

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et De la Recherche Scientifique

UNIVERSITE MOULOUD MAMMERRI – TIZI-OUZOU

FACULTE DES SCIENCES BIOLOGIQUES ET AGRONOMIQUES

DEPARTEMENT DE BIOLOGIE



Mémoire de Fin d'Etude

En vue de l'obtention du diplôme de Master en Biologie

Domaine : SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Biologie et Physiologie de la Reproduction

**THEME**

**Axe corticotrope et activité oestrogénique de la glande surrénale et de l'ovaire  
chez la lapine de souche synthétique traitée par un pesticide à base  
d'abamectine.**

Réalisé par :

Mlle. AIT MOHAND Diana.

Mr. AIT SLIMANI Yanis.

Présenté devant le jury composé de :

Mr. KEDDACHE A.	MCB	(UMMTO)	Président
Mme. DAOUDI ZERROUKI N.	Professeure	(UMMTO)	Promotrice
Mme. BOUGUENOUN A.	MCB	(UMMTO)	Examinatrice
Mme. TLILI T.	Doctorante Vacataire	(UMMTO)	Co-promotrice
Mlle. AROUN R.	Doctorante Vacataire	(UMMTO)	Examinatrice

Promotion 2021/2022

## Remerciements

L'aboutissement de ce mémoire est le fruit d'une collaboration active, à ce titre, on tiens à exprimer notre reconnaissance à notre chère promotrice et professeure **Mme ZERROUKI DAOUDI N** pour son ouverture, ses conseils, sa patience et la confiance qu'elle nous a témoigné dans la réalisation de notre travail de recherche sans oublier les deux dernières années où elle a sue nous épanouir par la richesse et la qualité de ces enseignements ; on tiens aussi à exprimer notre reconnaissance à notre Co-promotrice et examinatrice, **Mme TLILI T** ainsi que **Melle AROUN H** pour leurs soutien moral et intellectuel lors de la rédaction de ce manuscrit et tout au long de notre parcours.

Bien évidemment nos sincères remerciements et notre gratitude aux membres du jury, pour l'intérêt qu'ils ont porté à ce travail, plus particulièrement le professeur **Mr Keddache A** Président du jury et Maître de conférence B à l'université Mouloud MAMMERY ainsi qu'à **Mme Bouguenoun A**, Maître de conférence B d'avoir accepté de l'examiner.

On remercie vivement la directrice du centre de lutte contre le cancer de Draâ Ben Khedda **Mme Kasdi** de nous avoir accueillis dans son établissement. Également un grand merci à toute l'équipe du laboratoire d'anatomo-pathologie du **CLCC** déjà pour leur accueil, leur gentillesse, leur aide, leur disponibilité, leurs conseils et tout le savoir qu'ils nous ont transmis.

# Dédicaces

*Avec l'expression de ma reconnaissance, Je dédie ce modeste travail :*

*A mon adorable grand père Kaci qui m'a accompagné depuis toute petite jusqu'à présent, plus spécialement dans mon parcours d'étude ou il s'est montré très coopératif, pour le goût à l'effort qu'il a suscité en moi, de par sa rigueur. Les révisions partagées avec toi sur la table du salon et tes appels à chaque fin de mes examens me manquerons ;*

*A la meilleure des grands-mères « Dhahbia », ma deuxième maman, elle est la générosité incarnée et s'est toujours souciée pour moi, elle m'a vu grandir et a toujours pris soin de moi, tes douaa mon toujours accompagnée quoi que j'entreprenne ;*

*A la plus gentille et la plus douce des mamans « Karima », qui m'a toujours soutenu, épaulée, et qui était au petit soin avec moi et de par son parcours de vie m'a appris que le bien prend toujours le dessus ;*

*A mon meilleure, mon papa « Samir », pour ton soutien, et sacrifices, tu as travaillé si dur jour et nuit pour que je ne manque de rien, t'es un battant, que ce travail traduit ma gratitude et mon affection ;*

*A mes chers grands-parents « Mekhlouf et Kaisa » pour leur indéfectible soutiens et leurs prières ; je vous souhaite une bonne santé et longue vie ;*

*A mes magnifiques sœurs « Amel » et sœur de cœur « Clara », à tous nos moments passés entre fou rire jusqu'à en avoir mal à l'estomac et à notre imagination débordante, merci pour la bonne humeur et l'énergie que vous m'apportez au quotidien, je vous souhaite tout le bonheur du monde et beaucoup de succès ;*

*A mes petites sœurs chérie, « Elissa » et « Sarah », que je n'arrête pas de taquiner, on dit qui aime bien châtie bien ainsi qu'à ma bouille d'amour « Aylan ».*

*A mes tantes « Fatiha, Ghenima, Samira, Djamila, Kahina, Nora » et oncles « Nacer, Karim, Sofiane, khayi mourad, et Abdou », vous êtes des sœurs, mères, et frères pour moi, pour tout l'amour inconditionnelle que vous me portait ainsi qu'à toutes les valeurs inculquées, je suis la plus chanceuse d'être entourée par vous et d'avoir grandi parmi vous, je vous aime énormément.*

*Pensée spéciale à « Gueni et son mari Karim ainsi qu'à ses adorables Idris, Yasten et Axel », auprès de qui j'ai passé la majorité du temps avec eux dans la joie et la bonne humeur tout en rédigeant se mémoire ;*

*A mes tantes « Nawel et Hayet », ainsi qu'à mes oncles « Djaffer et Amran », qui n'ont cessé à apporter leur assistance ;*

*A mon cher binôme de vie « Yanis », ma source de joie, je ne peux espérer avoir meilleure à mes côtés pour la réalisation de ce mémoire, pour ton soutien, ta patience, compréhension et ta persévérance durant toute ces années d'étude, je te félicite et je suis fier de toi ;*

*A ma chère tata « Zina », pour son amour, sa bienveillance et son encouragement ;*

*A mes adorables cousins et cousines « Anaïs, Mayliss, Ania, Sofia, Amira, Amina, Faroudja, Anyess, yanis, youcef, Mohammed-Rayane, Mohamed-Achour, Adem » ;*

*A mes meilleures « Melissa, Malossa, Azziza, Nadine », qui ont toujours cru en moi et qui m'ont toujours épaulée, je vous souhaite beaucoup de succès.*



## Dédicaces

*Je dédie ce modeste travail à :*

*A ma très chère mère et à mon père, qui m'ont vraiment soutenu et qui ont été là tout au cours de ma vie que dieu vous bénisses.*

*A la mémoire de mes deux chers grands parents.*

*A mes deux frères et bras droits **Akli et Smail**, en témoignage de ma gratitude et mon profond respect.*

*A ma belle-sœur **DJEDJIGA** et mon neveu **Moumouh** Allah yehfedhkoum.*

*A mon éternel binôme **Diana**.*

*A mon cher frère et ami de tous les jours **Amayes**, les paroles ne suffisent pas pour exprimer mes pensées, tu es le meilleur.*

*A la sœur que je n'ai pas eu la chance d'avoir **Lisa**.*

*A tous ceux qui me sont chers et m'ont soutenu du début jusqu'à la fin.*



# Liste des abréviations

**μM : Micromètre**

**ACTH : Corticotrophine**

**ADN : Acide désoxyribonucléique**

**AMPc : Adénosine Monophosphate Cyclique**

**CAP : Capsule**

**DHEA : Déhydroépiandrostérone**

**E2 : OEstrogènes**

**ER : Estrogen Receptor**

**EXP : Expérimental**

**FSH : Follicle Stimulating Hormone**

**GnRH : Gonadotropin-Releasing Hormone**

**GR : Récepteurs aux glucocorticoïdes**

**HE : Hématoxéline-Eosine.**

**HHG: Hypothalamo-hypophyso-gonadique**

**Kg : Kilogramme**

**LDL : Low-Density Lipoprotein**

**LH : Luteinizing Hormone**

**Mg : Milligramme**

**OMS : Organisation Mondiale de la santé**

**PE : Perturbateur endocrinien**

**TEM : Témoin**

**Z.C : Zone corticale**

**Z.F : Zone fasciculée**

**Z.G : Zone glomérulée**

**Z.R : Zone réticulée**

## Liste des figures :

<b>Figure 01</b> : Organogénèse de la glande surrénale.....	4
<b>Figure 02</b> : Anatomie des glandes surrénales.....	5
<b>Figure 03</b> : Section transversale de la glande surrénale .....	7
<b>Figure 04</b> : Histologie de la glande surrénale chez le lapin.....	10
<b>Figure 05</b> : Vascularisation artérielle des glandes surrénales.....	13
<b>Figure 06</b> : Structure chimique et moléculaire du 11 $\beta$ , 17,21-trihydroxypregn-4-ène-3,20-dione (cortisol).....	14
<b>Figure 07</b> : Régulation par rétroaction négative de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien (HHS) médiée par le cortisol.....	17
<b>Figure 08</b> : Schéma représentant l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien et les effets des glucocorticoïdes (GC) sur le métabolisme du glucose dans le foie, le tissu adipeux, le muscle et le pancréas.....	19
<b>Figure 09</b> : Structure chimique de la 11 $\beta$ , 21 -dihydroxy- 3, 20-dione oxo pregn 4 ène 18 al (Aldostérone). .....	20
<b>Figure 10</b> : Biosynthèse des corticoïdes (cortisol et aldostérone). .....	21
<b>Figure 11</b> : Système rénine-angiotensine-aldostérone .....	23
<b>Figure 12</b> : Représentation structurelle de la conversion de la testostérone en estradiol .....	25
<b>Figure 13</b> : Biosynthèse des sexocorticoïdes.....	26
<b>Figure 14</b> : Schéma de la stéroïdogènese surrénalienne.....	28
<b>Figure 15</b> : Action génomique des GR.....	31
<b>Figure 16</b> : Sexage des lapins .....	33
<b>Figure 17</b> : Appareil génital de la femelle.....	34
<b>Figure 18</b> : Micrographie d'un ovaire mammifère montrant le cortex, la médulla, le hile et le mésovarium .....	35
<b>Figure 19</b> : Classification des follicules ovariens de lapin .....	36
<b>Figure 20</b> : Schéma représentant l'ovaire et l'ovogenèse.....	37

---

<b>Figure 21</b> : Micrographie d'un ovaire de mammifère montrant des follicules à différents stades de développement .....	38
<b>Figure 22</b> : Coupes schématiques illustrant la différenciation des gonades indifférenciées en testicule ou en ovaire .....	39
<b>Figure 23</b> : Les différents stades de développement folliculaire .....	41
<b>Figure 24</b> : Evolution du poids des deux ovaires chez la jeune femelle de 20 à 180 jours apres .....	41
<b>Figure 25</b> : La stéroïdogènese dans les 2 types de cellules stéroïdogènes de l'ovaire .....	43
<b>Figure 26</b> : Les noyaux hypothalamiques.....	45
<b>Figure 27</b> : Evolution des sécrétions de FSH et LH suite à l'accouplement .....	46
<b>Figure 28</b> : La régulation hormonale de l'ovulation chez la lapine .....	48
<b>Figure 29</b> : Mode d'action des récepteurs nucléaires .....	49
<b>Figure 30</b> : Structure chimique de l'abamectine .....	52
<b>Figure 31</b> : Modes d'exposition de l'homme et des milieux par les pesticides.....	55
<b>Figure 32</b> : Action des perturbateurs endocriniens sur l'organisme.....	57
<b>Figure 33</b> : Système hormonal.....	58
<b>Figure 34</b> : Effets des pesticides sur la reproduction chez la femelle.....	58
<b>Figure 35</b> : Appareil de circulation.....	61
<b>Figure 36</b> : Appareil d'enrobage.....	63
<b>Figure 37</b> : Etapes d'enrobages à la paraffine.....	63
<b>Figure 38</b> : Plaque refroidissante.....	64
<b>Figure 39</b> : Coupes au microtome .....	64
<b>Figure 40</b> : Confection des lames .....	65

<b>Figure 41 :</b> Etuve .....	65
<b>Figure 42 :</b> Automate de coloration histologique.....	67
<b>Figure 43 :</b> Montage des lames.....	68
<b>Figure 44 :</b> Lames obtenues après coloration à l'HE.....	68
<b>Figure 45 :</b> Poids avant traitement et poids aux sacrifices en (g) en fonction du lot.....	71
<b>Figure 46:</b> Poids vifs en (g), de l'appareil reproducteur et des ovaires dans les deux lots .....	72
<b>Figure 48 :</b> Micrographie de follicules primordiaux observés dans les deux lots .....	74
<b>Figure 49 :</b> Micrographie de follicules primaires observés dans les deux lots.....	74
<b>Figure 50 :</b> Micrographie de follicules secondaires observés dans les deux lots.....	75
<b>Figure 51:</b> Micrographie de follicules tertiaires observés dans les deux lots.....	76
<b>Figure 52:</b> Organisation générale de la glande surrénale chez les deux lots .....	80
<b>Figure 53 :</b> Organisation de la zone glomérulée du cortex surrénalien.....	81

## Liste des tableaux :

<b>Tableau I :</b> Moyenne des mesures de la glande surrénale (cm) de lapins néo- zélandais .....	07
<b>Tableau II :</b> Histologie comparée de la capsule et cortex surrénaliens chez un groupe de lagomorphe.....	11
<b>Tableau III:</b> Classification des pesticides.....	51
<b>Tableau IV :</b> Epaisseur des différentes couches de l’ovaire au sein des trois lots.....	77
<b>Tableau V:</b> Diamètres des différents follicules et ovocytes au sein des deux lots.....	78

# Sommaire :

<b>Introduction</b> .....	1
---------------------------	---

## Rappels bibliographiques

### Chapitre I : Les glandes surrénales

1. Histoire de la glande surrénale.....	3
2. Embryologie.....	4
2.1. Corticosurrénale.....	4
2.2. Médullosurrénale.....	5
3. Anatomie.....	5
4. Histologie.....	7
4.1. Capsule.....	8
4.2. Corticosurrénale.....	8
4.3. Médullosurrénale.....	8
5. Vascularisation et innervation.....	11
6. Physiologie et biochimie des hormones surrénaliennes.....	12
6.1. Glucocorticoïdes.....	12
6.1.1. Structure.....	13
6.1.2. Biosynthèse.....	13
6.1.3. Régulation de la sécrétion du cortisol.....	14
6.1.4. Rôle physiologique des glucocorticoïdes.....	16
6.2. Les minéralocorticoïdes.....	19
6.2.1. Structure.....	19
6.2.2. Biosynthèse.....	19
6.2.3. Régulation.....	20
6.2.4. Physiologie des minéralocorticoïdes.....	22
6.3. Sexocorticoïdes.....	23

---

6.3.1. Structure des androgènes.....	23
6.3.2. Biosynthèse .....	24
6.3.3. Régulation .....	25
6.3.4. Rôle physiologique des sexocorticoïdes .....	26
7. Mécanisme d'action des glucocorticoïdes .....	27
7.1. Récepteurs des glucocorticoïdes .....	27
7.2. Voies de signalisation des glucocorticoïdes .....	28
7.2.1. Voie génomique .....	28
7.2.2. Voie non génomique .....	30
<b>Chapitre II : Ovaire</b>	
1. Rappels anatomiques et physiologiques .....	32
1.1. Anatomie de l'appareil génital femelle .....	32
1.1.1. Ovaires .....	34
1.2. Histologie des gonades.....	36
1.2.1. Ovaire.....	36
2. Développement embryonnaire des gonades.....	37
2.1. Déterminisme génétique.....	38
2.2. Différenciation sexuelle .....	38
2.3. Formation des gonades.....	39
3. Physiologie de l'ovaire .....	39
3.1. Ovogenèse .....	39
3.2. Stéroïdogènese .....	41
3.2.1. Origine du cholestérol .....	41
3.2.2. Compartimentation de la stéroïdogènese sexuelle.....	41
4. Cycle oestral.....	42
5. Régulation hormonale de l'ovulation .....	43
5.1. Régulation hypothalamique .....	43
5.1.1. GnRH .....	43
5.2. Régulation hypophysaire.....	44
5.2.1. LH.....	44
5.2.2. FSH.....	44

5.3. Régulation gonadique.....	45
5.3.1. Œstrogènes .....	45
5.3.2. Progestérone .....	46
6. Mode d'action des stéroïdes sexuels.....	47

### **Chapitre III : Pesticides et troubles de la reproduction**

1. Généralités sur les pesticides.....	49
1.1. Définition .....	49
1.2. Classification.....	49
1.3. Définition .....	51
1.4. Abamectine .....	51
1.4.1. Définition .....	51
1.4.2. Mode d'action .....	52
1.4.3. Toxicité.....	52
2. Voies d'exposition aux pesticides.....	54
2.1. Exposition cutanée .....	54
2.2. Exposition respiratoire .....	54
2.3. Exposition Orale (digestive).....	54
3. Pesticides et risques sanitaire .....	55
3.1. Perturbateurs endocriniens .....	55
3.1.1. Définition .....	55
3.1.2. Mécanisme d'action des perturbateurs endocriniens sur le mécanisme hormonal .....	56
3.1.3. Organes cibles des perturbateurs endocriniens .....	57
3.1.4. Effet faible dose.....	58
3.2. Pesticides et troubles de la reproduction .....	59
3.2.1. Reprotoxicité chez la femelle .....	60
3.3. Effets des pesticides sur le système endocrinien.....	61

## **Partie expérimentale**

### **Chapitre I : Matériels et méthodes**

1. Objectif.....	63
2. Modèle animal.....	63

---

3. Protocole expérimental.....	63
3.1. Examens microscopiques .....	67
4. Réalisation des mesures morphométriques .....	76
5. Analyses statistiques .....	76
<b>Chapitre II : Résultats et discussion</b>	
1. Poids corporel et prise de poids.....	77
2. Poids de l'appareil reproducteur et des ovaires.....	78
3. Histo-morphométrie de l'ovaire.....	79
3.1. Observation histologique.....	79
3.2. Epaisseur des couches de l'ovaire.....	84
3.3. Diamètre des follicules et ovocytes.....	85
4. Histologie de la glande surrénale .....	86
4.1. Histologie surrénale des lapines témoins .....	87
4.2. Histologie des lapines traitées .....	88
4.3. Discussion .....	89
<b>Conclusion.....</b>	<b>91</b>
<b>Références bibliographiques .....</b>	<b>93</b>

**Résumé**

**Abstract**

# *Introduction*

## INTRODUCTION

Depuis, plusieurs décennies, l'usage des pesticides est en constante augmentation à travers tous les pays du monde pour leur action biocide sur les végétaux. En effet, les pesticides ont permis le développement de l'agriculture et contribués à l'augmentation des rendements et à la régulation de la production agricole.

Cependant, aujourd'hui, les pesticides sont soupçonnés de présenter un risque pour la santé de l'homme et pour son environnement. De nombreuses études épidémiologiques suggèrent une corrélation entre l'utilisation professionnelle des pesticides et l'apparition de certaines pathologies dans les populations concernées. Des effets cancérigènes, neurotoxiques et reprotoxique ou de type perturbation endocrinienne des pesticides ont été mis en évidence chez l'animal. La question des risques pour l'homme est donc posée tant au niveau professionnel qu'à celui du consommateur.

Bien que la disponibilité et utilisation des pesticides soient encadrées par des réglementations, la question du risque à faible dose demeure présente.

Durant ce travail nous avons étudié l'effet d'un pesticide à base d'abamectine sur les ovaires et glandes surrénales de 30 lapines nullipares de souche synthétique (SS), fruit d'une collaboration Franco-Algérienne issue du croisement entre la souche INRA 2666 et la souche locale Algérienne. Cette souche a été choisie pour sa prolificité avérée (**Gacem et al., 2009 ; Lebas et al., 2010 ; Zerrouki Daoudi et al., 2014**).

Ce manuscrit se compose de deux parties : une partie bibliographique dédiée aux rappels anatomo-physiologiques des glandes surrénales et ovaires ainsi qu'aux généralités sur les pesticides incluant l'abamectine et une partie expérimentale articulée sur deux volets qui sont matériels et méthodes suivis de résultats et discussion. Une conclusion et des perspectives viennent clore ce travail.

En ce sens notre travail vise à rechercher les effets de l'abamectine administré à des lapines nullipares en doses répétées sur les structures ovariennes et surrénales. Le présent manuscrit est rédigé dans le cadre d'un projet de recherche dirigé par la professeure Daoudi Zerrouki Nacira au niveau du laboratoire des ressources naturelles.

La présente étude traite trois grandes parties ; une partie rappels bibliographiques, une partie matériel et méthodes et une partie résultats et discussions et nous terminons par une conclusion et quelques perspectives et la liste des références bibliographiques.

*Rappels*

*Bibliographiques*

# Chapitre I

Les glandes surrénales

## 1. Histoire de la glande surrénale :

Découvertes en **1543**, puis décrites en **1555** par *Bartholomaeus Eustachius*, les glandes surrénales doivent leur nom *Capsulae supra renales* à *Jean Riolan Le Jeune* (**1629**).

En **1845**, *Emilie Huschke* utilise les termes de cortex et de médullaire pour les deux constituants des glandes surrénales, individualisés en **1805** par *Georges Cuvier*.

La fonction de la glande surrénale demeure longtemps mystérieuse. En **1855**, *Thomas Addison* décrit le syndrome d'insuffisance surrénalienne, auquel on a donné son nom. L'interprétation de Thomas Addison est confirmée par les expériences **Brown Sequard** en **1856** : la surrénalectomie bilatérale s'avère mortelle chez l'animal. **Brown Sequard** conclut alors que les glandes surrénales sont essentielles à la vie.

En **1896**, *William Osler* prépare des extraits de glandes surrénales de porc qu'il administre avec succès à des patients atteints de la maladie d'Addison. Il attribue la maladie à un déficit en sécrétion interne.

A la fin du XIX<sup>e</sup> siècle et lors des premières années du XX<sup>e</sup> siècle, les recherches effectuées pour identifier les substances dont le déficit provoquerait la maladie d'Addison, permettent d'isoler l'adrénaline en **1897** puis de la purifier en **1901** et de la synthétiser en **1904**. L'absence d'effets pharmacologiques entraînée par l'administration de ce médiateur chimique aux patients atteints de la maladie d'Addison, amène à considérer que celle-ci est la conséquence d'une pathologie de la zone corticale. En **1929** des extraits de glandes corticosurrénales sont utilisés avec succès pour le traitement de la maladie d'Addison.

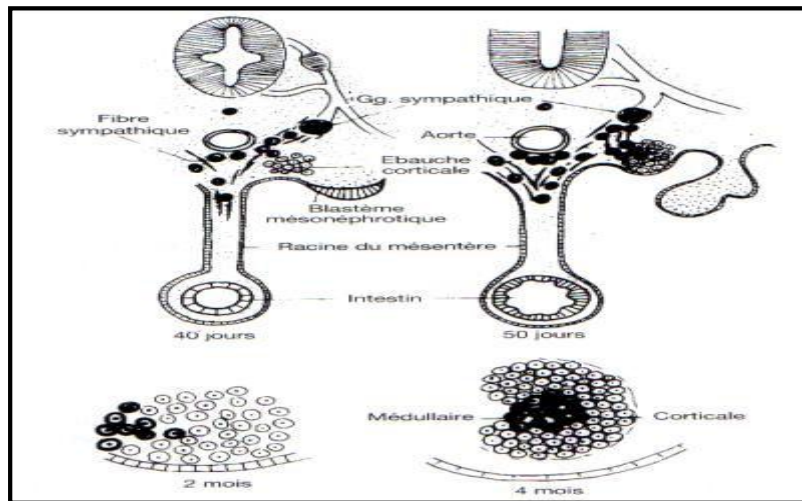
En **1937**, la désoxycorticostérone (DOD) est la première hormone corticosurrénalienne synthétisée grâce aux travaux d'**Edouard Kendall** et de *Tadeus Reichstein*.

En **1948**, la cortisone est obtenue et immédiatement utilisée par *Phillip Helch* pour le traitement des polyarthrites rhumatoïdes.

En **1952**, l'aldostérone est isolée, puis elle est synthétisée en **1955** par *James Tait*, *Sylvia Simpson* et *Tadeus Reichstein*.

## 2. Embryologie :

Les glandes surrénales résultent de l'association de deux tissus glandulaires endocrine d'origine embryologique différente : la zone corticale se développe à partir du mésoblaste et la zone médullaire prend naissance à partir du neuroectoblaste (**figure 01**).



**Figure 01 : organogénèse de la glande surrénale (Bonnet, 1999).**

### 2.1. Corticosurrénale :

Une ébauche corticale initiale se forme à partir de l'épithélium mésoblastique juxtacoelomique, situé dans la région la plus interne du blastème mésonéphrotique. Vers la cinquième semaine du développement, les cellules mésoblastiques commencent à proliférer sous la forme de travées cellulaires qui envahissent le mésenchyme sous-jacent qui sont à l'origine du cortex fœtal, tandis que l'épithélium cœlomique constitue une nappe étendue tout autour du cortex fœtal appelé « cortex permanent » (**El Kasmi, 2012**). Une deuxième prolifération de cellules épithéliales enveloppe les cellules corticales primitives et donne naissance au cortex définitif (**Bonnet, 1999**).

## 2.2. Médullosurrénale :

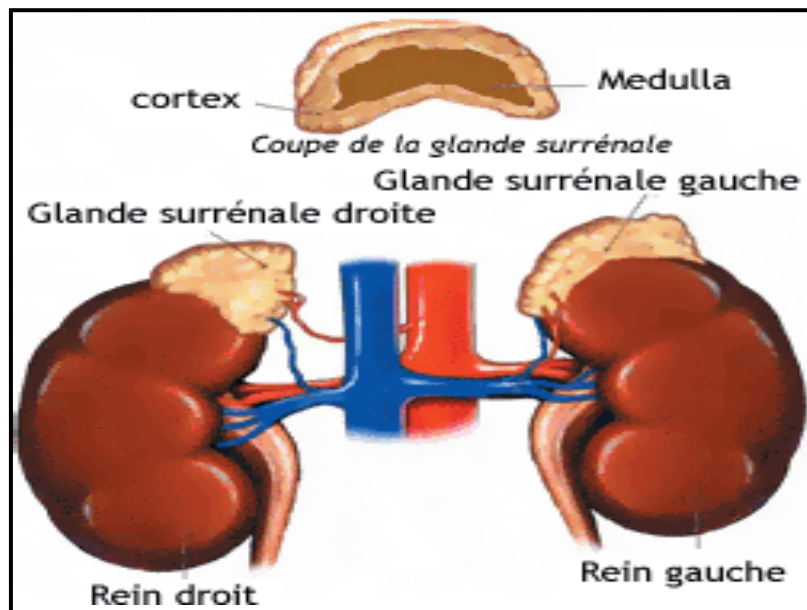
Pendant que se forme le cortex fœtal, les sympathogonies (cellules sympathiques primitives) se développent dans les crêtes neurales et se différencient ensuite en deux types cellulaires : les sympathoblastes qui donnent les cellules des ganglions sympathiques et les phéochromoblastes qui donneront naissance aux cellules de la médullosurrénale. La différenciation des phéochromoblastes en cellules chromaffines débute dès le 3<sup>ème</sup> mois du développement embryonnaire. Vers le 50<sup>e</sup> jour de développement, les deux ébauches surrénales ectodermique et mésoblastique entrent en contact et, à la fin de la 8<sup>e</sup> semaine, la glande s'individualise, en se moulant au pôle supérieur du rein (**Bonnet, 1999**).

