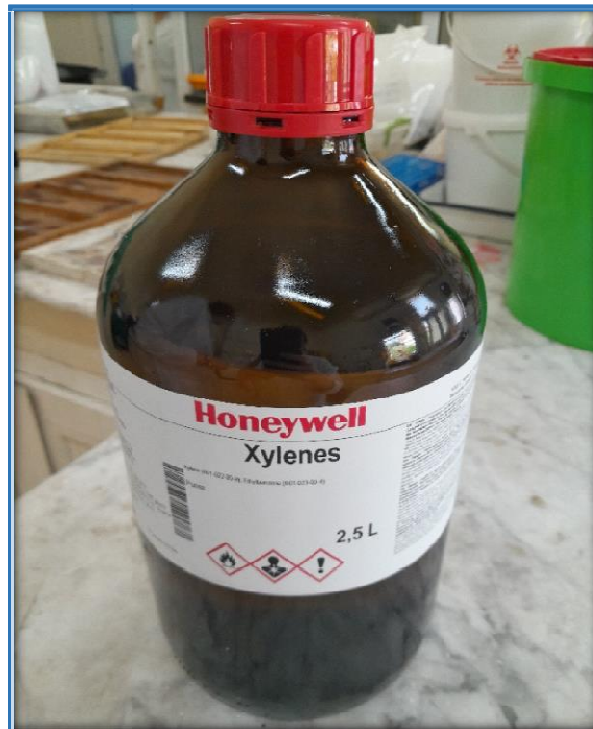
## ANNEXES



Paraffine



Eukitt



Xylènes

## Résumé

Notre étude a été réalisée afin d'évaluer l'effet d'une formulation insecticide à base d'abamectine, sur les paramètres biochimiques, histologiques et cytologiques, chez les lapines *Oryctolagus cuniculus*. Vingt-quatre lapines femelles ont été réparties en deux (02) groupes (témoin et traité) et ont fait l'objet de notre étude. Elles ont été suivies. Le groupe témoin recevait quotidiennement 1 ml d'eau distillée et le groupe traité à son tour recevait 1ml d'une solution de la formulation diluée à tester. À la fin de l'expérimentation, des échantillons de sang ont été collectés pour l'analyse biochimique (créatinine, urée, acide urique, ALAT, ASAT,  $\gamma$ GT, PAL, bilan lipidique et Ionogramme sanguine). Par la suite, les lapines ont été sacrifiées et les organes cibles (foie et reins) ont été soigneusement prélevés et fixés dans du formol à 10% et destinés à l'étude histologique et cytologique. Nos résultats indiquent que le traitement cette formulation à base d'abamectine a provoqué des variations des paramètres biochimiques de la fonction hépatique et rénale, notamment une augmentation significative ( $P \leq 0.05$ ) du taux plasmatique de ASAT, ALAT, TRIG et CREAT, ainsi une différence très significative ( $P < 0.01$ ) du taux de la PAL par rapport au lot témoin. De plus, l'étude histologique et cytologique a montré que ce pesticide a causé des lésions très marquées au niveau des différents tissus: hépatique (dilatation des veines et apparition des stéatoses micro et macro-vacuolaire) et rénal (congestion vasculaire, destruction des cellules épithéliales du glomérule, perforation de la capsule de Bowman, dilatation des tubes proximaux, distaux et des vaisseaux sanguins). A la lumière de nos résultats on peut conclure que ce pesticide est potentiellement toxique chez la lapine.

**Mots clés:** Lapine, Souche Synthétique, Pesticide, Foie, Rein, Biochimie, Histopathologie, Cytopathologie.

## Abstract

Our study was conducted to evaluate the effect of an abamectin-based insecticide formulation on biochemical, histological and cytological parameters in *Oryctolagus cuniculus* rabbits. Twenty-four female rabbits were divided into two (02) groups (control and treated) and were the subject of our study. They were followed. The control group received 1 ml of distilled water daily and the treated group received 1 ml of a solution of the test diluted formulation. At the end of the experiment, blood samples were collected for biochemical analysis (creatinine, urea, uric acid, ALT, ASAT,  $\gamma$ GT, PAL, lipid balance and blood ionogram). Subsequently, the rabbits were sacrificed and the target organs (liver and kidneys) were carefully removed and fixed in 10% formalin and destined for histological and cytological study. Our results indicate that treatment with this abamectin formulation caused variations in biochemical parameters of liver and kidney function, including a significant ( $P \leq 0.05$ ) increase in plasma ASAT, ALAT, TRIG and CREAT levels, as well as a highly significant ( $P < 0.01$ ) difference in PAL levels compared to the control lot. Moreover, the histological and cytological study showed that this pesticide caused very marked lesions at the level of the different tissues: hepatic (dilation of the veins and appearance of micro and macro-vacuolar steatosis) and renal (vascular congestion, destruction of the epithelial cells of the glomerulus, perforation of Bowman's capsule, dilation of the proximal and distal tubules and blood vessels). In the light of our results we can conclude that this pesticide is potentially toxic in rabbits.

Key words: Rabbit, Synthetic strain, Pesticide, Liver, Kidney, Biochemistry, Histopathology, Cytopathology.