## 3. Anatomie :

- L'être humain possède deux glandes surrénales, petites glandes mesurant 4 à 6 cm de long, 2 à 3 cm de large et 1 cm de profondeur, pour un poids moyen de 4 g, présentes en surface sur les parties supérieures des reins en position rétro-péritonéale. (**Martin et al., 2017**).

Elles sont enchâssées dans une capsule fibreuse, prolongement du fascia rénal (le fascia de Gerota) ou cloison intersurrénorénale qui les sépare du rein et entourées par la graisse périrénale (**Martin et al., 2017**).

La glande surrénale droite est pyramidale posée sur le pôle supérieur droit et la glande surrénale gauche est semi-lunaire et s'étend jusqu'à la hauteur du hile rénal (**Martin et al., 2017**) (**figure 02**).



**Figure 02 : Anatomie des glandes surrénales (Dupont S, 2021).**

Les glandes surrénales fœtales sont très volumineuses, du fait de leur partie corticale (Labaune, 2002) :

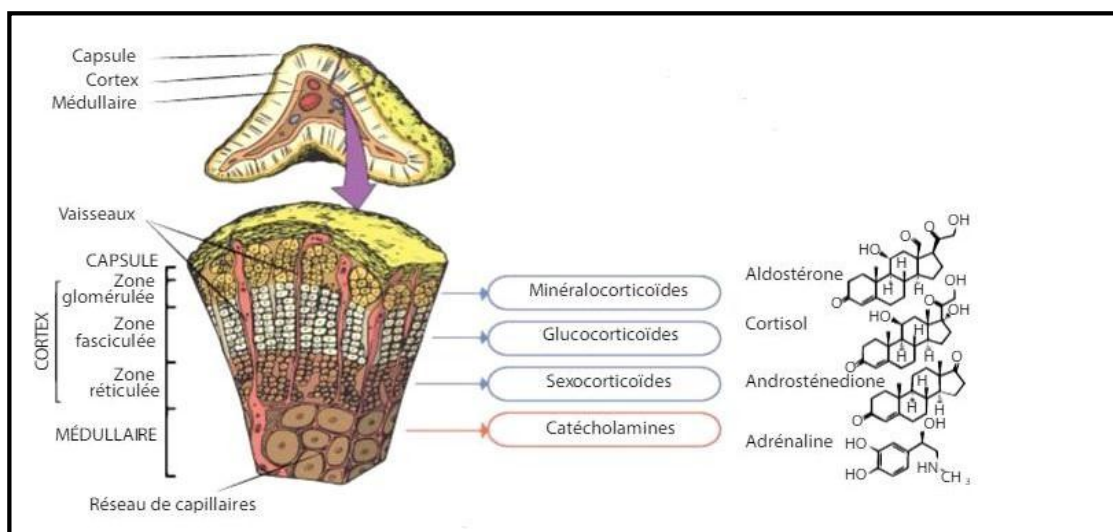
- Au troisième et quatrième mois de la gestation, elles sont plus larges que les reins en raison de la prédominance de développement de la zone interne corticale dite fœtale.
- Au sixième mois, leur volume est égal à environ la moitié de celui des reins.
- En fin de gestation, une croissance importante avec un dédoublement de taille a été observée. Si la zone fœtale ne croît que de 15%, la zone externe augmente de 700% et la médulla de 500%.
- A la naissance, leur poids est de dix grammes environ et la partie fœtale représente 80% de la glande. Cette zone involuera progressivement.

La médullosurrénale est réduite pendant la vie fœtale représentant que 0.3% du volume surrénalien. Ce même rapport persiste à la naissance, c'est après qu'elle subira une maturation fonctionnelle se manifestant par un développement de son volume jusque vers 8 à 13 ans.

- Chez le lapin, il est possible d'individualiser dès le quatorzième jour de gestation deux structures surrénales situées de part et d'autre de l'aorte et positionnées en rétro-péritonéal. au pôle crânial du rein. Elles se développeront pour constituer des formations ovoïdes blanchâtres ou crémeuses indépendantes des reins. (**Labaune, 2002 ; Dilek, 2019**). La caractéristique spécifique des glandes des lapins est que la surrénale gauche est placée à distance du rein gauche (**Dilek et al., 2019**).

Ces glandes sont formées de deux structures histologiquement, embryologiquement et fonctionnellement différentes (**Figure 03**) :

- Une partie externe appelée la corticosurrénale ou cortex. Cette partie secrète les hormones stéroïdes, mais aussi quelques peptides comme les chromogranines (**Labaune, 2002**) à partir de ces trois couches cellulaires différentes de la périphérie vers la profondeur :
  - Les minéralocorticoïdes (aldostérone), dans la zone glomérulée (**Quinn, 1988 ; Hanukoglu, 1992**) ayant un rôle dans le métabolisme hydrominéral.
  - Les glucocorticoïdes (cortisol), dans la zone fasciculée (**Waterman, 1990**) ayant un rôle dans le métabolisme glucidique et lipidique.
  - Les sexocorticoïdes (progestérone, testostérone...), dans la zone réticulée (**Waterman, 1990**) qui sont-elles des hormones sexuelles.
- Une partie centrale appelée la médullosurrénale ou médullaire. Cette partie produit des neurohormones catécholaminergiques de type adrénaline et noradrénaline et la dopamine.



**Figure 03 : Section transversale de la glande surrénale (Dupont S, 2021)**

Chez le lapin la glande surrénale de gauche à un poids légèrement plus élevé que celle de droite. Le poids absolu de la glande du lapin adulte est supérieur à celui de la glande du lapin jeune et pré pubère ( $p < 0,05$ ) [3]. Dans un deuxième temps les mesures rapportées sont représentées dans le tableau suivant (Cardoso S et al., 2020) :

**Tableau I : Moyenne des mesures de la glande surrénale (cm) de lapins néo-zélandais (n = 30), séparés par des antimères.**

Mesures (cm)	Lapins (n=30)	
	Droite	Gauche
Longueur de la surrénal	0.88 ± 0.16	0.72 ± 0.18
Largeur de la surrénal	0.42 ± 0.12	0.46 ± 0.11
Épaisseur de la surrénal	0.16 ± 0.06	0.17 ± 0.05

#### 4. Histologie :

De nombreuses études comparatives ont été menées chez différents mammifères et l'homme, plusieurs similarités ont été observées concernant la macroanatomie et l'histologie des glandes surrénales. Celle-ci ont montrées la présence de deux parties distinctes, une partie extérieure pâle qui était le cortex constitué de trois zones distinctes et une partie intérieure brun foncé qui était la médulla, ses glandes sont entourées par une capsule conjonctive.

#### 4.1. Capsule :

Elle présente une couche de cellules contenant des faisceaux collagéniques et de quelques fibroblastes à noyau allongé près du cortex (**Hussein et al., 2014**).

#### 4.2. Corticosurrénale :

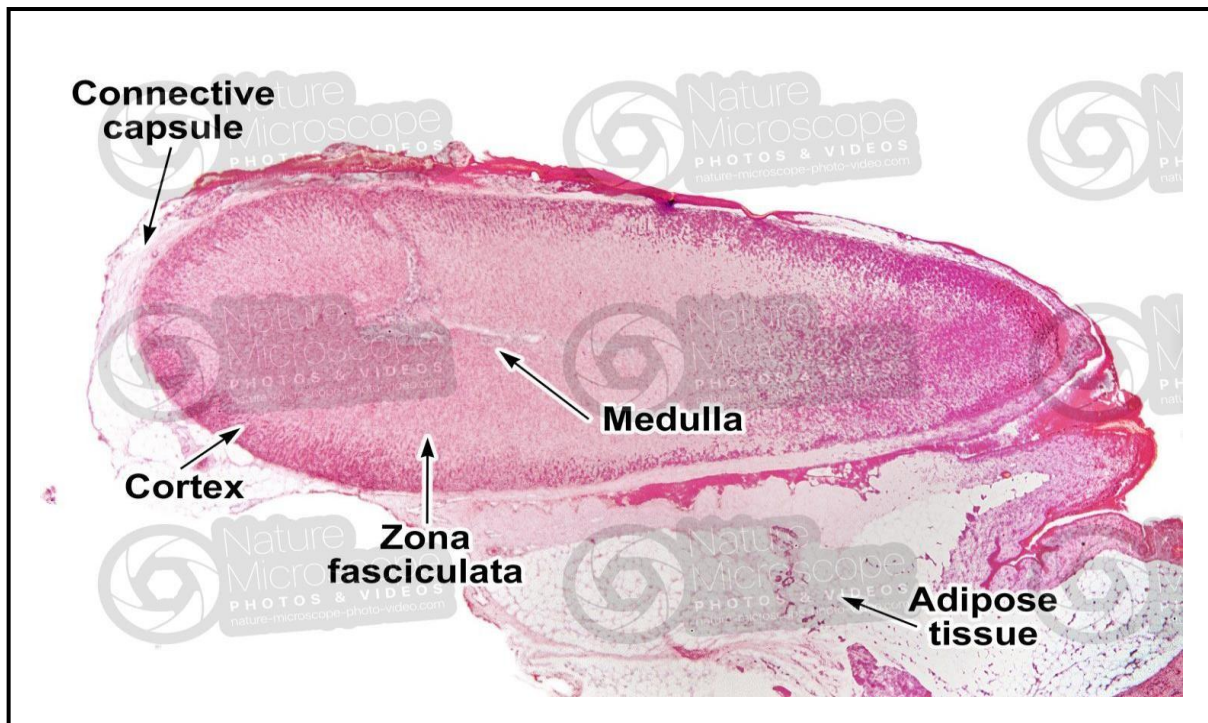
La substance corticale est constituée par de nombreuses travées cellulaires séparées par des espaces conjonctifs où circulent des capillaires. Elle se répartit, de la superficie vers la profondeur, en trois zones concentriques distinctes décrite pour la première fois par le pathologiste allemand Julius Arnold (**Arnold, 1866**) :

- Zone glomerulosa, ainsi nommée du fait que les travées sont pelotonnées sur elles même et recourbées en arc, donnant en de nombreux points un aspect de pseudo- glomérules, est constituée de petites cellules polymorphes, cubiques ou arrondies, et dont le protoplasme peu coloré contient des granulations lipoides (**Hussein et al., 2014**).
- Zone fasciculata, plus importante, est formée de grandes cellules polyédriques disposées en travées parallèles (colonnes de Kolliker), celles-ci s'étends entre la zone glomérulaire supérieure et la zone réticulaire inférieure. Les cellules de cette zone présente un aspect spumeux en raison de la présence de vacuoles dans leur cytoplasme qui est envahi de gouttelettes graisseuses contenant des lécithines et du cholestérol, précurseur des hormones stéroïdes (**Hussein et al., 2014**).
- Zone reticularis, couche la plus interne du cortex surrénalien, est faites de cordons de cellules cubiques anastomosées en réseau contenant un gros noyau central. Entre les cellules courent de nombreux capillaires fortement dilatés (**Hussein et al., 2014**).

#### 4.3. Médullosurrénale :

Elle occupe la partie centrale de la glande. Chez l'homme, la médulla n'adopte son histologie définitive qu'après la naissance, entre 12 et 18 mois, les cellules se regroupent au cœur de la glande (**Crowder, 1957**). La médulla se compose de cellules appelées cellules chromaffines qui sont disposées en grappes ou en cordons séparés par des sinusoides. Des agrégations de cellules comme les amas entourées par des terminaisons nerveuses des tissus

conjunctifs et des vaisseaux sanguins, contiennent dans leur cytoplasme des granules sécrétoires pour la production d'hormones épinéphrine (adrénaline) et norépinephrine (noradrénaline). Le trait caractéristique de la médulla est la présence de la veine centrale qui est de grand diamètre a un jour d'âge cela est peut-être dû à la division mitotique élevée produit dans l'ensemble de la glande, ce qui peut nécessiter un apport sanguin plus important et en même temps un bon drainage veineux par la veine centrale et à l'inverse à l'âge de quinze jours le diminution du diamètre de la veine peut-être due à la forte agrégation des cellules chromaffines autour de la veines provoquant le rétrécissement de sa lumière (**Figure 04**).



**Figure 04** : Histologie de la glande surrénale chez le lapin (Franco V, 2017).

Cependant, des particularités ont été observées chez quelques espèces sur le plan cytologique et sur la disposition des cellules de la glande surrénale. Les observations qui ont été faites sur un groupe de lagomorphes de différents âges, tailles et sexes, collectées à partir de différents pays sont décrites sur le tableau suivant (**tableau II**)

**Tableau II : Histologie comparée de la capsule et cortex surrénaliens chez un groupe de lagomorphes (Gonzalez, 1950)**

	Lapin d'Amérique (Lepus Americanus)	Lièvre variable (Lepus timidus)	Pika des montagnes (Ochotona princeps)	Lapin de garenne (Oryctolagus cuniculus)	Lapin du désert (Lepus Californicus)	Petit lapin (Brachylagus idahoensis)
Capsule	- Extrêmement dense.  - Travées ondulées larges qui s'étendent de la capsule jusqu'à la zone réticulaire, leur largeur diminue à mesure qu'elles pénètrent dans la glande.	- Pas aussi dense.  - Travées peu nombreuses, cunéiformes, courts et pénètrent rarement plus profondément dans la glomérulosa.	- Pas aussi dense.  - Travées peu nombreuses, cunéiformes, courts et pénètrent rarement plus profondément dans la glomérulosa.	- Pas aussi dense.  - Travées peu nombreuses, cunéiformes, courts et pénètrent rarement plus profondément dans la glomérulosa.	- Extrêmement dense.  - Travées ondulées larges qui s'étendent de la capsule jusqu'à la zone réticulaire, leur largeur diminue à mesure qu'elles pénètrent dans la glande.	- Pas aussi dense.  - Travées peu nombreuses, cunéiformes, courts et pénètrent rarement plus profondément dans la glomérulosa.
Z.G	- Arc glomérulaires distincts séparés par un tissu conjonctif dense.  - Cellules allongées et presque en forme de colonne.  - Cytoplasme des cellules dense et finement granulé.  - Noyaux ronds ou ovales de taille non uniforme contenant des masses éparpillées de chromatine.	- Arc entourés par de fins faisceaux de réticules.  - Les cellules sont les mêmes que chez le lièvre et le lapin d'Amérique, la différence est uniquement dans la localisation centrale de leurs noyaux.	- Arc entourés par de fins faisceaux de réticules.  - Les cellules sont les mêmes que chez le lièvre et le lapin d'Amérique, la différence est uniquement dans la localisation centrale de leurs noyaux.	- Arc entourés par de fins faisceaux de réticules.  - Les cellules sont les mêmes que chez le lièvre et le lapin d'Amérique, la différence est uniquement dans la localisation centrale de leurs noyaux.	- Arc glomérulaires distincts séparés par un tissu conjonctif dense.  - Cellules allongées et presque en forme de colonne.  - Cytoplasme des cellules dense et finement granulé.  - Noyaux ronds ou ovales de taille non uniforme contenant des masses éparpillées de chromatine.	- Arc entourés par de fins faisceaux de réticules.  - Les cellules sont les mêmes que chez le lièvre et le lapin d'Amérique, la différence est uniquement dans la localisation centrale de leurs noyaux.
Z.F	- Pas visible : bouclées et tordues.  - La Z.F externe : les cellules et noyaux sont plus clairs.  Les cellules sont plus rondes et plus grandes comparées à la Z.G.  - Présence de petites vacuoles réparties uniformément entourées par un fin réseau fibreux ce qui donne un aspect spongieux à la zone, ces vacuoles contiennent des lipoprotéines porteuses de sécrétion.  - La Z.F interne chez le lapin d'Amérique : les cellules sont distendues mais pas grandes ou uniformes.  Le contour des cellules fasciculaires individuelles sont clairement observés.	- Disposition claire et nette des colonnes fasciculaires.  - La disposition est en colonnes.	- Disposition claire et nette des colonnes fasciculaires.  - La disposition est en colonnes.	- Pas visible : bouclées et tordues.  - La Z.F externe : les cellules et noyaux sont plus clairs.  Les cellules sont plus rondes et plus grandes comparées à la Z.G.  - Présence de petites vacuoles réparties uniformément entourées par un fin réseau fibreux ce qui donne un aspect spongieux à la zone, ces vacuoles contiennent des lipoprotéines porteuses de sécrétion.  - La Z.F interne chez le lapin d'Amérique : les cellules sont distendues mais pas grandes ou uniformes.  Le contour des cellules fasciculaires individuelles sont clairement observés.	- Disposition claire et nette des colonnes fasciculaires.  - La disposition est en colonnes.	
Z.R	- Possèdent distinctement une Z.R reconnaissable par son aspect de nid d'abeille.  - Cellules de taille moindre.  - Présence de vacuoles qui varient quelque peu en taille et en distribution.  - Présence de dizaines de cellules à noyaux pycnotiques et à différents stades de dégénérescence.	- La Z.R semble très indéfinie, indiscernable de ce qui semble être une Z.F comprimée.  - De nombreux vaisseaux sanguins, de taille variable, s'anastomosent clairement dans cette région et dans de nombreuses glandes déforment l'arrangement typique.  - Présence de dizaines de cellules à noyaux pycnotiques et à différents stades de dégénérescence.	- La Z.R semble très indéfinie, indiscernable de ce qui semble être une Z.F comprimée.  - De nombreux vaisseaux sanguins, de taille variable, s'anastomosent clairement dans cette région et dans de nombreuses glandes déforment l'arrangement typique.  - Présence de dizaines de cellules à noyaux pycnotiques et à différents stades de dégénérescence.	- Possèdent distinctement une Z.R reconnaissable par son aspect de nid d'abeille.  - Cellules de taille moindre.  - Présence de vacuoles qui varient quelque peu en taille et en distribution.  - Présence de dizaines de cellules à noyaux pycnotiques et à différents stades de dégénérescence.	- La Z.R semble très indéfinie, indiscernable de ce qui semble être une Z.F comprimée.  - De nombreux vaisseaux sanguins, de taille variable, s'anastomosent clairement dans cette région et dans de nombreuses glandes déforment l'arrangement typique.  - Présence de dizaines de cellules à noyaux pycnotiques et à différents stades de dégénérescence.	
Médulla	- petites amas lobés qui fusionnent pour former une masse médullaire compacte.  - projection du tissu cortical entre les lobes médullaires sont peu fréquents.  - îlots corticaux à l'intérieur de la médulla sont rares	- petites amas lobés qui fusionnent pour former une masse médullaire compacte.  - projection du tissu cortical entre les lobes médullaires sont peu fréquents.  - îlots corticaux à l'intérieur de la médulla sont rares	- petites amas lobés qui fusionnent pour former une masse médullaire compacte.  - projection du tissu cortical entre les lobes médullaires sont peu fréquents.  - îlots corticaux à l'intérieur de la médulla sont rares	- petites amas lobés qui fusionnent pour former une masse médullaire compacte.  - projection du tissu cortical entre les lobes médullaires sont peu fréquents.  - îlots corticaux à l'intérieur de la médulla sont rares	- petites amas lobés qui fusionnent pour former une masse médullaire compacte.  - projection du tissu cortical entre les lobes médullaires sont peu fréquents.  - îlots corticaux à l'intérieur de la médulla sont rares	



## 5. Vascularisation et innervation :

La principale source d'approvisionnement artériel chez le lapin est l'artère adrénolombaire, qui naît de l'aorte juste au-dessus de l'artère rénale, ou de l'artère rénale lui-même. Elle passe sous le pôle inférieure de la surrénale et donne ici sa branche surrénale qui se dirige profondément vers la glande en direction céphalique et se termine en fournissant des branches à la face inférieure du diaphragme. L'autre branche de l'artère adrénolombaire, qui en est le prolongement, sort pour vasculariser la paroi latérale du corps, et donne une artère qui passe caudalement en profondeur du rein pour vasculariser les tissus périlésionnels. Une ou deux artères surrénales se détachent généralement de l'artère adrénolombaire avant la branche surrénale principale elle-même. Cette dernière, dans son trajet profond vers la surrénale, fournit un nombre variable d'artères (cinq à neuf) qui soit pénètrent dans la surface profonde de la glande, ou soit s'incurvent autour de son bord caudale, latéral gauche ou céphalique pour y pénétrer depuis sa surface antérieure. Il y a généralement deux artères qui s'enroulent au bord latéral gauche.

La surrénale reçoit également deux ou trois vaisseaux :

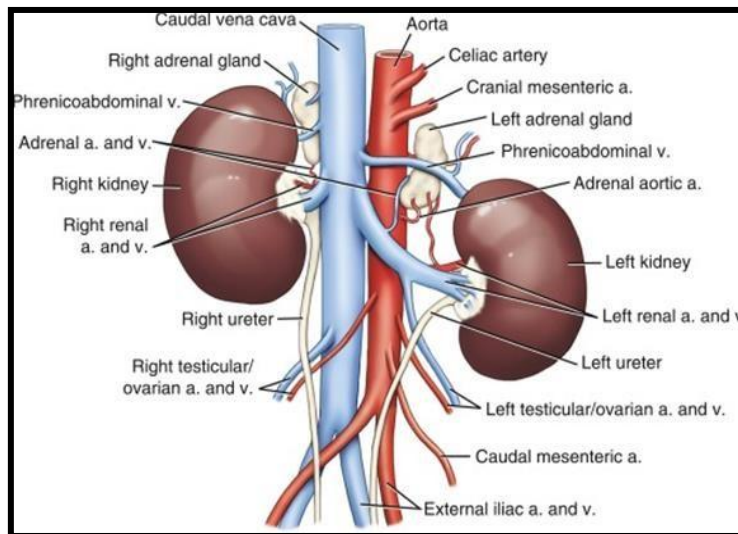
- De l'aorte qui soit pénètre dans sa surface profonde, soit s'incurvent autour de son bord médial pour pénétrer dans sa surface antérieure.
- De l'artère rénale qui passe crânialement, profondément à la veine adrénolombaire, pour courir à la surface antérieure de la surrénale et y pénétrer de là (**figure 05**).

La surrénale du lapin est donc alimentée par une dizaine d'artères qui l'aborde en différents points de sa périphérie, cependant il existe qu'une seule veine surrénale qui du côté gauche, s'ouvrent dans la veine rénale juste après que la veine adrénolombaire ait rejoint cette dernière ; du côté droit, elle s'ouvre dans la veine cave inférieure (**Harrison, 1951**).

Les glandes surrénales sont dotées d'une riche innervation sympathique provenant du nerf splanchnique et des nerfs abdomino-pelviens associée à une innervation parasympathique autonome assurée par le nerf phrénique et vague (**Li et al., 1996**). Les travaux immunohistochimiques réalisés dans les années 1980, ont permis de conclure à l'existence d'une innervation cathécholaminergique (**Oomori, 1988 ; Oomori, 1991**), peptidergique (**Varndell, 1984 ; Kondo, 1985**) et cholinergique (**Charlton, 1991**) dans la zone corticosurrénale. Les fibres pénètrent dans la corticosurrénale par la capsule pour s'insinuer profondément dans le cortex. La proximité des cellules stéroïdogènes avec les fibres nerveuses,

ainsi que les nombreux neurotransmetteurs et neuropeptides libérées par ces fibres, semblent indiquer qu'il existe un contrôle nerveux direct des fonctions corticosurréaliennes.

En ce qui concerne la médullosurrénale, celle-ci est richement innervée par des filets nerveux provenant du nerf splanchnique ipsilatéral D4 -D9 et atteignant aussi bien les cellules chromaffines que les neurones sympathiques (Coupland, 1989).



**Figure 05 : Vascularisation artérielle des glandes surrénales (Dupont S, 2021).**

## 6. Physiologie et biochimie des hormones surréaliennes

Bien que toutes les hormones surréaliennes dérivent toutes de transformations enzymatiques successives d'un même précurseur étant le cholestérol qui provient en partie des lipoprotéines circulantes et d'autres d'une synthèse locale à partir de dérivés « acétate » d'autre part chacune d'entre elles suit une voie spécifique avec une série de conversions propres à elle et à partir de cette dernière en résulte des hormones dont le rôle est crucial dans la régulation des grandes fonctions de l'organisme. Dans ce chapitre nous allons voir de plus près la fonction endocrine des surrénales de l'aspect moléculaire vers la physiologie.

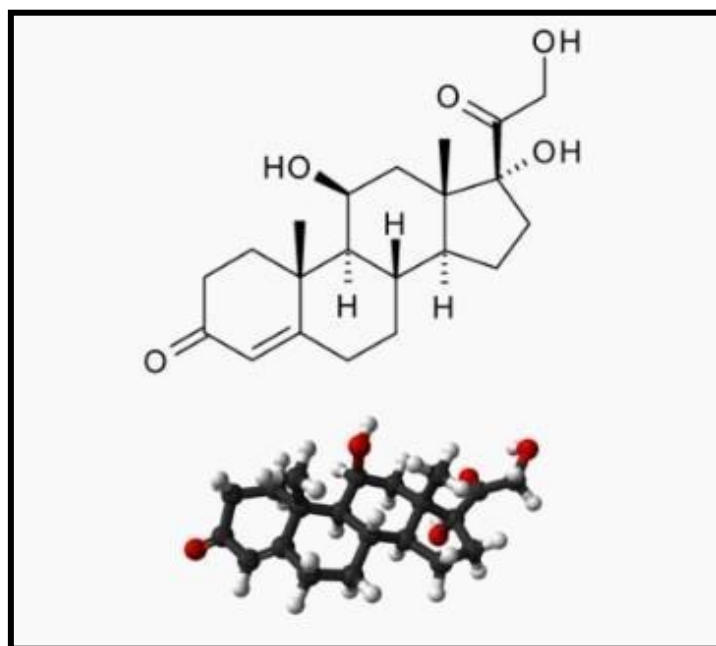
### 6.1. Glucocorticoïdes :

Le cortisol, aussi dit hormone de stress est la principale hormone glucocorticoïde synthétisée et sécrétée par la corticosurrénale plus précisément par la zone fasciculée de la glande surrénale et est responsable dans le métabolisme glucidique et protidique Sa sécrétion

est régulée par les peptides hypothalamiques répondant au nom de corticolibérine (CRH) ainsi dépendant du fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophyso-corticosurrénalien (HHC) (Fulla *et al.*, 2009). Il est produit chez l'homme dans une proportion 6 à 8 fois supérieure à celle de la corticostérone qui elle, à l'inverse est le glucocorticoïde le plus abondant chez les rongeurs, comme le rat, la souris ou le lapin (Raff, 2016).

### 6.1.1. Structure :

Les glucocorticoïdes dérivent de la structure cyclo-penténophénanthréniq, caractéristique commune à tous les stéroïdes. C'est une structure constituée de trois cycles de cyclohexane et d'un cycle de cyclopentane dans un même plan. Les groupements fonctionnels se projettent sur l'un ou l'autre côté du plan de la structure principale. Le cortisol, stéroïde en C21, possède sur le carbone 17 de sa structure, un hydroxyle qui le différencie de la corticostérone où il fait défaut (Labaune, 2002) (figure 06).



**Figure 06** : Structure chimique et moléculaire du 11 $\beta$ , 17,21-trihydroxypregn-4-ène-3,20-dione (cortisol).

### 6.1.2. Biosynthèse :

La synthèse du cortisol s'effectue principalement dans la zone fasciculée de la glande corticosurrénale. Il dérive du cholestérol endogène par le réticulum endoplasmique à partir des acétates ou exogène apportée par absorption intestinale ou synthèse hépatique. La série de

conversions fait intervenir des enzymes parfois mitochondriales (11  $\beta$ -hydroxylase), parfois du réticulum endoplasmique (3  $\beta$ -déshydrogénase et 21- ou 17-hydroxylase) (**Idelman et al., 2000**).

Le cholestérol est emmagasiné dans la Z.F et Z.R sous forme d'Esther dans des vacuoles jusqu'à ce qu'elles reçoivent un stimulus de l'ACTH, qui va entraîner la formation d'adénosine monophosphate cyclique (AMPc). L'AMPc est un second messenger qui va mener à l'activation de la protéine kinase A (PKA), une enzyme qui va permettre la libération des esters de cholestérol au niveau du cytoplasme. Ces lipides estérifiés vont par la suite entrer en contact avec la lipase hormonosensible (HSL), une enzyme qui catalyse la conversion des esters de cholestérol en cholestérol libre pour ainsi permettre l'entrée du cholestérol au niveau de la mitochondrie grâce à une protéine nommée *steroidogenic acute regulatory protein* (StAR). StAR va interagir avec la protéine translocatrice (TSPO) pour permettre le transport du cholestérol de la membrane externe à la membrane interne de la mitochondrie et cette réaction est l'étape limitante de la synthèse des stéroïdes (**Walsh et al., 2000**), cette dernière se fait par deux voies l'une métabolique principale à partir de la progestérone et l'autre accessoire à partir de la prégnénolone comme suit :

- La voie principale implique trois hydroxylations successive de la progestérone par des hydroxylase NADPH dépendant, la première en C-17 conduit à la 17  $\alpha$ -hydroxyprogestérone ; la deuxième en C-21 du 17  $\alpha$ -hydroxyprogestérone responsable de la synthèse 17,21-dihydroxyprogestérone ou 11-désoxycortisol ; la troisième en C-11 (11 B hydroxylation) le transformant en cortisol et par cette même voie se fait la production de corticostérone par des 21 et 11 hydroxylations qui vont transformer la progestérone en désoxycorticostérone (qui a des propriétés minéralocorticoïdes), puis en corticostérone, les deux produit de cette voies constituent le produit final de la chaîne.
- La voie accessoire fournit la 17  $\alpha$ ,21-dihydroxyprégnénolone, qui, sous l'action de la 3  $\beta$ -hydroxystéroïde oxydoréductase et de la  $\Delta$  (5  $\rightarrow$  4) isomérase, donne le 11-désoxycortisol, puis le cortisol (**Simpson et al., 1976**).

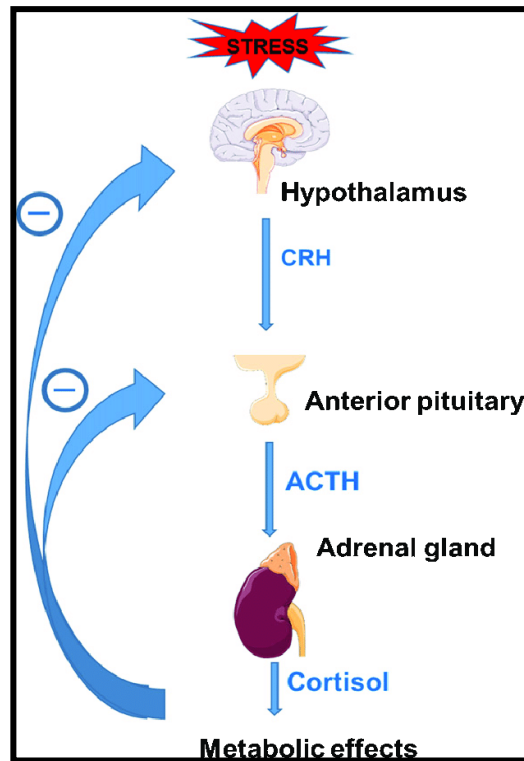
### 6.1.3. Régulation de la sécrétion du cortisol :

L'ACTH (corticotrophine) est l'hormone hypophysaire produite et sécrétée par les cellules Corticotropes antéhypophysaires, étant responsable dans le contrôle directe et permanent de la sécrétion des glucocorticoïdes notamment du cortisol (**Nussdorfer, 1977 ; Haynes, 1975**) par un mécanisme de feedback de celui-ci, c'est-à-dire une baisse du taux du

cortisol libre plasmatique stimule la sécrétion de l'ACTH ; par contre un excès du cortisol bloque la sécrétion de l'ACTH (**Oudet et al., 2009**) et aussi par activations de nombreuses enzymes, de leurs cofacteurs et les récepteurs surrénaux aux lipoprotéines à faible densité (LDL). Ainsi la sécrétion d'ACTH est modulée par de nombreux facteurs principalement la corticolibérine (CRF) (**Tabarin et al., 1993**). Ce système est par ailleurs responsable de l'état circadien du fonctionnement de l'axe (**Daly, 1974**) (**figure 07**).

Pour l'axe cortisolique, le blocage de l'enzyme 11  $\beta$ -hydroxylase in vitro et in vivo par la métopirone empêche la transformation finale du 11-desoxycortisol (composé S) en cortisol conduisant à une baisse en cortisol responsable d'une augmentation d'ACTH par levée du rétrocontrôle négatif (**Fulla et al., 2009**).

Par ailleurs, on trouve aussi l'arginine vasopressine (AVP) qui est un neuropeptide synthétisé dans les neurones parvo et magno cellulaires de l'hypothalamus. Outre ses effets directs antidiurétiques, vasopresseurs et plaquettaires, elle stimule la sécrétion d'ACTH (**Martin et al., 2017**).



**Figure 07** : Régulation par rétroaction négative de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS) médiée par le cortisol ; CRH = hormone de libération de la corticotrophine, ACTH = hormone adrénocorticotrophine (Connolly et al., 2019).

#### 6.1.4. Rôle physiologique des glucocorticoïdes :

L'action des corticoïdes s'exerce de façon ubiquitaire à l'ensemble des cellules de l'organisme, leurs actions physiologiques sont importantes à plusieurs niveaux car l'axe corticotrope joue un rôle essentiel dans le maintien de l'homéostasie corporelle et permet à l'organisme de répondre aux situations de stress important (infections, chirurgie, infarctus, ...) et parmi les multiples effets biologiques du cortisol (**figure 08**) :

- Les effets métaboliques :
  - Métabolisme glucidique : en favorisant la néoglucogenèse à partir des acides aminés issus du catabolisme protidique par stimulation de la synthèse hépatique du glycogène, augmente l'afflux du substrat néoglucogénique au niveau du foie et diminuent l'utilisation périphérique du glucose et donc ils inhibent la sécrétion de l'insuline et agissent comme antagonistes de cette hormone.
  - Métabolisme protidique : rôle catabolique en stimulant la protéolyse, la

libération des acides aminés et la synthèse protéique de nombreux tissus périphériques, à part le cœur et l'encéphale.

- Métabolisme lipidique : par stimulation de la lipolyse et augmente les acides gras plasmatiques.
- Les effets anti-inflammatoires et les cellules sanguines (**Santelli et al., 2017 ; Oudet et al., 2009**) :

Les glucocorticoïdes inhibent la réponse immunitaire et les processus de l'inflammation. Ils sont largement utilisés pour cela en thérapeutique. Cet effet s'exerce à plusieurs niveaux. Dans le sang périphérique, les lymphocytes B et T diminuent, redistribués vers le système lymphatique et la moelle osseuse, tandis que les polynucléaires neutrophiles augmentent. Les éosinophiles diminuent. La synthèse des immunoglobulines et des cytokines est inhibée (les glucocorticoïdes bloquent l'action du facteur de transcription nuclear factor kappa B (NFκB) dans les lymphocytes et l'apoptose des lymphocytes est favorisée. Concernant les polynucléaires, les glucocorticoïdes inhibent la différenciation des monocytes en macrophages, ainsi que leur activité cytotoxique et de phagocytose. Ils réduisent la réaction inflammatoire locale en empêchant l'action de l'histamine et des activateurs du plasminogène. Par ailleurs, les glucocorticoïdes stimulent l'érythropoïèse et la thrombopoïèse. Les patients atteints de syndrome de Cushing sont particulièrement sensibles aux infections, notamment aux infections opportunistes.

- Métabolisme hydro sodé (**Fulla et al., 2009**) :

Il n'y a aucun effet à dose physiologique, mais un excès de cortisol peut induire un effet minéralocorticoïde par interaction avec le récepteur de l'aldostérone (Na augmenté, K diminué, rétention hydrosodée et hypertension artérielle), et un déficit en cortisol peut objectiver une hypotension artérielle.

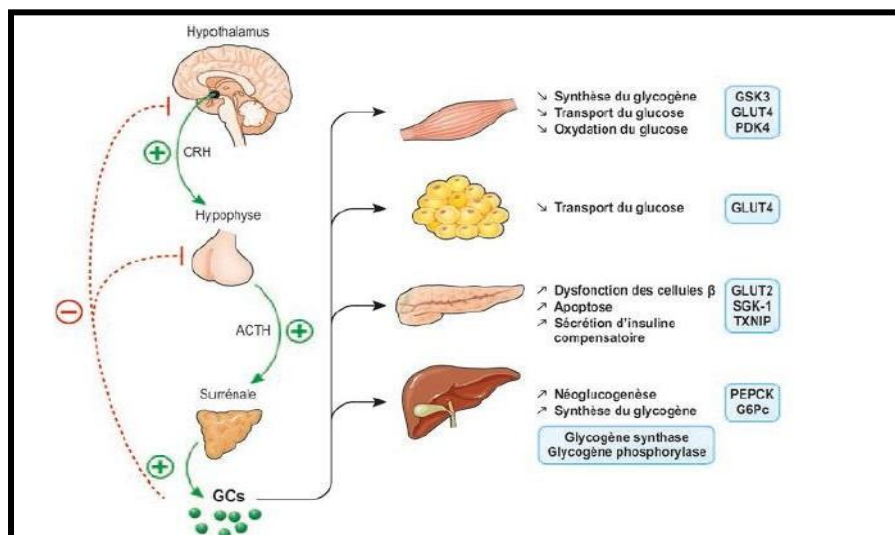
- Effets endocriniens (croissance, thyroïde, axe gonadotrope...) (**Oudet et al., 2009**) :

Chez le fœtus et le nouveau-né, les glucocorticoïdes sont nécessaires à la différenciation de nombreux tissus (poumons, cellules médullosurréaliennes...).

Un excès de glucocorticoïdes entraîne un arrêt de la croissance chez l'enfant. La réponse de la growth hormone (GH) à la GH-releasing hormone (GHRH), à l'arginine et à l'hypoglycémie est inhibée, peut-être par augmentation de la sécrétion de somatostatine. La synthèse d'insulin-like growth factor (IGF) 1 est diminuée.

Les glucocorticoïdes diminuent le fonctionnement thyroïdien, probablement par une action centrale sur la TRH, ainsi que par une diminution de l'activité de la désiodase, qui assure la conversion de T4 en T3. Ils ont aussi une action centrale inhibitrice sur la pulsativité de la gonadotrophin releasing hormone (GnRH) et la sécrétion de follicule stimulating hormone (FSH) et de luteinizing hormone (LH). Le cortisol inhibe aussi directement le fonctionnement des cellules de Leydig. La synthèse des stéroïdes sexuels (estradiol et testostérone) et la fonction gonadotrope sont donc diminuées.

Ces effets expliquent l'hypothyroïdie centrale et l'hypogonadisme hypogonadotrope observés chez les patients atteints de syndrome de Cushing. Chez la femme, on note des irrégularités menstruelles, un duvet du visage, et dans les deux sexes une diminution de la libido et de la fertilité.



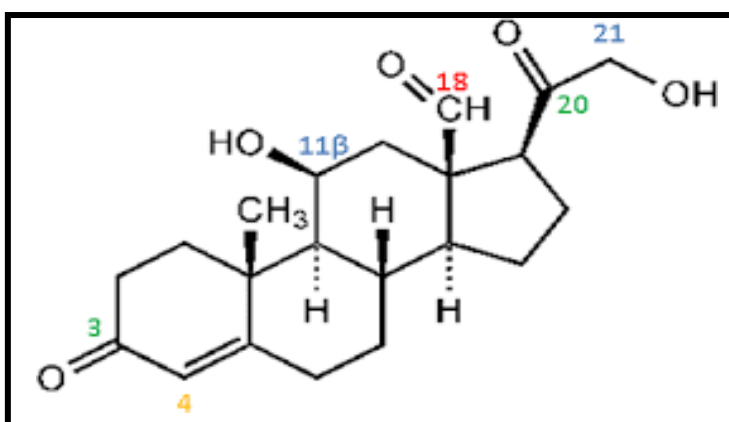
**Figure 08 :** Schéma représentant l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien et les effets des glucocorticoïdes (GC) sur le métabolisme du glucose dans le foie, le tissu adipeux, le muscle et le pancréas. Les gènes et protéines impliqués (directement ou indirectement) dans la voie de signalisation du cortisol modulant positivement ou négativement les effets métaboliques du cortisol sont rapportés dans les cases grisées. (Magomedova L et Cummins CL, 2016)

## 6.2. Les minéralocorticoïdes :

Représentés exclusivement par l'aldostérone, cette dernière intervient dans la régulation du métabolisme du sodium et du potassium en contrôlant les échanges entre le  $\text{Na}^+$  du tube rénal distal et le  $\text{K}^+$  qui a été filtré, puis réabsorbé dans le tube contourné proximal. Sa synthèse s'effectue au niveau de la zone glomérulée du cortex surrénalien à partir du cholestérol (Idelman et al., 2000).

### 6.2.1. Structure :

Au niveau structurel l'aldostérone est similaire à celle du cortisol, quoique le groupe méthyle angulaire C-13 du cortisol est oxydé en un aldéhyde (COH) chez l'aldostérone, le groupe (COH) réagit avec le groupe  $11\beta$ -hydroxy pour former un hémiacétal une structure qui résiste à l'oxydation chimique et biologique (Ulick, 1996) (figure 09).

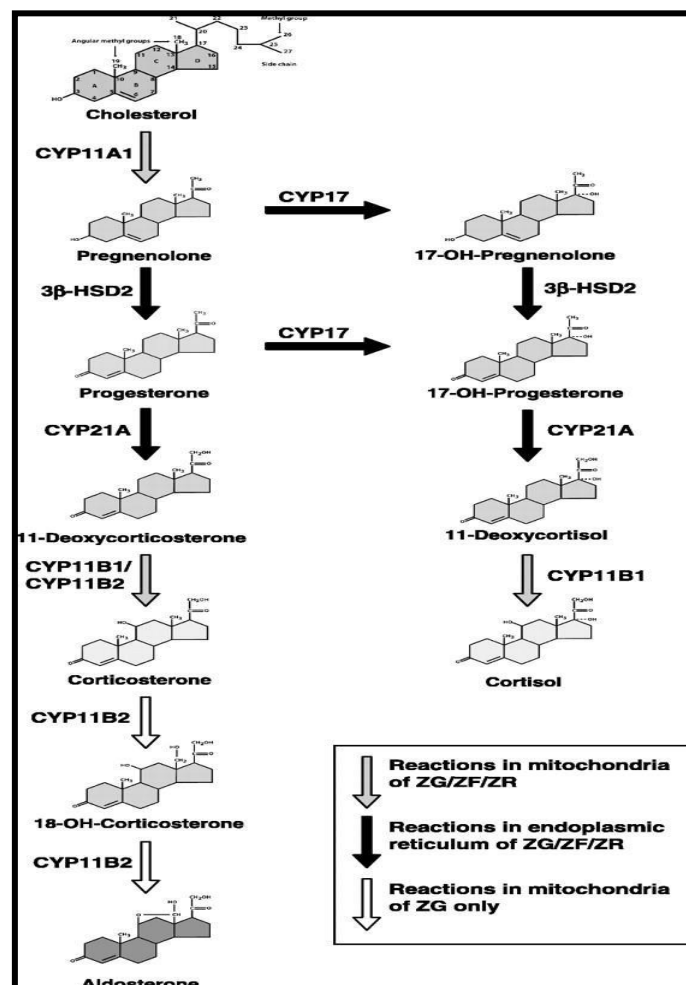


**Figure 09 :** structure chimique de la 11  $\beta$ , 21 -dihydroxy- 3, 20-dione oxo pregn 4 ène 18 al (Aldostérone).

### 6.2.2. Biosynthèse :

La biosynthèse de l'aldostérone se fait exclusivement dans la zone glomérulée, car ces cellules sont les seules à exprimer l'aldostérone synthase, l'enzyme stéroïdogène codée par le gène CYP11B2 et qui réalise les dernières étapes de la production. L'étape initiale se résume par la conversion du cholestérol en prégnénolone par l'enzyme de clivage des chaînes latérales du cholestérol (P450 scc) codée par le gène CYP11A1 et cela est induit par le transfert du cholestérol vers la membrane mitochondriale interne ce qui suit la conversion ultérieure de la prégnénolone en progestérone qui est catalysée par l'enzyme  $3\beta$  hydroxystéroïde déshydrogénase ( $3\beta$ -HSD) codée par le gène HSD3B2 (Miller et Auchus, 2011), ensuite la

21-hydroxylation de la progestérone en 11-déoxucorticostérone (DOC) est catalysée par la 21-hydroxylase codée par le gène CYP21A2 et au final les trois dernières étapes de la biosynthèse du DOC en aldostérone sont toutes catalysées par l'enzyme aldostérone synthase. Il s'agit de la 11  $\beta$ -hydroxylation du DOC, qui forme la corticostérone, de la 18-hydrocorticostérone ultérieure pour produire la 18-hydroxycorticostérone et, enfin, de la 18-méthyloxidation pour produire l'aldostérone (**White, 2004**) (**Figure 10**)



**Figure 10 : Biosynthèse des corticoïdes (cortisol et aldostérone) (Connell et Davies, 2005).**

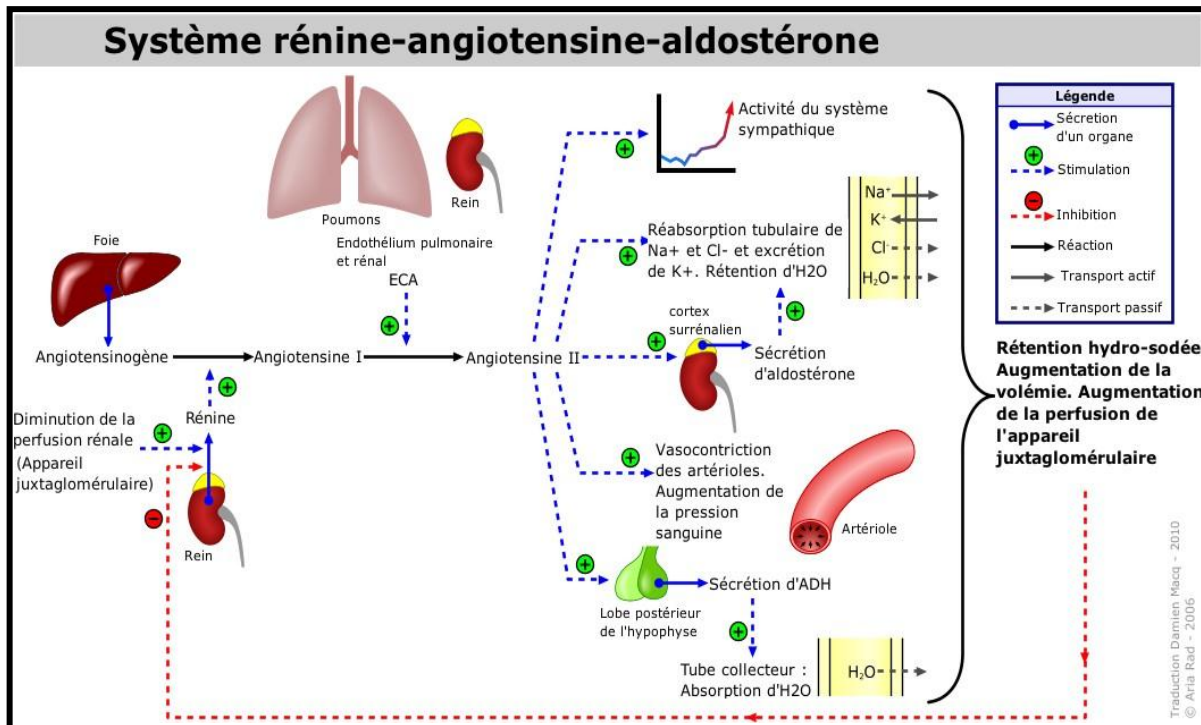
### 6.2.3. Régulation :

La régulation de la sécrétion d'aldostérone est contrôlée classiquement par voie systématique générale, par l'intermédiaire de l'angiotensine II, et aussi par d'autres facteurs ;

- Système rénine-angiotensine ou SRA (**Mackenzie et al., 2018**) (**figure 11**) :

La rénine, enzyme protéolytique sécrétée par les cellules de la macula densa, est libérée sous l'influence de stimuli atteignant les capillaires juxtaglomérulaires : diminution de la volémie (volume sanguin), fuite du sodium, rétention du potassium. Cette enzyme libère dans le plasma, à partir d'une  $\alpha$ 2-globuline (angiotensinogène), un décapeptide, l'angiotensine I, qui par perte de deux acides aminés fournit l'angiotensine II active (Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe). Celle-ci commande la libération surrénale d'aldostérone, dont l'effet se manifeste au niveau du tube distal par une rétention du sodium, donc de l'eau, pour s'opposer aux troubles de la volémie.

- Autres facteurs (**Santelli et al., 2017**) :
  - L'augmentation du potassium dans l'alimentation abaisse directement la sécrétion de rénine et vice-versa. Elle provoque une dépolarisation des cellules de la zone glomérulée à l'origine d'une activation des canaux calciques, permettant un afflux de calcium extracellulaire et, donc, une libération d'aldostérone.
  - L'angiotensine II exerce un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de rénine.
  - Le peptide atrial natriurétique inhibe la sécrétion de rénine.
  - L'ACTH ainsi que l'AVP stimulent aussi de façon mineure la sécrétion d'aldostérone, en agissant au niveau des récepteurs cellulaires spécifiques de la zone glomérulée.



**Figure 11 : Système rénine-angiotensine-aldostérone (Rad, 2006)**

**6.2.4. Physiologie des minéralocorticoïdes :**

- Contrôle de la volémie :

L'aldostérone induit une diminution de l'excrétion de sodium contre une augmentation de l'excrétion de potassium au niveau du tube contourné distal. Les ions sodium réabsorbés sont ensuite transportés vers le secteur interstitiel rénal puis la circulation capillaire. L'eau suit ensuite passivement le sodium transporté.

L'administration d'aldostérone (ou de désoxycorticostérone) à un individu sain provoque, dans un premier temps, une rétention hydrosodée puis surviennent, au bout de 3 à 5 jours, une natriurèse et un retour de la balance sodée à la normale. Il s'agit d'un phénomène d'échappement des tubes rénaux à l'action de rétention du sodium provoquée par l'aldostérone en administration continue. Certains facteurs hémodynamiques rénaux ainsi que le peptide natriurétique rénal semblent aussi jouer un rôle dans ce phénomène d'échappement.

- Contrôle du métabolisme du potassium :

Les ions potassium régulent la sécrétion d'aldostérone indépendamment de l'axe rénine-angiotensine même si le potassium stimule aussi la production d'angiotensine II.

Chez le sujet normal. L'administration d'une charge orale de potassium augmente la sécrétion, l'excrétion et les concentrations plasmatiques d'aldostérone. Une faible élévation de la kaliémie, de l'ordre de 0,1 mmol/L, suffit à augmenter la concentration d'aldostérone (**Sharp et Leaf, 1964**).

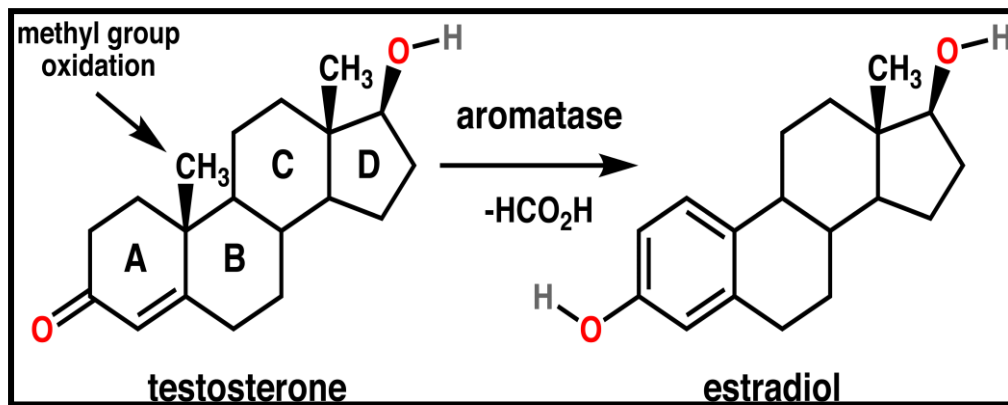
### 6.3. Sexocorticoïdes :

Les sexocorticoïdes représentent les hormones sexuelles dont les androgènes, œstrogène et progestérone secrétée par les surrénales. Leur importance physiologique est modérée, compte tenu de leur taux de sécrétion. Ils sont synthétisés au niveau de la zone réticulée et fasciculé du cortex surrénalien.

L'hormone qui est principalement produite est la DHEA et sa forme sulfatée DHEAS, qui jouent un rôle précurseur dans la synthèse des androgènes.

#### 6.3.1. Structure des androgènes :

Les androgènes comme la testostérone se caractérisent par un squelette à 19 atomes de carbone (2 méthyles en position 10 et 13). Du fait de l'aromatisation du cycle A, la structure de base de l'œstrogène ne comporte que 18 atomes de carbone. D'un point de vue de la structure, ces composés possèdent en général une fonction cétone en position 3, une double liaison en 4 - 5, 2 méthyles en 10 et 13, et un groupement CO-CH<sub>3</sub> en position 17 (**Coudert, 2014**) (**figure 12**).

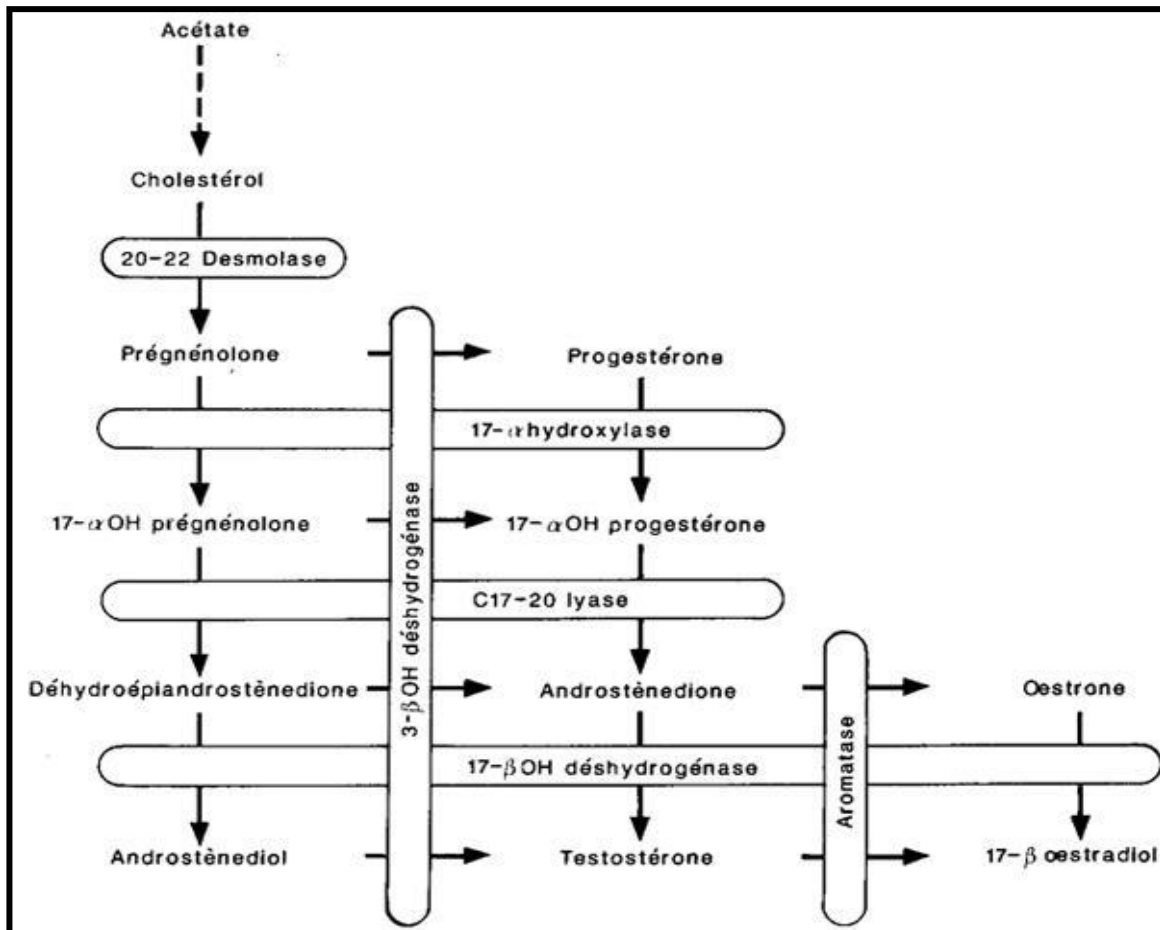


**Figure 12 :** Représentation structurale de la conversion de la testostérone en estradiol.

### 6.3.2. Biosynthèse :

A partir de la 17-OH-prégnénolone se fait la production des déhydroépiandrotéstostérone (DHEA) et la D4-androsténédione à partir de la 17-OH-progésterone, ces conversions se font par l'enzyme P450C17 qui possède une activité 17,20-lyase. La synthèse de l'androsténédione dépend également de la conversion de la DHSEA par la 17 $\beta$  hydroxystéroïde déshydrogénase (17 $\beta$ -HSD) en androsténédione qui sera transformée par la suite en testostérone par la 17  $\beta$ -HSD (**Oudet et al., 2010**).

Les œstrogènes sont principalement générés par l'action de l'aromatase, qui convertit la testostérone en œstradiol et l'androsténédione en œstrone (**Ishikawa et al., 2006**) (**figure 13**).



**Figure 13 : Biosynthèse des sexocorticoïdes (Robin, 2000).**

### 6.3.3. Régulation :

La sécrétion des androgènes surrénaux (DHEA, SDHEA et en plus faible quantité D4-androsténone) est également stimulée par l'ACTH. Ceci explique que DHEA et D4-androsténone suivent un rythme nyctéméral parallèle à celui du cortisol. La concentration plasmatique de SDHEA ne varie pas le long de la journée, sans doute en raison de sa longue demi-vie.

La DHEA est un précurseur des stéroïdes sexuels. Elle n'est active qu'après transformation par la 3 $\beta$ -HSD, la 17 $\beta$ -HSD et l'aromatase dans les tissus périphériques. La sécrétion de DHEA varie aussi en fonction de l'âge :

Durant la vie fœtale, la DHEA est synthétisée en grande quantité. Les concentrations circulantes sont élevées à la naissance, puis diminuent vite avec l'involution de la zone fœtale. Les taux restent bas jusqu'à 7 à 8 ans, période à laquelle la zone réticulée commence à sécréter davantage, un phénomène appelé adrénarchie. Cette biosynthèse est associée à une

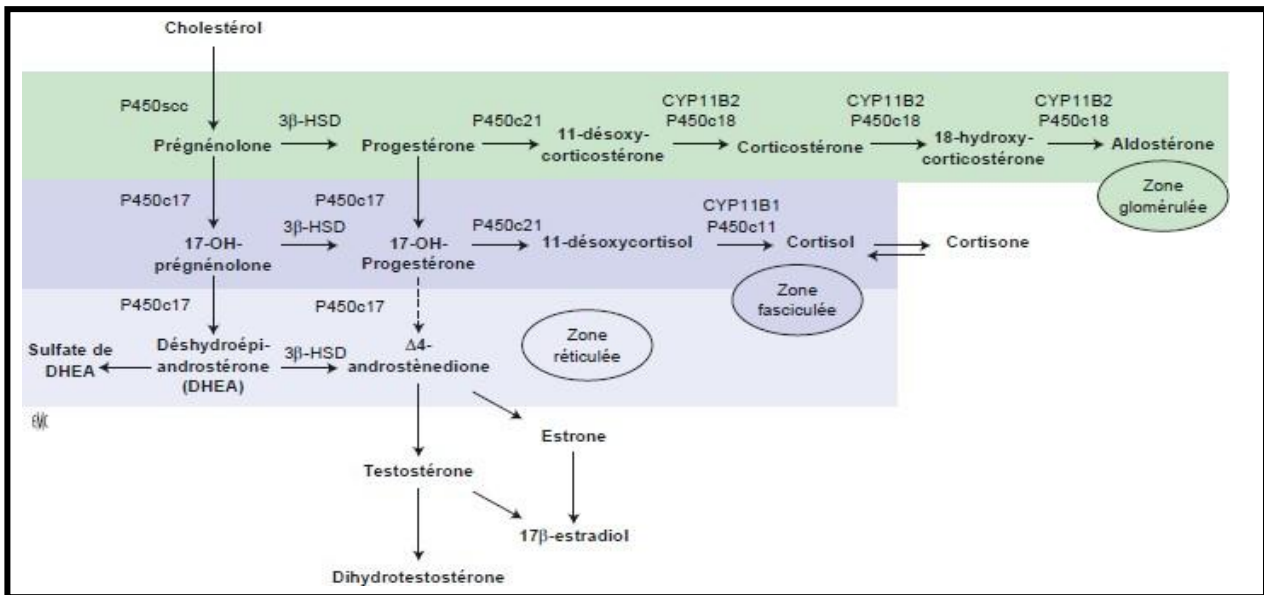
augmentation de l'épaisseur de la couche réticulée, et à un accroissement de l'activité 17,20-lyase, indépendante de toute variation de la sécrétion d'ACTH (**Oudet, 2010**).

Quelques auteurs ont postulé l'existence de facteurs hypophysaires ou autres, et plus récemment, ils ont découvert que la mélatonine stimulait la DHEA à partir de culture du hamster solitaire « *Phodopus Sungorus* » (**Gallo-Payet et al., 2017**).

#### **6.3.4. Rôle physiologique des sexocorticoïdes :**

Le cortex surrénalien des primates sécrète un taux élevé de stéroïdes en C19 : DHEA, DHEA sulfate et l'androstènedione. Ces hormones appelées androgènes surrénaliens, ont une faible activité androgénique, mais sont considérés comme des précurseurs des œstrogènes et des androgènes (**Kandsi-Bouhadad et Hadj-Bekkouche, 2010**) qui eux ont une activité à plus faible niveau de l'organisme :

- Ces hormones permettent notamment d'induire la différenciation ainsi que le développement des organes reproducteurs masculins. Au moment de la puberté, les androgènes participent également à l'apparition des caractères secondaires masculins.
- Parmi les effets que l'on peut expliquer par une activation du récepteur de l'estradiol, citons une augmentation de l'ostéosynthèse et de la minéralisation osseuse, une diminution des marqueurs de la résorption osseuse. Parmi les effets androgéniques, on retrouve surtout une amélioration de la libido et de la fonction sexuelle, une augmentation de la production de sébum et de l'épaisseur cutanée. Ces effets sont rapportés dans des études cliniques étudiant des femmes avec des concentrations initiales de SDHEA très basses (femmes ayant à la fois une insuffisance surrénale et gonadique). Chez l'homme, même âgé ou insuffisant surrénalien, l'administration de DHEA n'a pas d'effet bénéfique reproductible, probablement en raison du maintien d'une production androgénique et oestrogénique notable d'origine testiculaire qui fait que la DHEA exogène ne modifie pas ou peu l'imprégnation tissulaire en stéroïdes sexuels (**Oudet et al., 2010**) (**Figure 14**).



**Figure 14 :** Schéma de la stéroïdogénèse surrénalienne. Les trois zones du cortex sont symbolisées par trois couleurs différentes. HSD : hydroxystéroïde ; déshydrogénase ; DHEA : déhydroépiandrostérone (Oudet *et al.*, 2010).

## 7. Mécanisme d'action des glucocorticoïdes :

Une fois que les glucocorticoïdes soient libérés des glandes surrénales dans la circulation sanguine, celle-ci atteignent les tissus cibles pour des processus physiologiques, dont le métabolisme, la fonction immunitaire, la croissance du squelette, la fonction cardiovasculaire, la reproduction et la cognition.

Les glucocorticoïdes ne peuvent pas être pré synthétisé et stockés dans les surrénales en raison de leur nature lipophile, mais elles doivent être rapidement synthétisé (par un processus de multi-enzymes dit « stéroïdogénese ») lors de la stimulation par l'ACTH.

Les facteurs physiologiques et pharmacologiques des glucocorticoïdes sont médiés par les éléments suivants :

### 7.1. Récepteurs des glucocorticoïdes :

Le GR est une protéine modulaire composée de trois domaines fonctionnels :

- Un domaine de transactivation N-terminal (NTD), couvrant les acides aminés 1 à 420 du GR, est le moins conservé et est donc le domaine le plus variable parmi tous les

récepteurs nucléaires, il contient la fonction d'activation de la transcription (AF1) qui active les gènes cibles d'une manière indépendante du ligand et est le site primaire pour toutes les modifications post traductionnelles.

- Un domaine central de liaison à l'ADN (DBD) qui est le domaine le plus conservé parmi toutes les protéines de récepteurs nucléaires et abrite deux motifs en doigts de zinc qui se lie à des séquences d'ADN cibles appelées éléments de réponse aux glucocorticoïdes.
- Un domaine de liaison au ligand C-terminal (LBD) qui abrite la poche hydrophobe de liaison au ligand, formée par 12 hélices a et 4 feuilles b. un deuxième domaine AF (AF2) est situé à l'intérieur de cette région carboxy-terminale ainsi que des séquences essentielles pour les interactions corégulatrices dépendante du ligand.

Deux signaux de localisation nucléaire sont situés à l'intérieur du LBD et à l'extérieur du LBD et dans la région de la charnière du DBD.

## **7.2. Voies de signalisation des glucocorticoïdes :**

Les glucocorticoïdes signalent par des voies génomiques et non génomiques.

### **7.2.1. Voie génomique :**

La voie classique génomique des glucocorticoïdes est médiée par le GR, en l'absence de l'hormone, le GR réside principalement dans le cytoplasme des cellules en tant que partie d'un complexe multiprotéique qui comprend des protéines chaperon (hsp90, hsp70 et p23) et des immunophilines (FKBP51 et FKBP52).

Le complexe multiprotéique maintient le GR dans le cytoplasme dans une conformation qui favorise la liaison du ligand à haute affinité. Lors de cette liaison, le GR subit un changement de conformation, entraînant la dissociation du complexe multiprotéique. Cela conduit à une réorganisation structurelle de la protéine GR exposant les deux signaux de localisation nucléaire, et les signaux d'activation de la protéine GR.

Le complexe GR-Ligand est rapidement transloqué dans le noyau à travers des pores nucléaires. Une fois dans le noyau, le GR se lie directement aux GRE et stimule l'expression du gène cible (Le GRE consensus est une séquence palindromique

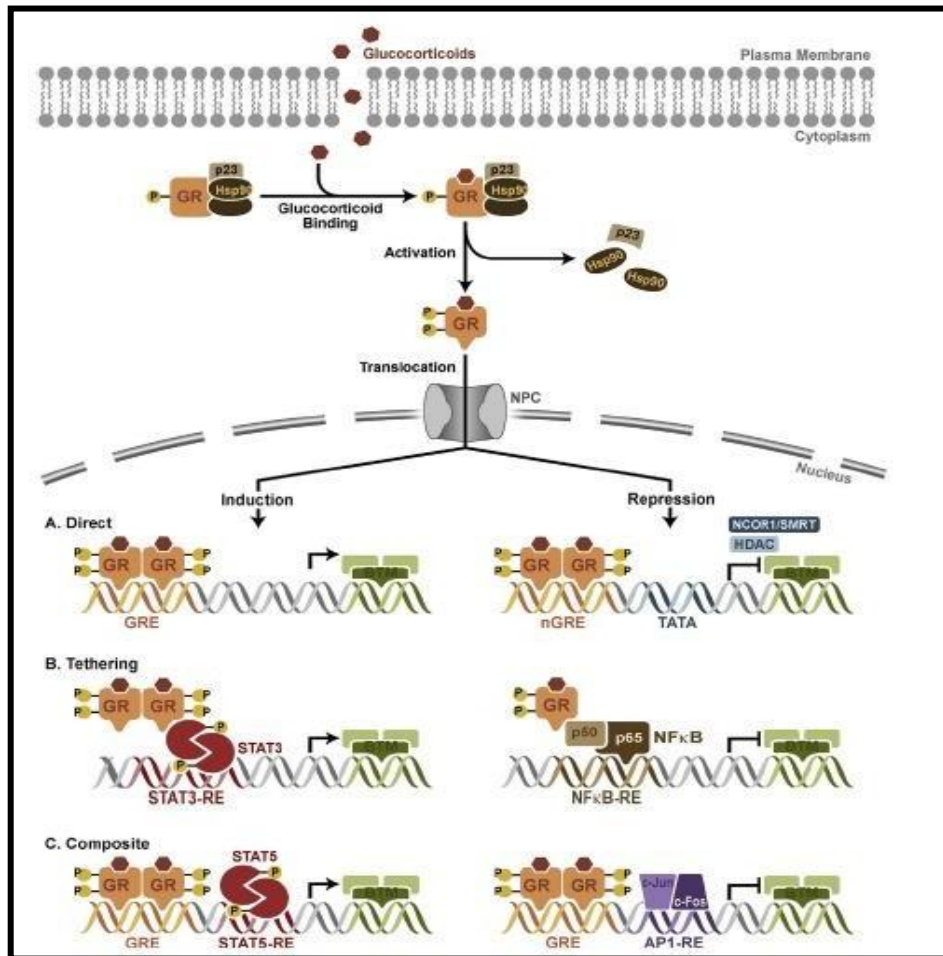
composée de deux demi-sites (GGAACAnnnTGTTCT) séparés par une séquence de trois nucléotides).

Le GR se lie au GRE sous forme de dimère et chaque demi-site est occupé par un récepteur et donc l'espaceur de trois nucléotides entre les deux demi sites est strictement nécessaire pour l'interaction entre le GR et l'ADN, la liaison induit des changements conformationnels dans le GR, ce qui entraîne le recrutement coordonné de complexes corégulateurs et complexes de remodelage de la chromatine qui influent sur l'activité de l'ARN polymérase II et qui active la transcription et la répression des gènes.

Le GR comporte deux isoformes, GR a et GR b, différents par leur extrémité C-terminale et résultant de l'épissage alternatif du même messager au niveau de l'exon 9. GR b est incapable de lier les glucocorticoïdes et semble agir comme un régulateur négatif de la forme a.

Le GR peut agir aussi par des interactions protéines-protéines indépendantes de sa liaison à l'ADN. Il peut se comporter comme un coactivateur d'autres facteurs transcriptionnels ou interagir avec des corépresseurs. Il lie par exemple activatorprotein-1 (AP1) ou la p53.

L'expression génique induite par les glucocorticoïdes est souvent spécifique du type cellulaire et seule une petite proportion de gènes est couramment activée de la même manière dans différents tissus. Il a été démontré que l'activation des gènes cibles par les glucocorticoïdes dépend de l'accessibilité du site de liaison, qui est à son tour déterminée par la méthylation de l'ADN (**Ramamoorthy et al., 2016**) (**figure 15**).



**Figure 15 : Action génomique des glucocorticoïdes. (Ramamoorthy S, 2013).**

### 7.2.2. Voies non génomiques :

Les actions rapides et non génomiques des glucocorticoïdes sont médiées par des interactions physicochimiques avec le GR cytosolique ou le GR lié à la membrane.

Contrairement aux effets génomiques, les effets non génomiques des glucocorticoïdes ne nécessitent pas de synthèse protéique et se produisent dans les quelques secondes à quelques minutes après l'activation du GR (Groeneweg *et al.*, 2012). Les fonctions non génomiques rapides du GR utilisent l'activité de diverses kinases, telles que la Phosphoinositide 3 -kinase, AKT et les protéines kinases activées par des agents mitogènes (Samarasinghe *et al.*, 2012).

La liaison des glucocorticoïdes au GR n'active pas seulement le récepteur, mais libère également des protéines accessoires qui participent aux cascades de signalisation secondaires : lorsqu'il est libéré du complexe protéique GR inactif, c-Src active des cascades de signalisation

qui inhibent l'activité de la phospholipase A2, phosphorylent l'annexine 1 et empêchent la libération d'acide arachidonique (**Croxtall et al., 2000**).

Dans les thymocytes, le GR activé se déplace vers les mitochondries et régule l'apoptose (**Boldizar et al., 2010**). L'activation par les glucocorticoïdes de ce GR associé à la membrane régule la communication intercellulaire de la jonction gap et la communication neurale. Ainsi, la signalisation rapide et non génomique du GR ajoute une plus grande complexité et une plus grande diversité à l'action des glucocorticoïdes (**Samarasinghe et al., 2011 ; Matthews et al., 2008**).

# *Chapitre II*

*L'ovaire*

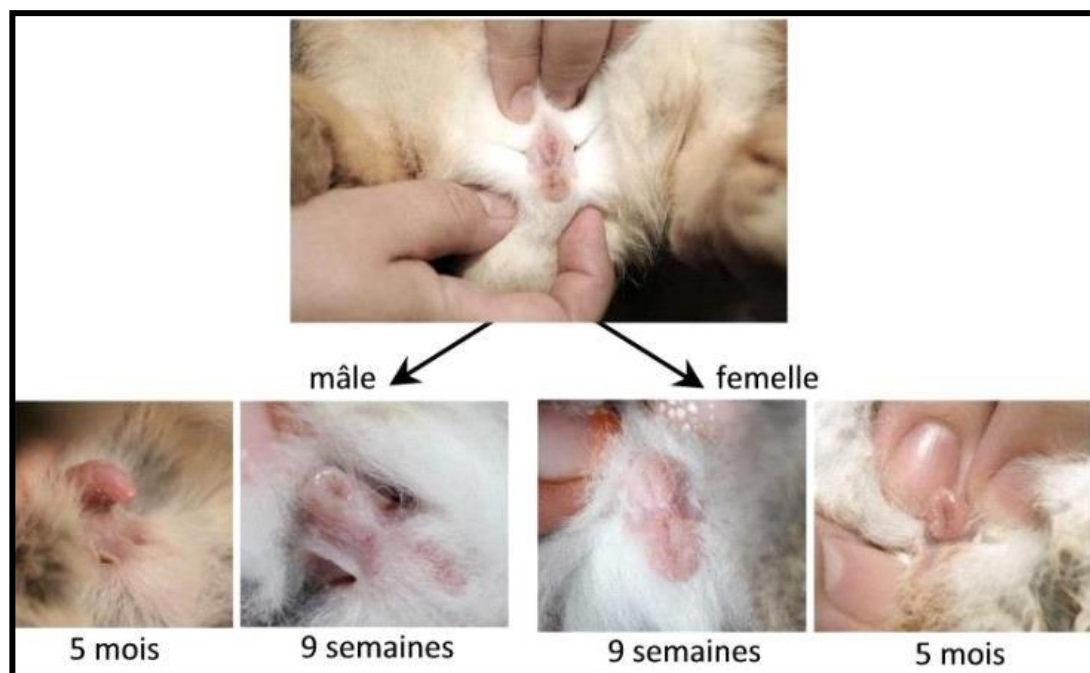


## 1. Rappels anatomiques et physiologiques

La lapine est une espèce polytoque dont l'ovulation est provoquée par l'accouplement, sa fonction de la reproduction englobe différents processus : du développement folliculaire à l'ovulation, de la fécondation à l'embryogenèse, de l'implantation à la mise bas et la lactation (Theau, 2005).

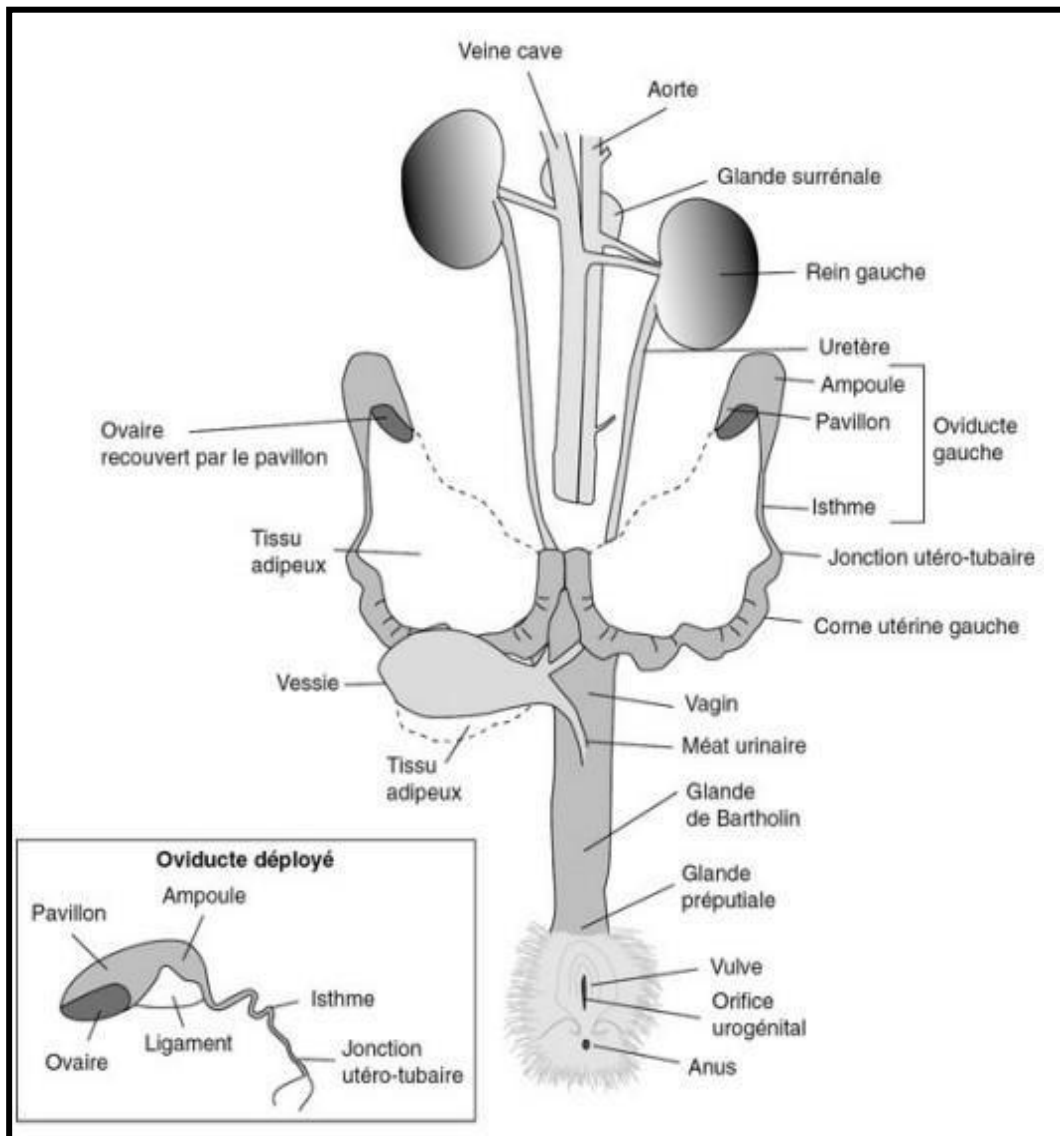
### 1.1. Anatomie de l'appareil génital femelle

Chez la lapine l'appareil génital est voisin à celui d'autres mammifères (Gidenne et al., 2015). Ce dernier est organisé et formé d'organes génitaux externes constitués de la vulve qui est elle-même constituée de deux paires de lèvres : les grandes lèvres, recouvertes de poils sur leurs face latérale et les petites lèvres internes plus fines, de couleur rose mais enflent et virent au rouge-violacé en période de réceptivité sexuelle (Donnelly TM, 2004), rajouter a tout cela l'orifice urogénital et l'anus (figure 16).



**Figure 16:** Sexage des lapins (The House Rabbit Network).

Puis, viennent les organes génitaux internes qui sont constitués de part et d'autre d'ovaire, d'un oviducte représentant trois parties : le pavillon, l'ampoule et l'isthme. Les deux cornes utérines se réunissent en un seul corps, ainsi la particularité des lapins est qu'ils présentent en réalité deux cols utérins indépendants s'ouvrant par deux conduits cervicaux dans le vagin. Vient ensuite le méat urinaire qui prolonge la vessie et s'ouvre dans le vestibule vaginal ou sont disposées les glandes de Bartholin et les glandes prépuçiales femelles. Il se poursuit par la vulve et les lèvres vulvaires (Lebas F et *al.*, 1996) (Figure 17).



**Figure 17 : Appareil génital de la femelle (Barone et al., 1973)**

### 1.1.1. Ovaires

Les ovaires siègent de l'ovogenèse, sont des organes de forme ovoïde aplatie et de petite taille atteignant 1 à 1,5cm, se situent de part et d'autre de la cavité pelvienne (Žitný *et al.*, 2003). Ils restent reliés à la paroi abdominale par le mésovarium (Boussit, 1989). Les ovaires présentent une surface peu lisse à cause des renflements folliculaires qui sont caractéristiques de la pré-ovulation (Al-Saffar *et al.*, 2019).

La couche externe de l'ovaire appelée albuginée ou épithélium ovarien est un épithélium simple constitué de cellules polyédriques (Canu *et al.*, 2016). Au-dessous se trouve une couche de cellules musculaires lisses (Canu *et al.*, 2016).

Intérieurement, on trouve le parenchyme ovarien constitué de deux zones : la zone corticale, périphérique, est riche en petits follicules ; la zone médullaire, centrale, contient de nombreux vaisseaux sanguins (Canu *et al.*, 2016) (figure 18).

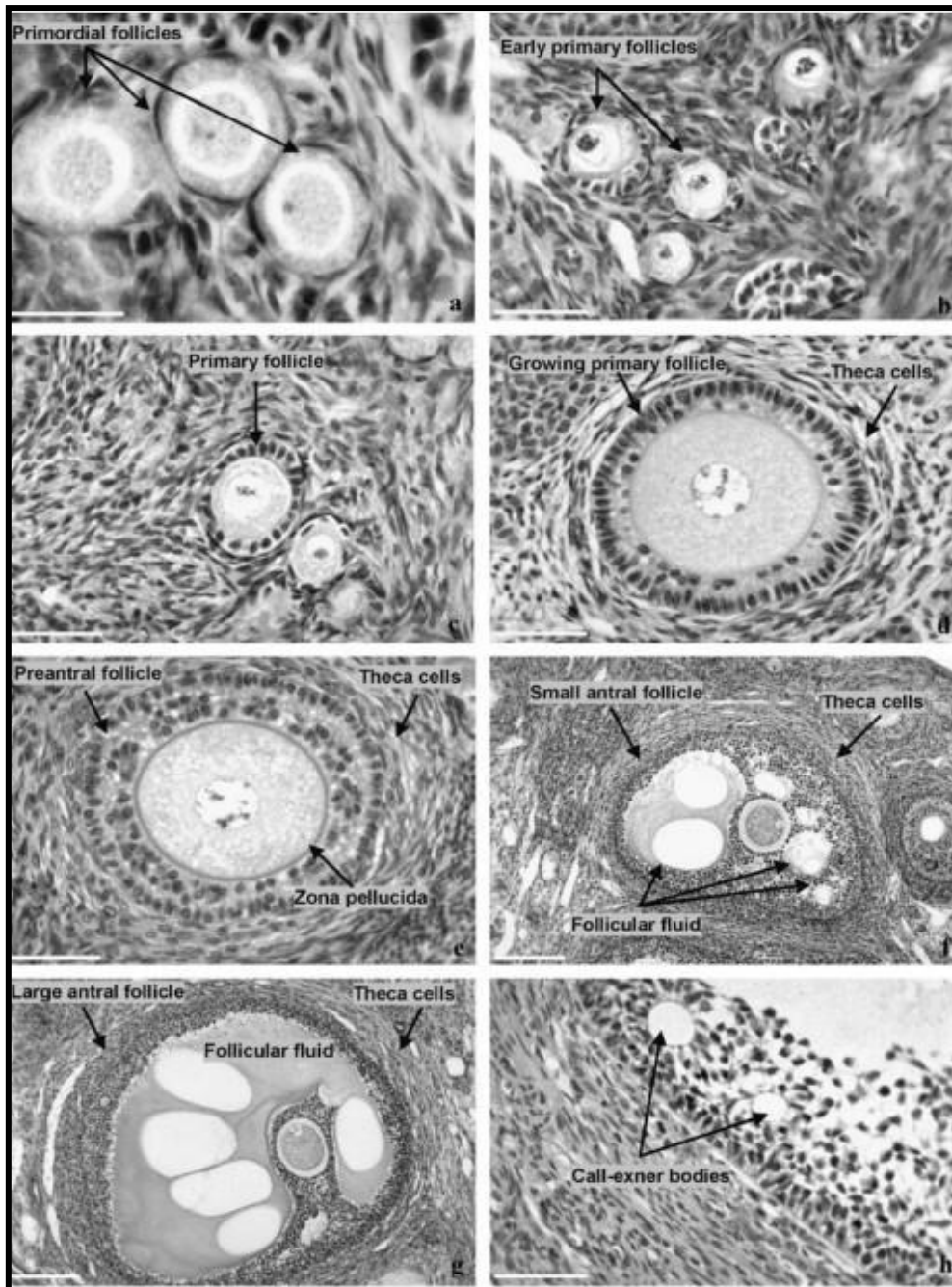


**Figure 18 :** Micrographie d'un ovaire mammifère montrant le cortex, la médulla, le hile et le mésovarium (Al-Saffar *et al.*, 2019).

Afin d'accomplir sa fonction exocrine (ovogenèse), l'ovaire est formé de petites structures appelées ovogonies qui sont enfouies dans le tissu conjonctif du cortex ovarien

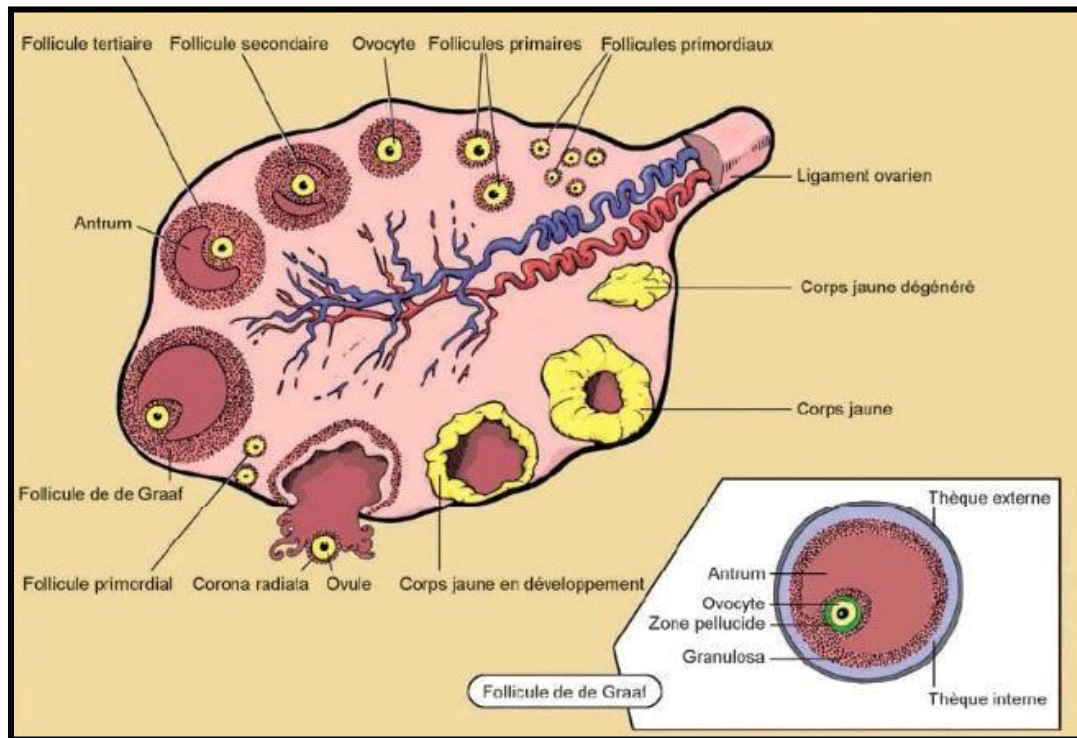
(Marieb, 2005). Ces ovogonies se différencient en follicules portant chacun un ovocyte (Canu et al., 2016). Cette transformation se traduit par le nombre de couches cellulaires folliculaires enveloppant l'ovocyte et la présence ou non de l'antrum.

Chaque follicule durant sa durée de vie passe par plusieurs stades : follicule primordial, follicule secondaire, follicule tertiaire et enfin un follicule mature dit de de Graaf (Canu et al., 2016) (figure 19 et 20).



**Figure 19 : Classification des follicules ovariens de lapin (Karla et al., 2006).**

La structure du follicule change en fonction de son stade de développement (**Pawlina et Ross, 2011**).



**Figure 20 : Schéma représentant l'ovaire et l'ovogenèse (Canu et al., 2016).**

## 1.2. Histologie des gonades et du tractus génital femelle

Le lapin, espèce de mammifère, intéressant en tant que modèle expérimentale dans maints domaines (endocrinologie, reproduction, pharmacologie) de par son rapprochement phylogénétique de l'homme, or ainsi corréliser par un rapprochement histologique au niveau du tractus génital femelle (**Othmani-Mecif et al., 2005**)

### 1.2.1. Ovaire

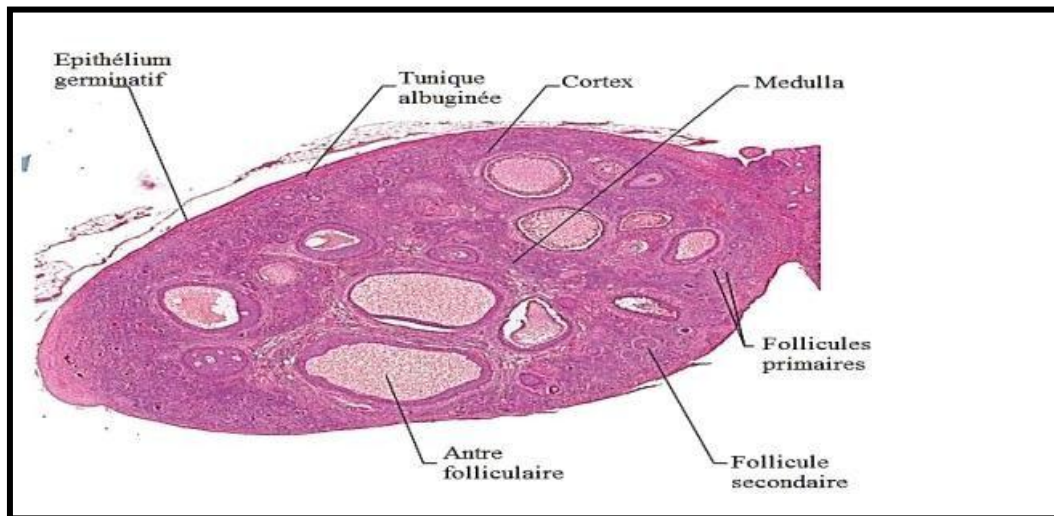
Les follicules ovariens sont présents à différentes tailles et stades et se répartissent de manière hétérogène au niveau du parenchyme ovarien (**Djazouli-Alim et al., 2018**).

L'ovaire est recouvert par un épithélium cubique formant l'épithélium germinale (ovarien). En dessous se trouve une couche de cellules musculaires lisses (**Canu et al., 2016**).

Le hile est la partie où les vaisseaux sanguins entrent et sortent de l'ovaire et se répartissent jusqu'à la médulla (**Al-Saffar et al., 2019**).

Sous l'épithélium germinatif, y'a présence de fibres denses et irrégulières de tissu conjonctif et de collagène, ceci représente l'albuginée (**Al-Saffar et al., 2019**).

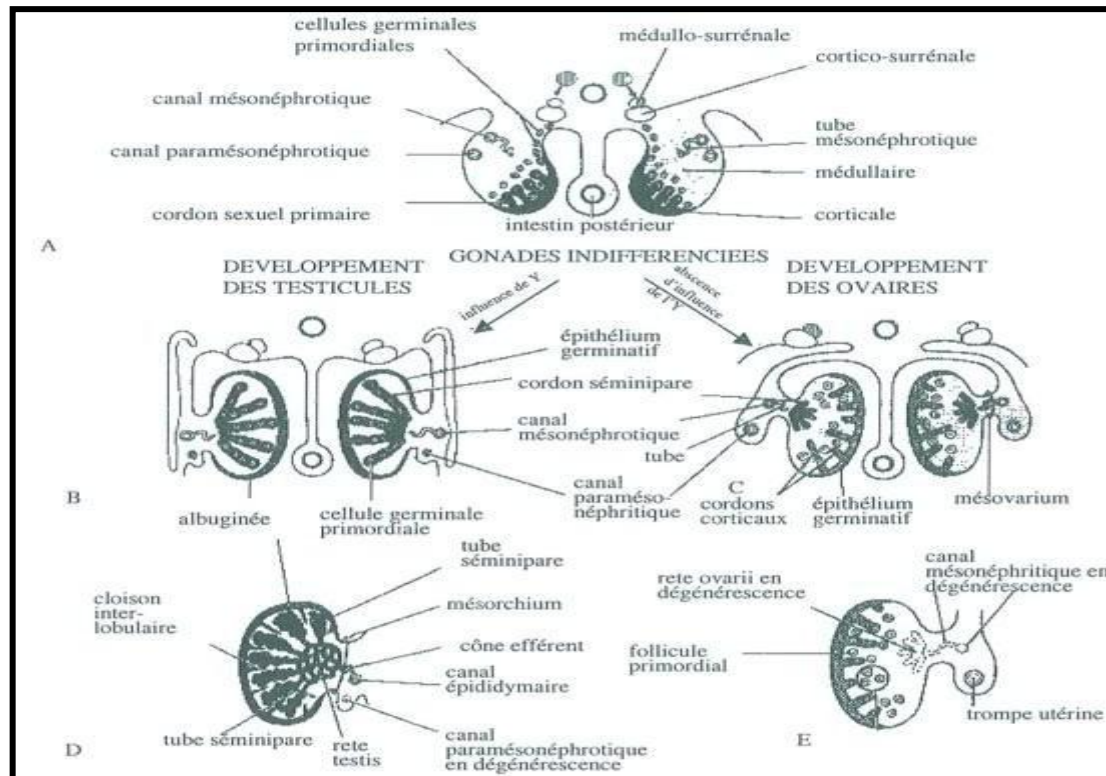
L'ovaire présente deux régions, une externe appelée le cortex et l'autre interne appelée la médulla. La région du cortex comporte différents types de follicules et du tissu conjonctif. La médulla quant à elle est constituée d'un stroma et d'un tissu conjonctif riche en collagène (**Al-Saffar et al., 2019**) (**figure 21**).



**Figure 21** : Micrographie d'un ovaire de mammifère montrant des follicules à différents stades de développement (**Marieb et Hoehn, 2013**).

## 2. Développement embryonnaire des gonades

Le fœtus de lapin, quel qu'en soit le sexe, débute la différenciation sexuelle au 16ème jour de la gestation (**Garreau et al., 2015**) (**figure 22**).



**Figure 22** : Coupes schématiques illustrant la différenciation des gonades indifférenciées en testicule ou en ovaire (Moore, 1974)

### 2.1. Déterminisme génétique

Le gène correspondant au déterminisme génétique a été nommé SRY ( Sex determining Region, Y chromosome), et ce gène est exprimé à 10,5 et 11,5 jours dans les cellules somatiques de la crête génitale (Koopman et al., 1990).

Deux autres gènes WT1 et SF-1, n'interviennent pas directement dans le déterminisme sexuel des gonades, mais plutôt dans la mise en place même des ébauches gonadiques. Celles-ci sont nécessaires à l'expression de Sry et ces 2 gènes joueraient un rôle potentiel dans le déterminisme sexuel. De plus, l'activité de ces derniers est essentielle à un développement normal de la gonade et en particulier sa réponse potentielle à Sry (Barbaux et al., 1995).

### 2.2. Différenciation sexuelle

Chez la femelle comme chez le mâle, la différenciation sexuelle a lieu au 16<sup>ème</sup> jour post-fécondation. Contrairement à la plupart des mammifères le stock de follicules primordiaux chez la lapine n'est pas déterminé durant la vie fœtale mais lors des premières semaines qui suivent la naissance.

À 14 jours la taille de la réserve folliculaire est déterminée, elle diminuera progressivement au cours de la vie de l'animal principalement par atresie ou par évolution en ovocyte au stade métaphase II (**Martinet, 1973**).

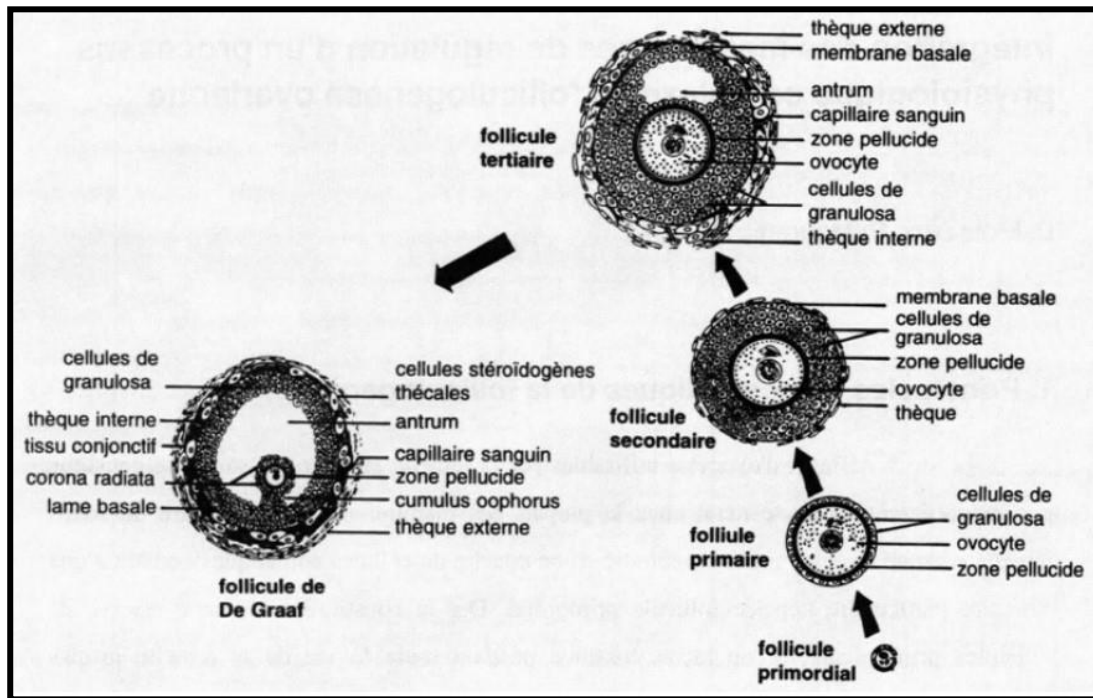
### 2.3. Formation des gonades

Chez l'embryon, de part et d'autre du mésentère dorsal., la paroi dorsale de la cavité abdominale présente une saillie longitudinale, due au mésonéphros en développement; c'est sur le bord médian de cette saillie que se différencie, de chaque côté, une aire longitudinale, dans laquelle se forme l'ébauche de la gonade: là, l'épithélium péritonéal s'épaissit en plusieurs assises cellulaires superposées ; cette aire longitudinale fait alors saillie dans le cœlome; c'est la crête génitale qui se forme à partir d'une ébauche épithéliale. Dans l'épithélium de cette crête et dans le mésenchyme sous-jacent, viennent se loger les cellules germinales dont l'origine est extra-gonadique. L'épithélium péritonéal épaissi (épithélium germinatif) prolifère de façon continue sur toute sa surface (et non sous forme de cordons) et ses cellules s'enfoncent dans le mésenchyme sous-jacent, pour former, dans les deux sexes, un amas épithélial, en continuité avec l'épithélium cœlomique de recouvrement ; cet amas fait saillie dans la cavité abdominale : c'est l'ébauche de la gonade (crête génitale indifférenciée), qui se rattache par sa partie profonde, à la saillie mésonéphrotique. L'ébauche de la gonade est donc, constituée par l'épithélium cœlomique de recouvrement et l'amas épithélial sous-jacent (**Raynaud, 1969**).

## 3. Physiologie de l'ovaire

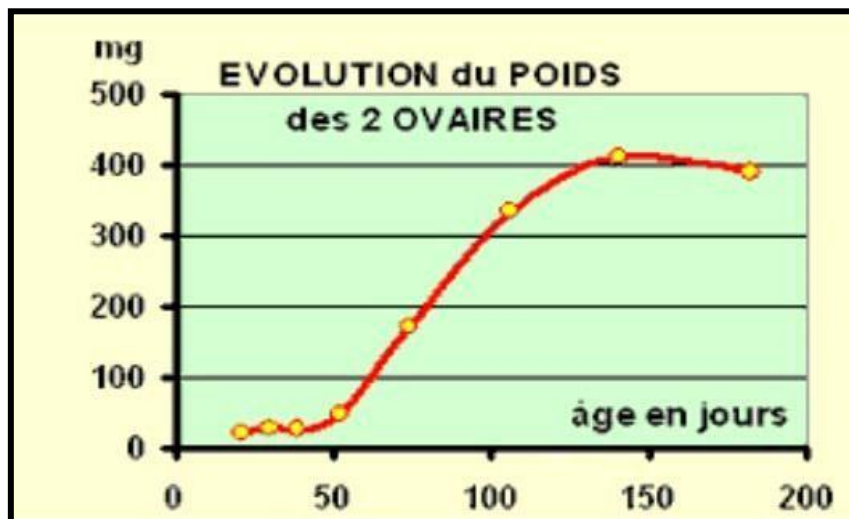
### 3.1. Ovogenèse

Chez la lapine l'épithélium germinatif proprement dit se met en place 36 heures après la naissance et donnera ultérieurement les cellules germinales. Les oogonies se transforment en oocytes dès la fin de la deuxième semaine (**Teplitz et Orno, 1963 ; Peters et al., 1965**). Ces follicules entrent en phase stationnaire de leur méiose (stade diplotène) à la troisième semaine (**Peters et al., 1965**). Les premiers follicules à apparaître à la surface de l'ovaire sont visibles vers l'âge de 90 jours (**Crary et Sawin, 1960**) ou un peu plus précocement, peu avant 11 semaines (**Adams, 1954 ; Mauleon, 1961 ; Levaseur, 1979**). C'est le stade critique de l'ovaire mais le plein développement des follicules n'est atteint que vers 120 jours (**Crary et Sawin, 1960**) (figure 23).



**Figure 23 :** Les différents stades de développement folliculaire (Monniaux et al., 2009)

Parallèlement, le développement des ovaires se poursuit mais nettement moins vite que le reste des organes. Cependant une accélération de ce développement est observée à partir de 50-60 jours période qui correspond aux dernières étapes de la division méiotique (Lebas, 2016 ; Boussit, 1989) (figure 24).



**Figure 24 :** Evolution du poids des deux ovaires chez la jeune femelle de 20 à 180 jours après (Prud'hon, 1975).

## 3.2. Stéroïdogènese

### 3.2.1 Origine du cholestérol

Le cholestérol (27C), synthétisé in situ (à partir de l'acétate) ou d'origine plasmatique (transporté par les lipoprotéines de basse densité ou LDL) est le précurseur des stéroïdes. Les cellules stéroïdogènes sont capables d'effectuer la biosynthèse du cholestérol à partir de l'acétyl-coenzyme A (CoA) (**Gayrard, 2018**).

Le cholestérol synthétisé in situ ou d'origine plasmatique est, soit estérifié à des acides gras par l'acyl cholestérol acyl transférase (ACAT) et stocké dans les globules lipidiques (liposomes) des cellules stéroïdogéniques, soit transporté jusqu'à la membrane interne des mitochondries où va avoir lieu la première étape de la stéroïdogènese (**Gayrard, 2018**).

### 3.2.2 Compartimentation de la stéroïdogènese sexuelle

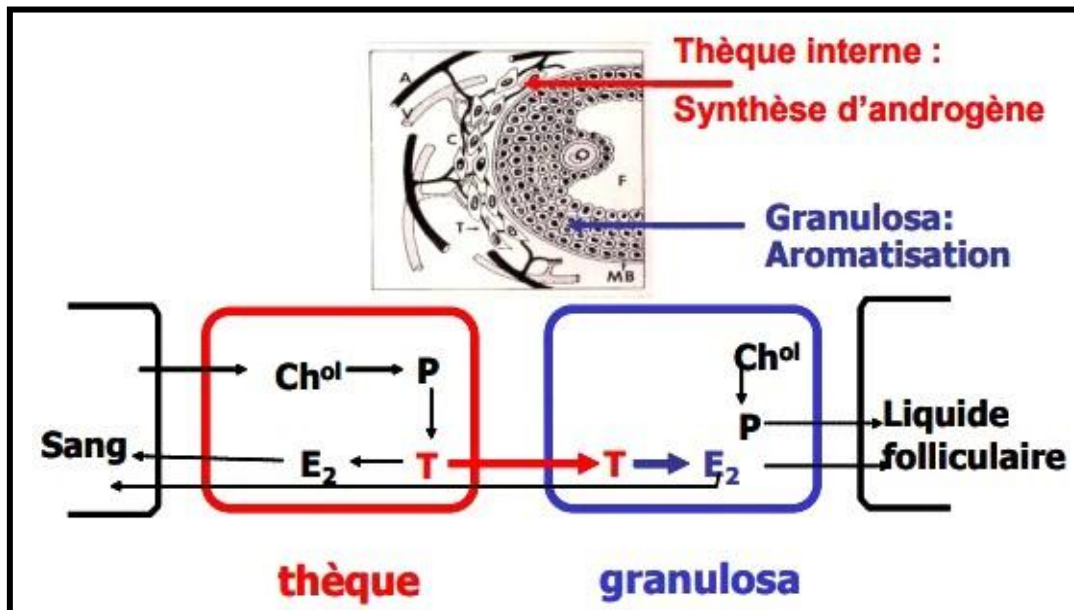
L'ovaire peut être divisé en deux compartiments capables de produire des hormones sexuelles (**Idelman S ; Verdetti J, 2000**) :

- Le compartiment interstitiel, fait des cellules du stroma ovarien et du hile, qui produisent, sous l'effet de la LH, des androgènes (androstènedione et DHEA) ;
- Le compartiment folliculaire, où l'unité fonctionnelle thèque interne-*granulosa* produit dans le *liquor folliculi* et dans le sang, de façon cyclique, le 17  $\beta$ -œstradiol et la progestérone.

Les cellules endocrines de l'ovaire contiennent, à leur surface, des récepteurs aux LDL. Ces récepteurs permettent de lier les LDL et de les internaliser, ce qui va permettre un apport de cholestérol dont les LDL sont riches. C'est à partir de ce cholestérol et sous l'influence de la LH que la synthèse des hormones stéroïdes est possible.

Le follicule ovarien contient 2 types de cellules stéroïdogènes : les cellules de la thèque interne et les cellules de la granulosa. Elles diffèrent par leur équipement enzymatique. Les cellules de la granulosa sont dépourvues de cytochromes P-450 17 $\alpha$ , elles synthétisent de la progestérone mais ne peuvent donc pas synthétiser des androgènes, précurseurs des œstrogènes. Les cellules de la thèque peuvent assurer la conversion du cholestérol en progestérone et en

testostérone. Les cellules de la granulosa importent les androgènes thécales pour synthétiser les œstrogènes (Gayrard, 2018) (figure 25).



**Figure 25** : : La stéroïdogénèse dans les 2 types de cellules stéroïdogènes de l'ovaire : les cellules de la thèque interne et les cellules de la Granulosa. Chol : cholestérol, P : progestérone, T : testostérone, E2 : œstradiol (Gayrard, 2018).

#### 4. Cycle œstral

La lapine est une espèce à ovulation provoquée nécessitant l'intervention d'un stimulus (accouplement et coït) (Berthelon, 1939). Cependant il existe des périodes alternées d'acceptation de l'accouplement (œstrus) et de refus du mâle (diœstrus), on utilise alors respectivement les termes de lapine réceptive et non réceptive (Theau-clément *et al.*, 2011 ; Lebas, 2016).

Il a aussi été démontré que le cycle œstral n'est pas régulier chez la lapine et se rattache aux conditions d'environnement favorables (Hammond et Marshall, 1925 ; Galperin, 1937 ; Robson, 1947 ; Bullogh, 1951). Le cycle œstral de la lapine domestique serait approximativement de 15 jours (Templeton et Kellog, 1959 ; Imai, 1960 ; Huebner et Nakane, 1967).

Le proœstrus est défini comme étant la période qui précède l'œstrus et qui correspond à

la croissance folliculaire terminale, l'œstrus étant la période d'acceptation du mâle, du chevauchement et celle de l'ovulation. C'est au cours du metœstrus que se forment les corps jaunes à partir des follicules qui ont ovulé. Le diœstrus est caractérisé par la présence d'un ou plusieurs corps jaunes. En l'absence de fécondation, le corps jaune régresse, les animaux retournent en proœstrus et ainsi débute un nouveau cycle. Une autre terminologie est utilisée pour caractériser les différentes phases du cycle. Le cycle ovarien est ainsi divisé en 2 phases (**Gayrard, 2018**) :

- Une phase folliculaire qui correspond à la période qui s'étend de la fin de la croissance folliculaire à l'ovulation (phases de proœstrus et œstrus).
- Une phase lutéale qui débute après l'ovulation et s'achève avec la régression du ou des corps jaune (phases de metœstrus et diœstrus).

## 5. Régulation hormonale de l'ovulation

Dans les conditions naturelles, l'ovulation chez la lapine est provoquée par le coït (**Sabbagh, 1983**) qui agit comme un stimulus entraînant une cascade neuroendocrine aboutissant à la stimulation de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique (**Salvetti, 2008**) via deux neurotransmetteurs : la noradrénaline et l'acétylcholine (**Salissard, 2013**).

### 5.1 Régulation hypothalamique

#### 5.1.1 GnRH

L'hypothalamus produit une gonadolibérine, la GnRH qui va agir sur la synthèse et la libération des gonadotrophines hypophysaires (**Idelman, 2000**).

La GnRH est une neuro-hormone peptidique de dix acides aminés dont la séquence est très conservée chez les mammifères (**Duittoz et Prévot, 2014**). Cette hormone a une conformation particulière en forme de fer à cheval qui est importante pour la liaison avec son récepteur et pour accomplir son activité biologique. La demi-vie de la GnRH est inférieure à cinq minutes et sa sécrétion en faible quantité rend sa détection dans le sang périphérique impossible. Les neurones à GnRH se répartissent de façon particulière au sein des structures cérébrales, ils forment un continuum hypothalamique avec une répartition diffuse de l'Aire Pré-Optique (APO) à l'Hypothalamus Ventro-Médian (HVM) (**Wray, 2010**). Les neurones à GnRH

projetent la majorité de leurs axones dans l'éminence médiane (EM), au voisinage des capillaires du système porte hypothalamo-hypophysaire (Duittoz et Prévot, 2014) (figure 26).

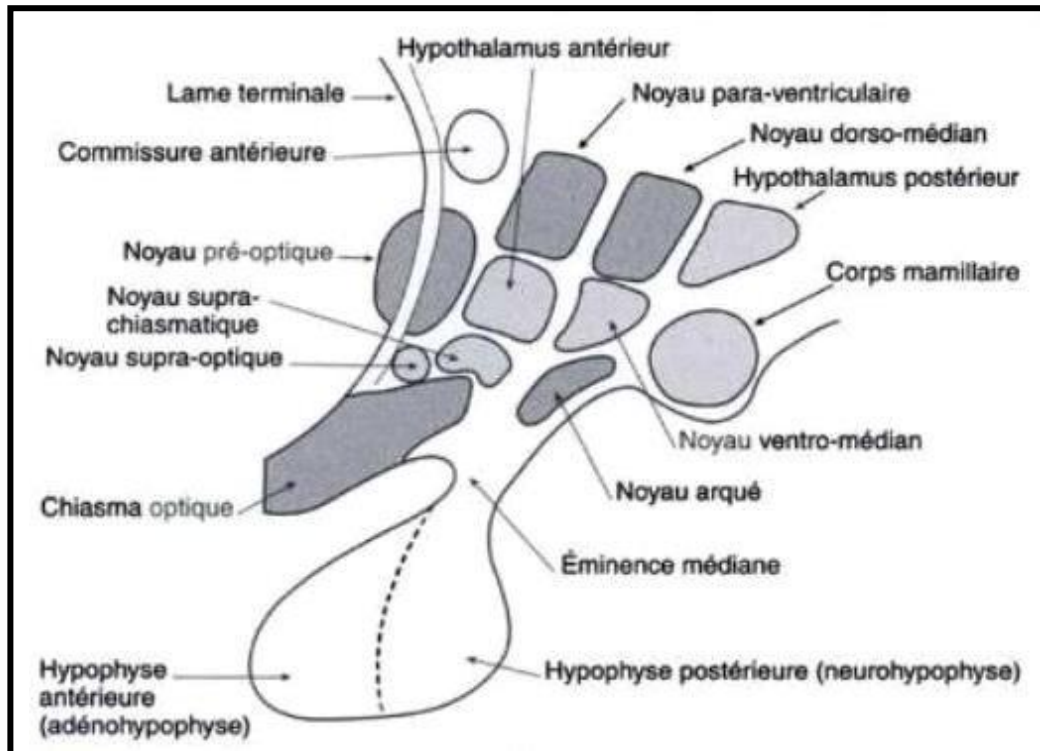


Figure 26 : Les noyaux hypothalamiques (Orsini et Pellet, 2005).

## 5.2. Régulation hypophysaire

### 5.2.1 LH

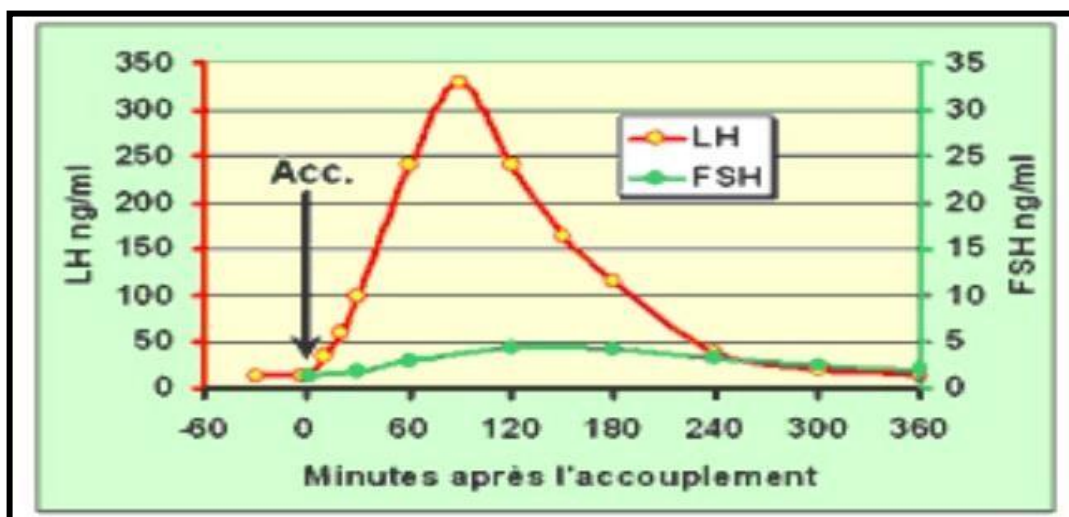
L'hormone lutéinisante (LH) est importante hormone qui régule la fonction gonadique chez les mammifères et régule à son tour changements physiologiques de statut pendant le cycle œstral c'est à dire l'ovulation. La fonction de LH est médiée par le récepteur de l'hormone lutéinisante (LHR) (Wang *et al.*, 2012).

La LH intègre une famille d'hormones glycoprotéiques, caractérisées par une sous-unité alpha commune et une sous-unité bêta, spécifique de son action biologique. Elle active le récepteur LHCGR, qui est commun à la LH. Lorsque les deux sous unités alpha et bêta sont assemblées (Gonzalo Valdes-Socin *et al.*, 2017). La LH sont sécrétées par l'hypophyse et plus précisément par l'antéhypophyse (Pillon, 2012).

### 5.2.2. FSH

Cette gonadotrophine est un hétérodimère composé de deux sous-unités  $\alpha$  et  $\beta$  associées contenant plusieurs résidus oligosaccharidiques hétérogènes (Jiang et al., 2012). Elle est impliquée dans la régulation de plusieurs processus reproductifs essentiels se produisant au niveau gonadique tel que le développement des follicules. L'événement initial dans l'action des hormones glycoprotéiques est la liaison à des récepteurs hautement spécifiques situés dans la membrane de la cellule cible (Ji et al., 1995).

Le récepteur (FSHR) appartient à la superfamille des récepteurs couplés aux protéines G (GPCR) (Chappel et al., 1983 ; Simoni et al., 1997 ; Ulloa-Aguirre et Conn, 1998) (Voir figure 27).



**Figure 27 :** Evolution des sécrétions de FSH et LH suite à l'accouplement (Lebas, 2011).

### 5.3. Régulation gonadique

L'ovaire a un rôle de fournisseur de gamètes et un triple rôle régulateur qui font de lui l'organe central de la reproduction féminine par l'intermédiaire d'hormones ovariennes qui sont sécrétées (sous la dépendance des gonadotropines) par les follicules, structures évolutives au cours du cycle (Chalmey, 2013).

#### 5.3.1. Œstrogènes :

Les œstrogènes naturels ont plusieurs représentants œstradiol 17- $\beta$ , œstrone, œstriol. Le plus représenté est l'œstradiol 17- $\beta$  (Gayrard, 2018). Elles sont sécrétées principalement par les

cellules de la thèque interne des follicules ovariens sous forme de 17- $\beta$  œstradiol et œstrone lors de l'accouplement et par le placenta, oestriol, lors de la gestation (**Lebas, 2016**).

Parmi les rôles que portent les Œstrogènes :

- Exerce un rétrocontrôle grâce à la présence de récepteurs à ces dernières sur les neurones kiss ainsi que sur les neurones à GnRH (**Radovick et al., 2012 ; Skynner et al., 1999**).
- Prolifération de l'endomètre (**Groothuis et al., 2007**).
- Croissance folliculaire (**Goldenberg et al., 1972**).
- Agit sur les cellules de la granulosa (**Couse et al., 2005**).
- Régulateur de l'expression des composants de la matrice extracellulaire et donc de la membrane basale (**Zalewski et al., 2012**).

Lorsque les taux plasmatiques des œstrogènes s'élèvent, ils exercent un rétrocontrôle négatif sur l'hypophyse et l'hypothalamus inhibant ainsi la sécrétion de LH et de FSH. Au niveau des ovaires, ils renforcent leur production en intensifiant les effets de la FSH sur la maturation du follicule. Cependant, lorsque le follicule dominant secrète d'important quantités d'œstrogènes, ceux-ci agissent par un feedback positif sur la libération des gonadotrophines surtout celle de la LH afin d'induire l'ovulation (**Marieb et Hoehn, 2013**).

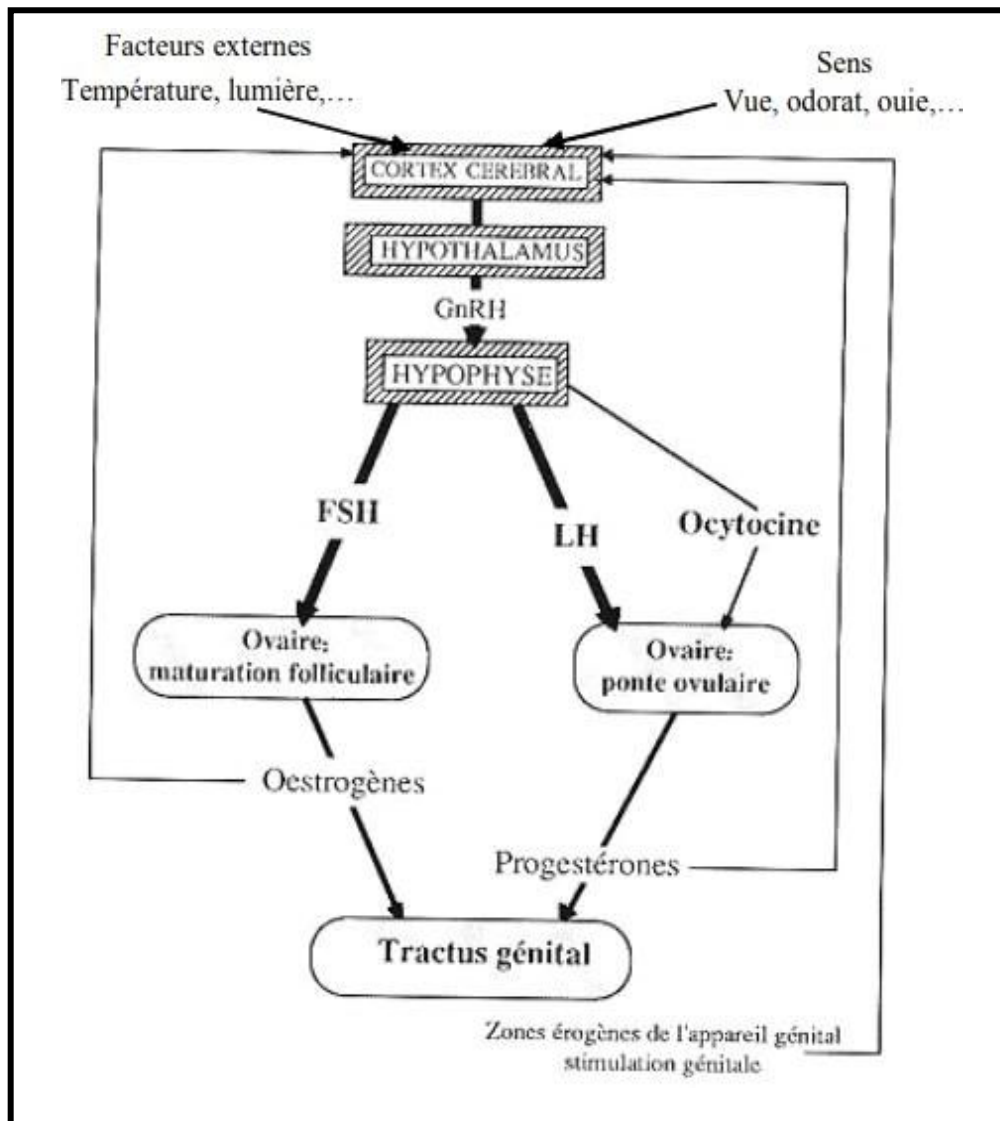
### 5.3.2. Progestérone

La progestérone est l'hormone produite par le corps jaune formé par les cellules somatiques du follicule après ovulation (**Chalmey, 2013**).

Parmi les rôles que porte la progestérone :

- Rétrocontrôle négatif sur les neurones à kisspeptines (**Anglemont et Colledge, 2010**).
- Prolifération de l'endomètre (**Groothuis et al., 2007**).
- Favorise l'ovulation par acquisition des récepteurs de la progestérone qui sont portés par les cellules de la granulosa des follicules pré ovulatoires en réponse au pic de LH (**Akison et Robker, 2012**).

La progestérone exerce un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion des gonadotrophines par l'antéhypophyse (Marieb et Hoehn, 2013) (figure 28).

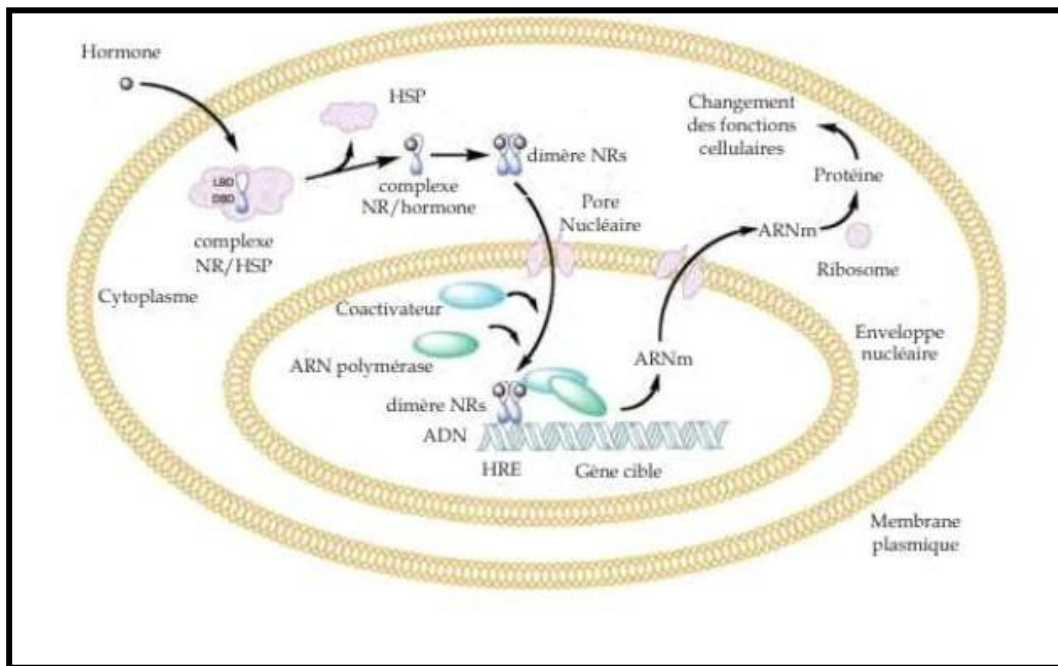


**Figure 28 :** La régulation hormonale de l'ovulation chez la lapine (Machet, 2006).

### 6. Mode d'action des stéroïdes sexuels

Les hormones stéroïdiennes sont des molécules lipophiles, elles peuvent traverser la membrane plasmique et agissent en se fixant sur des récepteurs spécifiques (Le Grand, 2010). Ces récepteurs stéroïdiens sont des protéines intracellulaires qui peuvent être retrouvées dans le noyau ou le cytoplasme (Guiochon-Mantel et Milgrom, 1999).

Ils possèdent 3 domaines importants : un domaine N-terminal impliqué dans la transactivation du ligand, un domaine de fixation à l'ADN (DBD) et un domaine de fixation du ligand (LBD), C-terminal. En l'absence du ligand, les récepteurs sont inactifs et associés à des protéines chaperons : HSP (complexe inhibiteur). La liaison du ligand à son récepteur entraîne la dissociation du complexe inhibiteur et translocation du complexe hormone récepteur dans le noyau pour se fixer à une séquence d'ADN spécifique appelée élément de réponse à l'ADN (HRE). Cette fixation permet un recrutement de cofacteurs de transcription et donc l'expression des gènes cibles (**Brook et Dattani, 2012**) (**figure 29**).



**Figure 29** : Mode d'action des récepteurs nucléaires (**Boghog et al., 2007**).

# Chapitre III

Les pesticides



## 1. Généralités sur les pesticides :

Au cours des dernières décennies, l'utilisation de pesticides a été largement répandue, bien qu'efficaces pour l'usage auquel elles sont destinées, ont également été suspectées d'être nocives pour la santé reproductive (**Sifakis et al., 2011**).

Ces effets peuvent être réversibles, permanents ou même transgénérationnels, se produisent dans la progéniture, car l'exposition peut avoir lieu pendant la grossesse et la période intra utérine (**Sifakis et al., 2011**).

### 1.1. Définition :

Un pesticide est "toute substance ou mélange de substances destiné à prévenir, détruire ou contrôler tout organisme nuisible, y compris les vecteurs, ou à lutter contre tout ravageur, y compris les vecteurs de maladies humaines ou animales, les espèces indésirables de de plantes ou d'animaux nuisibles au cours de la production, de la transformation, du stockage, du transport ou de la commercialisation des produits (**Sifakis et al., 2011**).

### 1.2. Classification :

Le tableau ci-dessous représente la classification des pesticides :

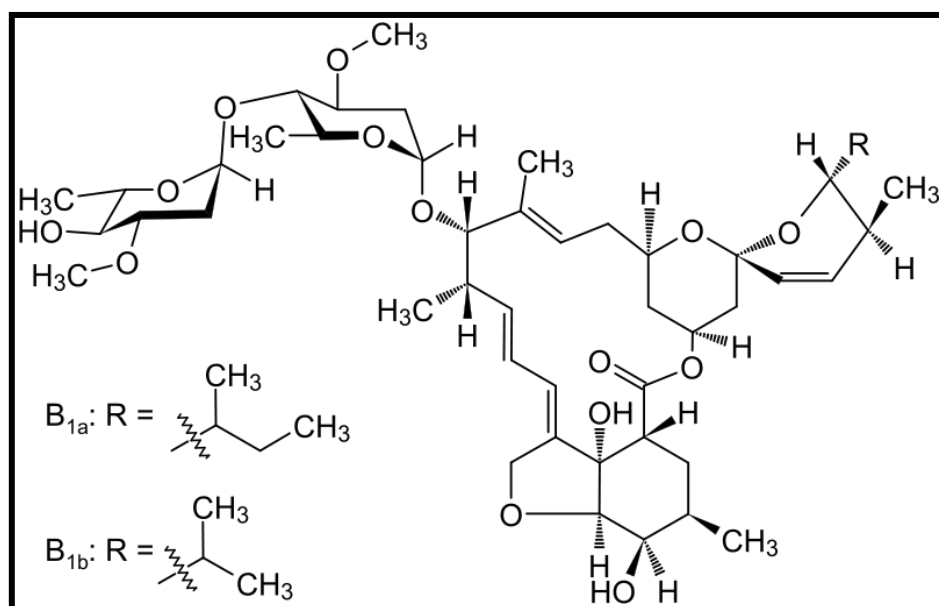
**Tableau III : Classification des pesticides**

	Classification selon leur structure chimique			Classification selon l'organisme cible		Classification selon le mode d'action (Yadav et Devi., 2017)		
	Classe	Sous classe	Cible	Classe	Cible	Classe	Cible	
<b>Pesticides Synthétiques</b>	Organique	Organochlorés (Mesnage et Seralini., 2018)	- Perturbation de l'équilibre Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> de la fibre nerveuse. - Désordre endocrinien, développement embryonnaire et altérations hépatiques.	Insecticides (Cottard., 2008)	- Utilisées dans le but de tuer des insectes ou perturber leur développement.	Poison physique	- Provoque la mort par effet physique sur le parasite comme l'argile activée.	
		Organophosphorés (Mesnage et Seralini., 2018)	- Diminue la sécrétion d'insuline. - Perturbe le métabolisme cellulaire. - Cause un stress oxydatif cellulaire. - Problème aux systèmes nerveux et endocriniens.	Fongicides (Cottard., 2008)	- Préviennent ou éliminent les champignons.			Poison protoplasmique
		Carbamates (Mesnage et Seralini., 2018)	- Perturbation endocrinienne. - Troubles de reproduction. - Effet sur les mécanismes métaboliques cellulaires.	Herbicides (Cottard., 2008)	- Utilisées pour tuer des plantes ou inhiber leur croissance.	Poison respiratoire	- Ils inactivent les enzymes respiratoires. Ex : Cyanure d'hydrogène.	
		Pyréthroïdes (Hénault-Ethier., 2016)	- Inhibition de la repolarisation des cellules nerveuses et la génération d'un potentiel d'action.	Rodenticides (Sifakis et al., 2011)	- Lutte contre les vertébrés nuisibles.			Poison nerveux
		Inorganique (Boland et al., 2004)	Ce sont des éléments chimiques qui ne se dégradent pas. Leur utilisation entraîne souvent de graves effets toxicologiques sur l'environnement par accumulation.		Nématocides (Sifakis et al., 2011)	- Tuent les vers de l'anguille...etc.	Inhibition de la chitine	
					Molluscicides (Sifakis et al., 2011)	- Tuent les limaces et les escargots.		
				Acaricides (Cox et Surgan., 2006)	- Tuent les acariens.			
<b>Pesticides naturelle</b>	Biopesticides	Ce sont des substances dérivées de plantes ou d'animaux. Elles peuvent être constituées d'organismes tels que les moisissures, bactéries, virus, nématodes, composés chimiques dérivés de plantes ou de phéromones d'insectes (Hassan et El Nemr., 2020)						

### 1.3. Abamectine :

#### 1.3.1. Définition :

L'abamectine, utilisée pour le traitement des arbres fruitiers, légumes et cultures environnementales, appartient à la famille des avermectines. L'abamectine est un mélange d'avermectines B1a : C<sub>48</sub> H<sub>72</sub> O<sub>14</sub> (min 80%) et d'Avermectine B1b : C<sub>47</sub> H<sub>72</sub> O<sub>14</sub> (max 20%), qui sont des lactones macrocycliques naturelles issues de la fermentation d'un actinomycète du sol (*streptomyces avermitilis*) (Boels et al., 2012) (figure 30).



**Figure 30 : Structure chimique de l'abamectine (INRS, 2016).**

### 1.3.2. Mode d'action :

L'abamectine agit par contact et ingestion sur les formes mobiles des acariens et sur les insectes piqueurs (**Boels et al., 2012**), par activation des canaux chlorure glutamate-dépendants (**Kolar et al., 2008**).

### 1.3.3. Toxicité :

L'abamectine fait partie de la famille des avermectines qui ont comme cible les insectes mais aussi les humains.

Par des doses élevées l'abamectine pénètre à travers la barrière hémato-encéphalique et provoque des effets toxiques mimétiques du GABA chez les mammifères. Cette toxicité commence par une hyperexcitabilité, une incoordination, des tremblements et une hypotension et s'étend plus tard à l'ataxie, au coma et à l'insuffisance respiratoire et peut entraîner la mort (**Yang, 2012**).

De plus des effets de doses thérapeutiques et de doubles doses thérapeutiques d'abamectine ont été détectés sur la fonction rénale chez le rat (**Arise et Malomo, 2009 ; El Sawy et al., 2015 ; Elzoghby et al., 2015 ; Omshi et al., 2018**) et du tissu cérébral., en particulier le cortex cérébral chez le lapin (**GabAllh et al., 2017**).

### 1.3.4. Toxicité :

L'abamectine, dispose aussi d'effets nocifs sur les mammifères par sa liaison aux canaux chloridriques (**Lankas et Gordon, 1989 ; Jenčičet al., 2006**).

Il a été démontré que l'abamectine peut nuire à la fonction rénale (**Eissa et Zidan, 2010 ; El-Shafey et al., 2011 ; Magdyet al., 2016 ; Khaldoun Oularbiet al., 2017**), par nécrose cellulaire tubulaire sévère, une atrophie des glomérules avec hémorragie (**Abd-Elhady et Abou-Elghar, 2013**).

Chez l'homme les effets d'une intoxication à abamectine peuvent varier selon le taux d'exposition à cette dernière. Une toxicité légère provoque des nausées, des vomissements, de la diarrhée et une faiblesse, une toxicité modérée peut inclure des pupilles dilatées, des nausées,

un ptosis, une confusion, un coma et des convulsions, un coma, une insuffisance respiratoire, une acidose et, dans de rares cas, la mort peut survenir en cas d'intoxication grave (**Pirasath et al., 2021**).

## **2. Voies d'exposition aux pesticides :**

Les risques d'exposition aux pesticides sont multiples et plusieurs facteurs peuvent en être responsables. Quel que soit le mode de pénétration, les pesticides atteignent leur organes cibles par voie essentiellement sanguine pour agir ou éventuellement pour y être stockés (**Cherin et al., 2012**).

### **2.1. Exposition cutanée :**

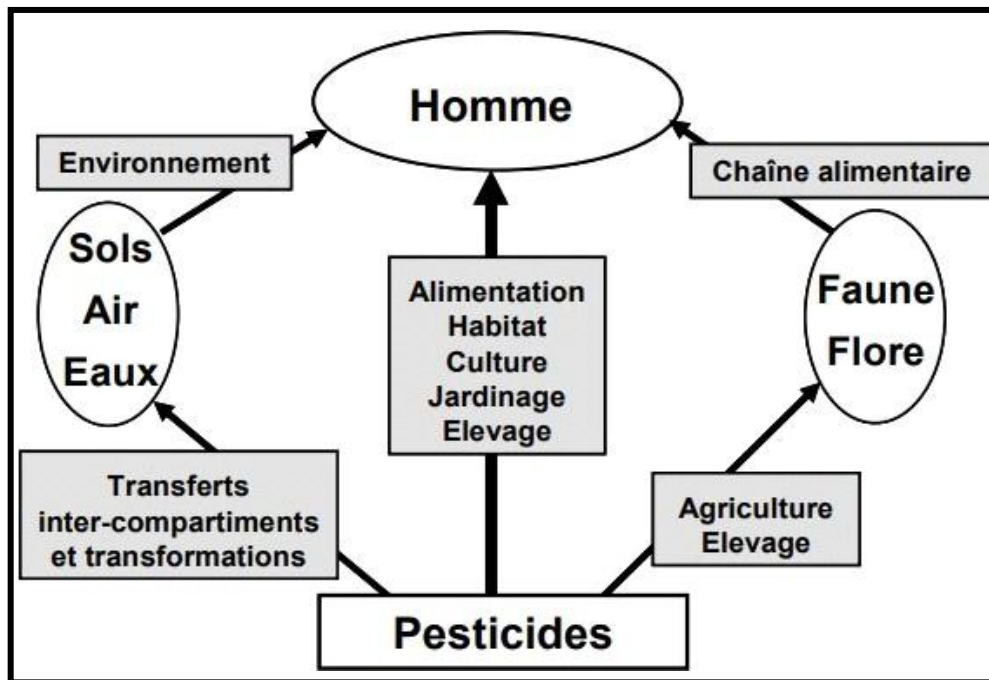
La majorité des pesticides peuvent être absorbés à travers toute la surface corporelle et ce, en quantité suffisante pour causer des effets systémiques tant aigus que chroniques en plus des effets dermatologiques et oculaires possibles. Les pesticides peuvent être absorbés plus facilement par certaines régions corporelles comme le cuir chevelu, le front, les yeux et les organes génitaux (**Samuel et Saint-Laurent, 2001**).

### **2.2. Exposition respiratoire :**

L'exposition par les voies respiratoires constitue la voie d'intoxication la plus rapide et la plus directe. Les pesticides qui sont normalement appliqués sous forme d'aérosol, de brouillard ou de gaz peuvent facilement être inhalés. Ces produits peuvent aussi adhérer à des particules de poussières en suspension et parfois même à la fumée de cigarette. Le risque d'exposition par cette voie est normalement plus important lorsque les travaux sont effectués dans un espace fermé, comme une serre ou un tunnel de culture (**Samuel et Saint-laurent, 2001**).

### **2.3. Exposition orale (digestive) :**

Les intoxications les plus sévères se produisent lorsque le pesticide est accidentellement ingéré. L'absorption accidentelle se produit principalement par la contamination des mains ou d'aliments (**Piche, 2008**) (**Figure 31**).



**Figure 31:** Modes d'exposition de l'homme et des milieux par les pesticides (CPP, 2002).

Les pesticides touchent deux groupes de populations :

- **Exposition professionnelle :** concerne essentiellement les personnes manipulant les produits, au moment de la préparation, de l'application et du nettoyage des appareils de traitement. Les agriculteurs constituent une population particulièrement exposée qui forme un groupe sentinelle pour l'observation d'éventuels effets des pesticides (Merhi, 2008).
- **Exposition non professionnelle :** L'ensemble de la population peut être exposé aux pesticides lors des usages domestiques ou d'entretien des jardins mais surtout à des résidus de ces pesticides au travers de son environnement (eau, air, particules en suspension, poussières) et de son alimentation (Merhi, 2008).

### 3. Pesticides et risque sanitaire :

#### 3.1. Perturbateurs endocriniens :

##### 3.1.1. Définition :

Les définitions officielles des perturbateurs endocriniens sont variables selon les organismes régulateurs internationaux. Cela crée des difficultés d'interprétation (Lombard, 2018).

- Définition de l'Union européenne :

En 2012, l'Union européenne a défini la notion de perturbateur endocrinien dans sa réglementation (EU) n° 528/2012, règlement délégué 2017/2100 du 4 septembre 2017.

« Une substance aurait des propriétés perturbatrices du système endocrinien pouvant causer des effets néfastes chez l'homme si, selon les critères (a) à (d) du point 2 de l'annexe, elle répond à tous les critères suivants, sauf si les effets indésirables identifiés ne sont pas pertinents pour l'homme :

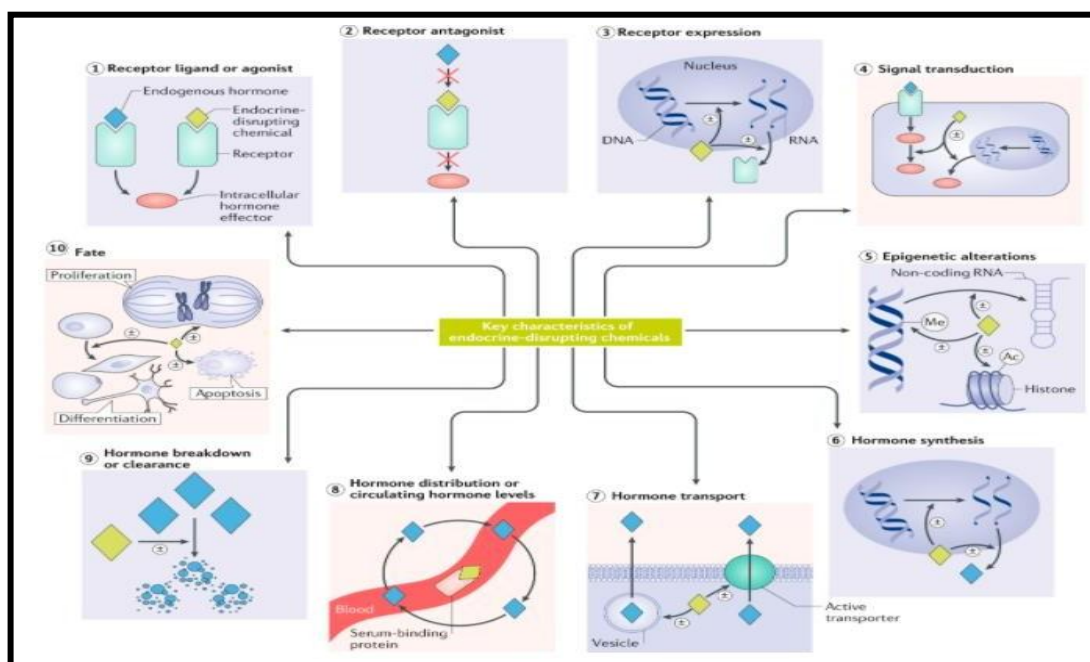
- Effet néfaste dans un organisme intact ou sa progéniture, dans la morphologie, la physiologie, la croissance, le développement, la reproduction ou la durée de vie d'un organisme, d'un système ou d'une (sous-) population entraînant une altération de la capacité fonctionnelle, une altération de la capacité à compenser le stress supplémentaire ou une augmentation de la susceptibilité à d'autres influences ;
- Mode d'action endocrinien, modification des fonctions du système endocrinien ;
- L'effet défavorable est une conséquence du mode d'action endocrinien »

Le point 2 définit les effets néfastes sur l'homme pour l'identification de la substance comme perturbateur endocrinien.

### 3.1.2. Mécanisme d'action des perturbateurs endocriniens sur le mécanisme hormonal :

Plusieurs dizaines de composés synthétiques semblent interférer avec l'activité hormonale de plusieurs façons. Certains de ces perturbateurs endocriniens imitent une hormone en se liant à son récepteur et en activant la même réponse que l'hormone naturelle ou une réponse plus forte, et certains stimulent la production de plus de récepteurs hormonaux ; toutes ces substances peuvent amplifier les effets de l'hormone endogène. D'autres parts, certains composés se lient à un récepteur et déclenchent un effet plus faible que ne le ferait l'hormone naturelle, et certains ne produisent aucun effet biochimique mais empêchent l'action hormonal simplement en occupant le site de l'hormone appropriée sur le récepteur (**Hollander, 1997**).

Certains P.E se lient aux protéines porteuses, réduisant ainsi la disponibilité de ces protéines pour transporter les hormones dans la circulation sanguine. D'autres modifient le niveau d'hormones endogènes en accélérant leur dégradation et leur élimination ou en désactivant les enzymes qui facilitent leur dégradation ; certains réagissent directement avec les hormones pour modifier leur structure ou affecter leur synthèse (**Hollander, 1997**) (**figure 32**).



**Figure 32 : Action des perturbateurs endocriniens sur l'organisme (institut internationaldu cancer)**

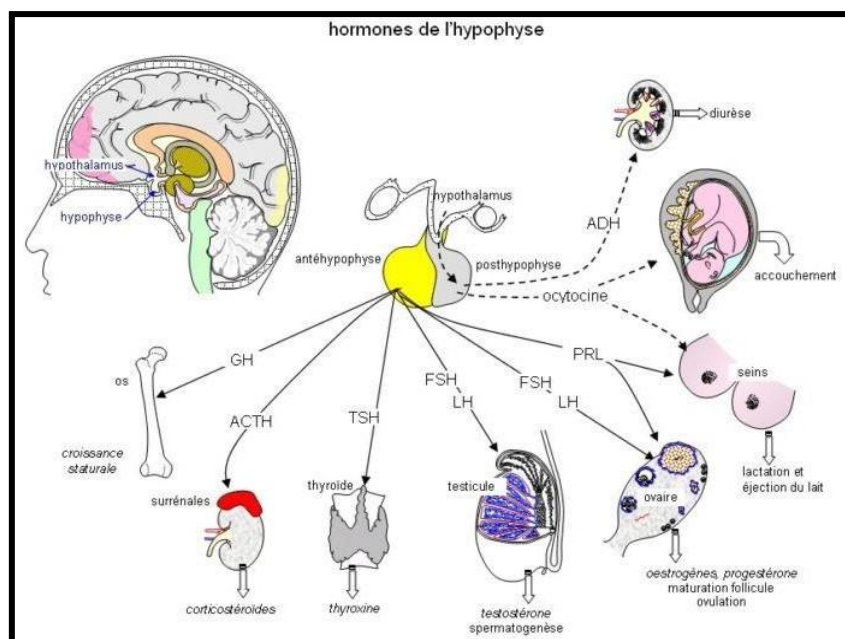
### 3.1.3. Organes cibles des perturbateurs endocriniens :

Les perturbateurs endocriniens peuvent agir sur tous les systèmes hormonaux importants de l'organisme dont l'épiphyse, l'hypophyse, la thyroïde et les glandes parathyroïdes, le thymus, les glandes surrénales, le pancréas, les ovaires et les testicules : axe hypothalamo-hypophysaire-gonades, axe thyroïdien et axe surrénalien.

Les perturbateurs endocriniens pourraient aussi agir sur le système neuroendocrinien et métabolique. En plus des récepteurs du système reproducteur des thyroïdes et des surrénales, les perturbateurs endocriniens pourraient se fixer sur les récepteurs d'autres tissus non glandulaires, comme le cerveau qui produit des neuromédiateurs, et l'appareil digestif (estomac, intestins, tissu adipeux, pancréas, foie, reins et cœur) (Lombard, 2018) (figure 33).

### 3.1.4. Effet faible dose :

Classiquement, les résultats de liens entre les expositions aux perturbateurs endocriniens et les problèmes de santé proviennent d'étude à haute dose suite à des accidents industriels et agents pharmaceutiques ayant des effets néfastes inattendus sur la santé. L'explosion en 1976 d'une usine chimique à Seveso, en Italie entraînant une exposition humaine à de grandes quantités de 2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-p-dioxine (TCDD) et le dépôt de ce produit chimique dans les terres environnantes a fourni des preuves claires que la TCDD a des propriétés de perturbateurs endocrinien chez les humains suite à des expositions à fortes doses (**Eskenazi et al., 2004 ; Pesatori et al., 2003**). Contrairement à ces expositions à forte dose, les expositions humaines typiques aux P.E se produisent à de faibles doses (**Vandenberg, 2014**). Un nombre relativement important de preuves suggère que les P.E, et en particulier les produits chimiques environnementaux qui imitent les hormones endogènes, ont des effets similaires à faibles doses (**Vandenberg, 2014**), de ce fait les P.E pourraient provoquer à de faibles ou moyennes doses des effets plus importants, voire opposés, à ceux observés à fortes doses (**Lombard, 2018**).



**Figure 33: Système hormonal (Nathan,2017).**

### 3.2. Pesticides et troubles de la reproduction :

Les effets engendrés, peuvent être réversible, permanents ou même transgénérationnels, se produisent dans la progéniture, car l'exposition peut avoir lieu pendant la grossesse et la période intra-utérine l'enfance ou plus tard. La voie d'exposition, la dose, l'âge, le sexe et le génotype (susceptibilité de l'individu) sont des facteurs importants qui peuvent déterminer le trouble de la reproduction (**Stoytcheva, 2011**), parmi les différentes pathologies causées par des pesticides et en lien avec les troubles de reproduction on retrouve (**Bretveld et al., 2006**) :

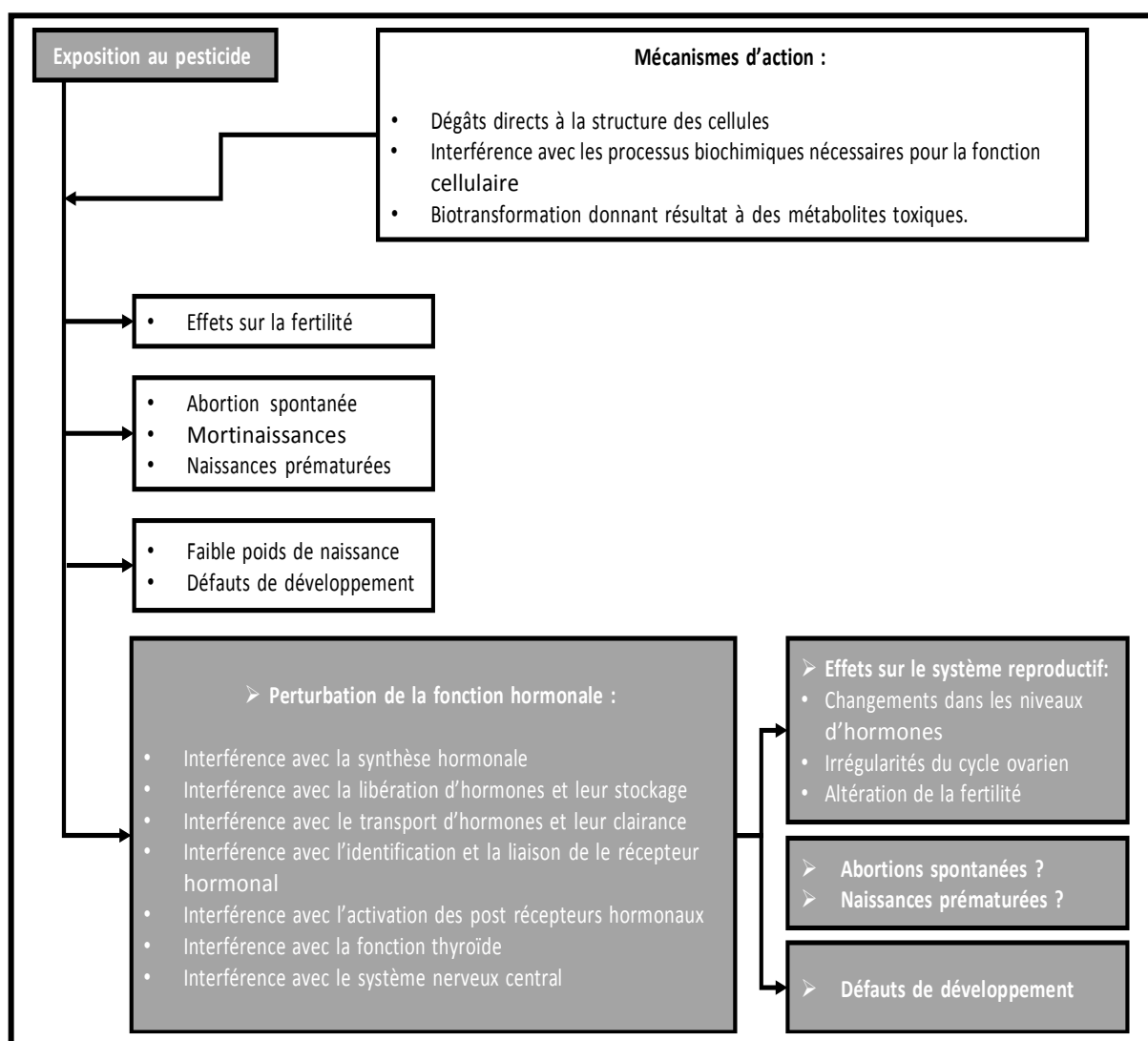
- Les troubles du cycle menstruel : les femmes qui utilisaient des pesticides probablement actifs sur le plan hormonal avaient une probabilité accrue de 60 à 100 % d'avoir des cycles longs, des règles manquées et des saignements intermenstruels par rapport aux femmes qui n'avaient jamais utilisé de pesticides ;
- Infertilité : Dans une étude aux États-Unis, il a été observé que les femmes infertiles étaient trois fois plus susceptibles d'avoir déjà été exposées à des pesticides et neuf fois plus susceptibles d'avoir jamais travaillé dans l'agriculture. Cependant, une association était présente lorsque seule l'exposition aux herbicides était prise en compte ;
- Avortement spontané/ mortinaissance : Un certain nombre d'études ont rapporté que chez les femmes professionnellement exposées aux pesticides et/ou travaillant dans le secteur agricole, les risques d'avortement spontané et de mortinaissance semblaient être significativement accrus ;
- Malformations congénitales : Des études portant sur des malformations congénitales spécifiques ont trouvé des associations entre le travail agricole et les fentes orofaciales, l'hypospadias, le retour veineux anormal total, le spina bifida et les défauts de réduction des membres, bien que la relation avec les défauts de réduction des membres ait été contredite par une autre étude.

Cependant ces effets s'ils existent sont probablement modérés et difficiles à mettre en évidence par des études comportant trop peu de sujets, reposant sur des estimations de l'exposition trop imprécises ou ne prenant pas en compte tous les facteurs de confusion (**Tron et al., 2001**).

#### 3.2.1. Reprotoxicité chez la femelle :

La reprotoxicité comprend l'altération des fonctions et/ou de la capacité de reproduction et/ou pouvant entraîner des effets néfastes sur la descendance. La reprotoxicité peut se traduire par des effets sur la fertilité ou sur le développement embryonnaire (**Stadler, 2014**).

Les pesticides peuvent causer une toxicité pour la reproduction par plusieurs mécanismes différents : dommages directs à la structure des cellules, interférence avec les processus biochimiques nécessaires au fonctionnement normal des cellules et biotransformation entraînant des métabolites toxiques (**figure 34**).



**Figure 34 :** Effets des pesticides sur la reproduction chez la femelle (**Bretveld et al., 2006**).

Les études qui ont été menées et qui ont observés des effets connus sont pour la plupart des études impliquant des animaux de laboratoires (in vivo) ou des cultures cellulaires (in vitro) et sont souvent les premiers indicateurs d'effets potentiels sur la reproduction (, de ce fait des études on démontrées une modulation des concentrations hormonales causée par des pesticides : le lindane et l'atrazine et la simazine provoquent une diminution des taux

d'œstradiol circulant chez le rat (**Eldridge et al., 1994**, **Gojmerac et al., 1996**), au début de la grossesse, les concentrations de progestérone ont diminué après un traitement au DDT chez le lapin (**Lindenau et al., 1994**), ainsi que l'irrégularité et troubles du cycle ovarien, anovulation et des défaut d'implantation (**Bretveld et al., 2006**).

### 3.3. Effets des pesticides sur le système endocrinien :

Les perturbateurs endocriniens peuvent interférer avec la synthèse, le transport, le métabolisme et l'élimination des hormones diminuant ainsi la concentration des hormones, parmi ces PE en retrouve les pesticides qui pourraient être à l'origine d'une grande variété d'effets délétères sur l'organisme tels des cancers (du sein, de la prostate et des testicules), des atteintes de la fonction reproductrice (problèmes de fertilité masculine, malformations de l'appareil génital masculin) ainsi que des effets sur le système immunitaire et sur la fonction thyroïdienne. Par exemple, la production d'hormones thyroïdiennes peut être inhibée par une dizaine de pesticides perturbateurs endocriniens (amitrole, cyhalothrine, fipronil, ixoxynil, manèbe, mancozèbe, pentachloronitro-benzène, prodiamine, pyriméthanol, thiazopyr, ziram, zinèbe) (**Mnif et al., 2011**). Une récente étude souligne l'importance de l'exposition paternelle dans la transmission des altérations des cellules germinales à l'enfant.

Cette étude indique que des modifications géniques et épigénétiques, telles que des mutations entraînant une instabilité génétique ou une suppression de l'apoptose des cellules germinales, peuvent être transmises à partir du père dans le fluide séminal et montre ainsi l'impact de l'exposition paternelle dans l'apparition des pathologies sur le développement *in utero* de l'enfant mais également de son système endocrinien et reproductif (**Cordier, 2008**).

# Partie Expérimentale

# Chapitre I

## Matériel et méthodes

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

## **1. Objectif de l'étude**

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

## **2. Modèle animal**

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

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

## **3. Suivre et prise de poids**

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

### **1.1. Examens microscopique :**

L'examen microscopique a été réalisé en suivant deux principales étapes, l'élaboration des coupes histologique, et la réalisation des mesures morphométriques. Ces étapes sont ordonnées comme suit :

➤ **Fixation des échantillons :**

Les glandes surrénales et ovaires obtenues sont mis dans des cassettes identifiées, ces dernières sont ensuite fixées dans du formol dont le but de conserver les tissus dans un état aussi proche que possible de leur état vivant, ainsi arrêter toute activité mitotique et enzymatique et le durcissement des pièces pour les préparer aux étapes qui suivront.

➤ **Déshydratation :**

Passage des cassettes dans six bacs d'alcool a concentration croissante (alcool dilué à 50% jusqu'à alcool absolu à 100%). Le but de cette étape est d'éliminer l'eau des tissus pour pouvoir réaliser une coupe fine et ainsi préparer l'étape d'inclusion à la paraffine du fait qu'elle soit hydrophobe.

➤ **Imprégnation :**

Les cassettes sont ensuite mises dans 2 bacs de xylène qui joue le rôle d'éclaircissement afin d'éliminer les traces d'alcool absolu.

➤ **Inclusion :**

Cette étape consiste à mettre les cassettes dans 2 bacs de paraffine fondue qui infiltre toutes les cellules, pour but la réalisation des coupes fines (d'une épaisseur de 2 à 5  $\mu\text{m}$ ).

Ces trois dernières étapes citées ci-dessous sont réalisés par un automate nommé « Appareil de circulation » muni de six bacs d'alcool, deux bacs de xylène et deux bacs de paraffine programmé en 2 heures pour chaque bac et 1 heure pour chaque bac de paraffine et cette opération est réalisé 24 heures précédant l'étape suivante (**Voir figure 35**).



**Figure 35 : Appareil de circulation**

➤ **Enrobage et Mise en bloc :**

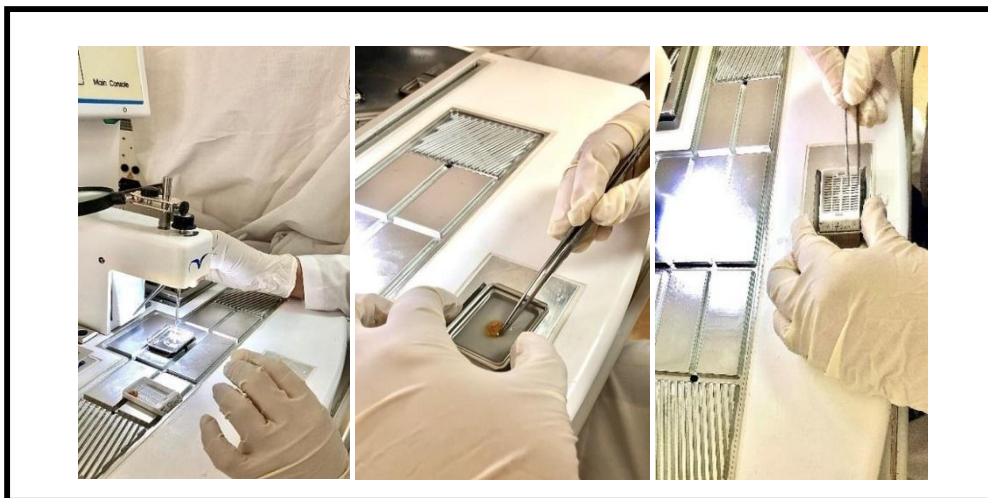
L'étape d'enrobage se fait dans un appareil d'enrobage qui contient de la paraffine et est muni de deux blocs l'un pour le dépôt des moules en acier, l'autre pour les cassettes contenant les organes et deux plaques, une dont la température est maintenue à 70°C comme pour tout le reste de l'appareil et l'autre plaque qui se trouve à l'écart qui elle est une petite plaque refroidissante, l'opération se fait ainsi :

- Remplissage du moule en acier « Barres de Leuckart » par la paraffine liquide ; dépôt de l'organe qui se trouve dans la cassette sur le moule à l'aide d'une pince sur la même position et orientation sur lequel il a été placé puis fixer sur la petite plaque refroidissante et ensuite renfermer (**Voir figure 36**).

- Placer le moule dans l'appareil refroidissant après enrobage à la paraffine dont la température est maintenue à 20°C pour l'obtention d'un bloc de paraffine solide contenant l'organe (**Voir Figure 37 et 38**).



**Figure 36 :** Appareil d'enrobage



**Figure 37.1 :** Remplissage à la paraffine.

**Figure 37.2 :** Fixation de l'organe sur la plaque refroidissante.

**Figure 37.3 :** Fermeture du moule avec la cassette étiquetée.



**Figure 38 : Plaque refroidissante**

➤ **Confection de coupes histologiques :**

Placer les blocs de paraffine dans le microtome, réduire l'excès de paraffine pour l'apparition du tissu (débiter à 60 microtomes) puis régler le microtome sur 2 à 3 microtomes pour former des rubans ensuite vient l'étape d'étalement qui se fait comme suit :

Placer les rubans dans l'appareil à bain marie chauffer à 45°C, ensuite plonger une lame sous le ruban pour enfin la retirer afin qu'il soit bien superposé sur la lame et enfin elle sera mise à sécher en position inclinée (**Voir Figure 39**).



**Figure 39.1 : Dépôt du bloc dans le microtome**

**Figure 39.2 : coupe de l'échantillon (Formation d'un ruban)**



**Figure 40.3** : Dépôt du ruban dans le bain marie

**Figure 40.4** : Etalement du ruban sur une lame

➤ Déparaffinage :

Après avoir placé les lames dans un chariot métallique (porte lames), on le dépose dans une étuve à 65°C pendant 15 à 30 min et cela dans le but d'éliminer la paraffine périphérique en sorte que l'organe seul soit fixé sur la lame (**Figure 41**).



**Figure 41** : Etuve

➤ **Coloration :**

La coloration utilisée est l'hématoxyline-éosine (HE) pour accentuer le contraste et différencier les différentes parties du tissu, les noyaux sont colorés par l'hématoxyline le cytoplasme par l'éosine. Pour cette étape on utilise un automate appelée appareil de coloration et dont le fonctionnement est comme suit (**Figure 42**) :

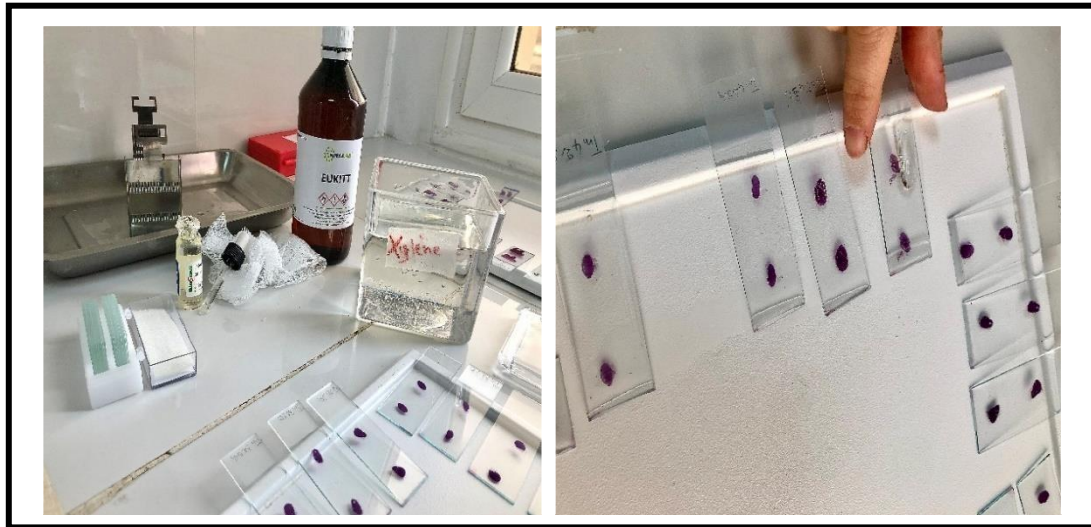
- Passage du chariot dans 5 bacs de xylène, 30sec chacun pour le déparaffinage total ;
- 3 bains d'alcool à degré décroissant (100%, 85%, 70%), 30 sec chacun pour la réhydratation des tissus et préparation à la coloration ;
- 02 bacs d'eau pour rinçage ;
- 01 bac d'hématoxyline pendant 1 min pour la coloration des noyaux ;
- 02 bacs d'eau pour rinçage ;
- 01 bac de carbonate de lithium pour accentuer le bleu du noyau ;
- 02 bacs d'eau pour rinçage ;
- 02 bacs d'éosine, 1 min chacun pour la coloration du cytoplasme ;
- 02 bacs d'eau pour rinçage ;
- 03 bacs d'alcool à degré croissant (70%, 85%, 100%) pour la déshydratation et aussi pour éliminer l'excès de coloration ;
- 03 bacs de xylène, 30 sec chacun pour l'éclaircissement des lames.



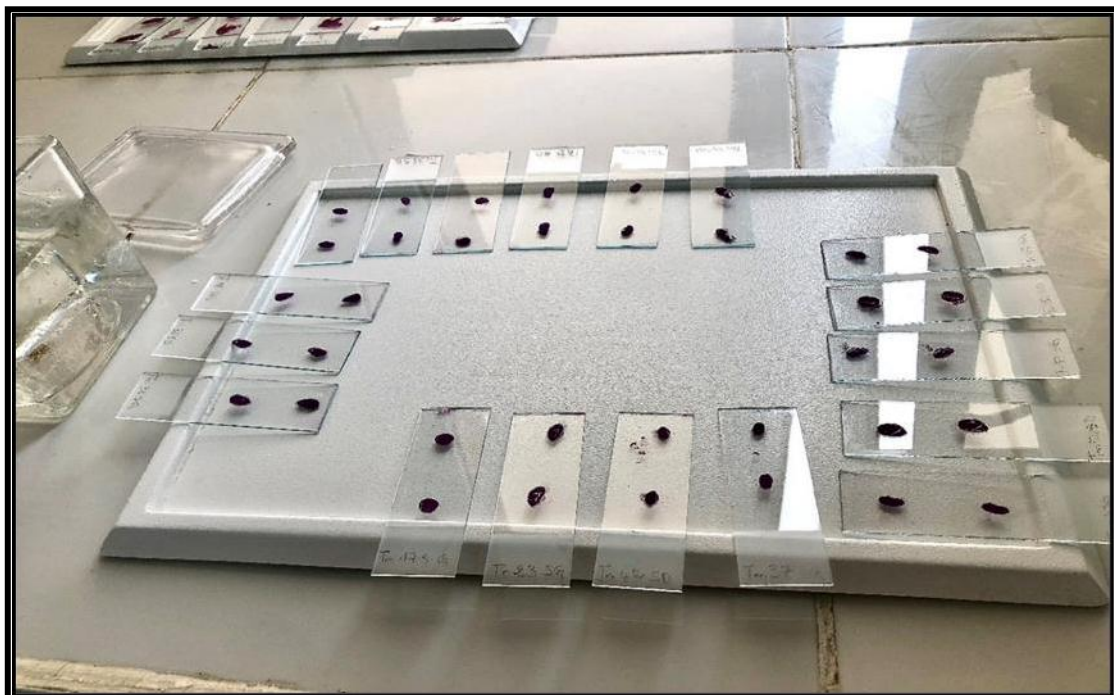
**Figure 42 : Automate de coloration histologique**

➤ **Montage des lames :**

Pour le montage des lames, nous avons utilisé une résine synthétique « Eukitt » qui a pour but de coller la lamelle sur la lame après avoir déposé une goutte sur celle-ci donnant aussi une clarté à cette lame (**Figure 43 et 44**).



**Figure 43 : Montage des lames**



**Figure 44 : Lames obtenues après coloration à l'HE**

## 2. Réalisation des mesures morphométriques :

Pour réaliser les mesures morphométriques, on a utilisé un logiciel « **Axio Vision, version 4.8.2.0** » de la compagnie **Carl Zeiss Micro Imaging GmbH**. Ces mesures sont ordonnées comme suit pour l'ovaire :

- **Diamètre des follicules et des ovocytes** : Ce paramètre est apprécié par 3 mesures différentes en prenant comme limites, la membrane basale pour le follicule et la zone pellucide pour l'ovocyte. Chaque mesure a été faite par le grossissement le plus adapté.
- **Epaisseur de l'ovaire** : La mesure a concerné l'épaisseur de la zone corticale, de l'albuginée et de l'épithélium germinatif. Elle est réalisée par différentes prises au grossissement le plus adéquat.

Et pour la glande surrénale seule une observation histologique des différentes zones comme suit :

- Le cortex qui comprend la zone glomérulaire, fasciculée et réticulaire ainsi que la médullaire.

## 3. Analyses statistiques :

Les données obtenues de la morphométrie ont été traitées avec le programme « **JASP version 0.15.0.0, 2020** » qui est un programme d'analyses statistiques qui permet d'utiliser des procédures d'analyses standards avec une facilité d'utilisation. Et le logiciel « **Microsoft office Excel, 2010** » de Microsoft Corporation.

# Chapitre II

## Résultats et discussion



Afin d'évaluer les effets d'une exposition à un pesticide a base d'abamectine sur la fonction ovarienne et surrénalienne, nous avons réalisé une expérimentation sur des lapines de souche synthétique âgées de 6 mois, nourries ad libitum. Les animaux étaient répartis en lots ; un lot témoin, un lot traité avec une dose de 6 mg/kg. Le poids initial des animaux était de 4466.071g, 4419.583g pour le lot témoin et le lot Tr respectivement. Tous nos résultats sont exprimés par la moyenne des paramètres étudiés  $\pm$  l'erreur standard à la moyenne (ESM).

Les lapines du groupe traitées avec 6 mg/Kg de pesticide ne présentaient aucun signe clinique après gavage. Lors de l'autopsie aucune lésion n'a été constatée sauf pour les deux lapines décédées à la fin de l'expérimentation. Quatre mortalités ont été également rapportées après 60 jrs de l'expérimentation chez le groupe traité.

Des travaux sur d'autres pesticides, notamment ceux de **Kapoor et al., (2014)**, indiquent que des lapins traités avec une dose unique de 20mg/Kg d'Imidaclopride présentaient quelques symptômes de toxicité, tels que ; salivation, diarrhée, tremblement et dyspnée et aucune mortalité n'a été enregistrée dans leurs travaux. Les mortalités enregistrées dans le lot traité pourraient être justifiées par d'autres facteurs.

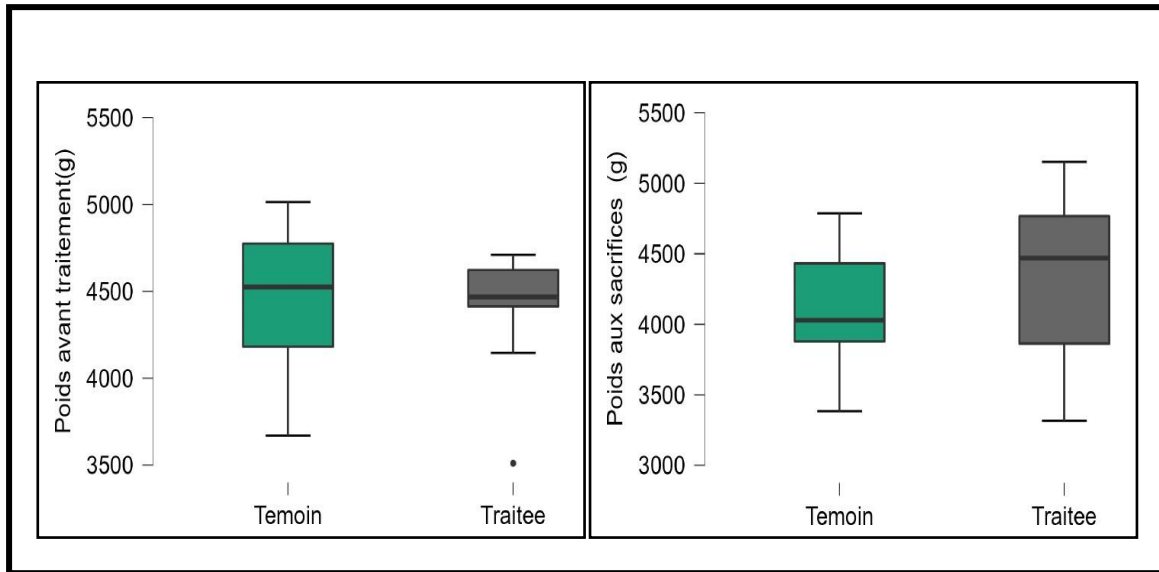
### **1. Poids corporel et prise de poids :**

Après gavage, une diminution de la consommation d'aliment et d'eau est observée chez tous les individus des groupes traités. Cependant, au bout de trois jours, les animaux traités ont repris progressivement leur consommation en aliment et en eau. Les poids initiaux des animaux étaient de  $4466.071 \pm 384.574g$ ,  $4419.583 \pm 326.938g$  pour le lot témoin, le lot Tr respectivement. Il est à noter qu'en fin d'expérimentation les poids des animaux étaient de  $4131 \pm 426.106g$  pour le lot témoin,  $4342.67 \pm 568.838g$  pour le lot Tr (**Figure 45**).

Aucune différence significative n'est observée entre le poids final des animaux des différents lots ( $P > 0.05$ ). Cependant, la perte de poids du groupe traité (Tr) est significativement inférieure ( $P > 0.05$ ) à celui du témoin.

Une étude chez les rats a révélé une baisse significative du poids corporel traité par le mancozebe et le mélange de quatre pesticides (**Amiour et Leghouchi, 2017**). D'après une autre étude des doses moyennes et élevées de cyperméthrine a montré une perte de poids corporel de

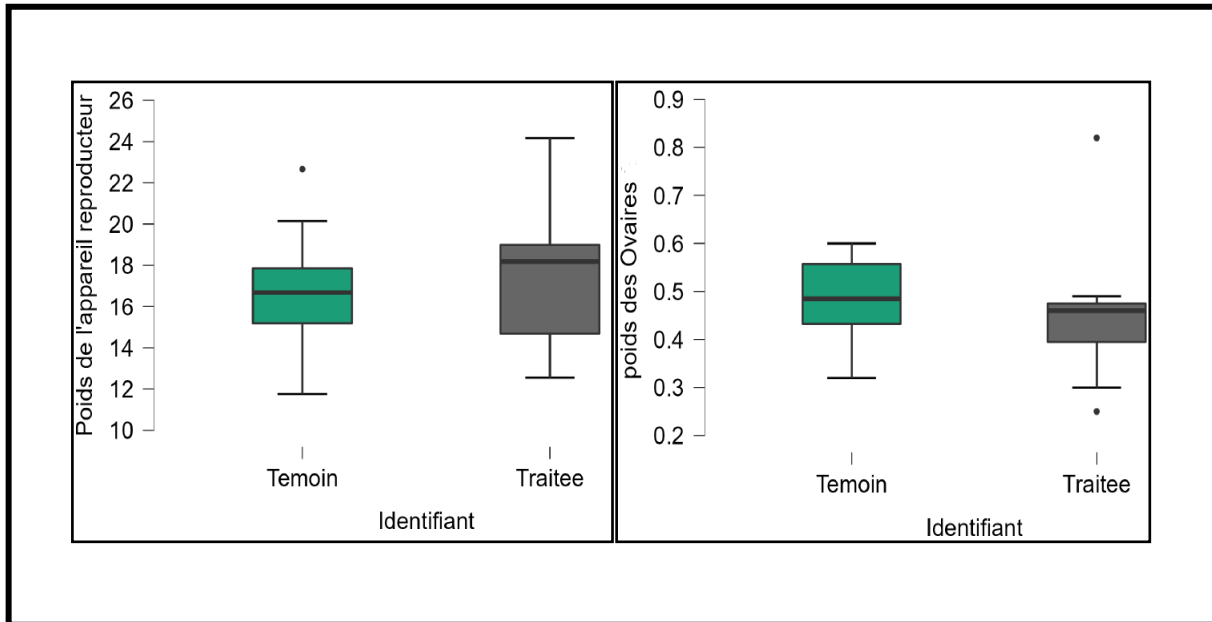
5.77%, 8.16%, 12.34% respectivement et cela pendant trois mois progressivement (Al-Hamdani et Yajurvedi, 2017).



**Figure 45 :** Poids avant traitement et poids aux sacrifices exprimés en (g) en fonction du lot.

## 2. Poids de l'appareil reproducteur et des ovaires :

Après sacrifice, l'appareil reproducteur et les deux ovaires sont pesés. Pour l'appareil reproducteur, les poids moyens obtenus sont de  $16.744 \pm 2.705\text{g}$  pour le lot témoin, de  $17.633 \pm 3.294\text{g}$  pour le lot Tr. Les ovaires du groupe témoin pesaient  $0.479 \pm 0.095\text{g}$ , ceux du lot Tr  $0.450 \pm 0.140\text{g}$ . Aucune différence significative n'est observée entre les 2 lots pour les deux paramètres étudiés ( $P > 0.05$ ) (**Figure 46**)



**Figure 46 :** Poids vifs en (g) de l'appareil reproducteur et des ovaires dans les deux lots.

### 3. Histo-morphométrie de l'ovaire :

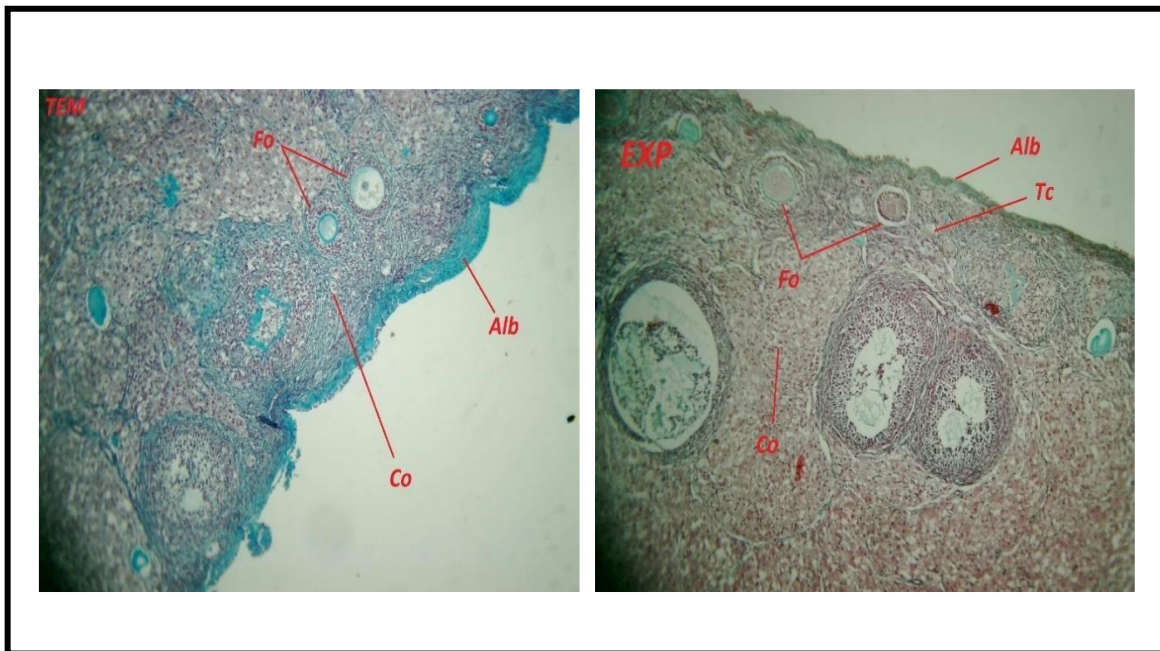
#### 3.1. Observation histologique :

L'observation des ovaires du lot témoin au microscope optique nous indique une organisation générale sans lésions tissulaires.

Des altérations sont notées dans la structure générale des ovaires des animaux traités, Une prolifération du tissu conjonctif est observée dans le cortex ovarien des lapines du lot traité.

Chez les sujets du groupe traité, on observe des follicules de plus grande taille à différent stade de développement et ceci due à la prolifération de la granulosa ou bien par le décollement des ovocytes de la granulosa ou entre la granulosa et les thèques

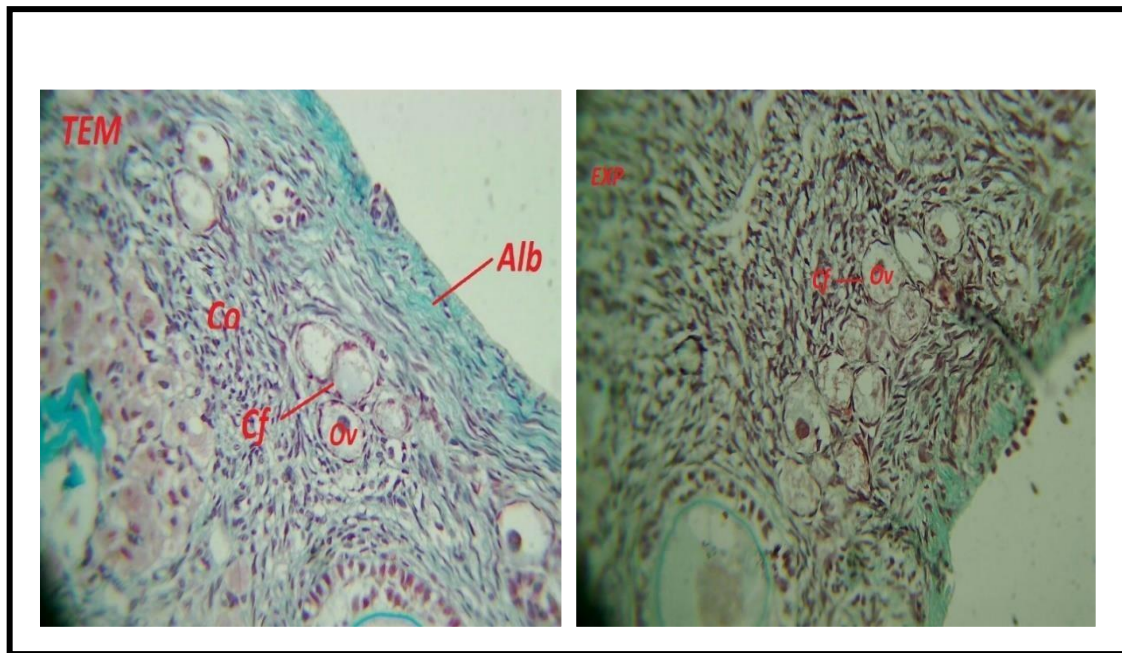
interne et externe, les cellules de l'épithélium germinatif sont moins apparentes dans le lot traité que dans le lot témoins (**figure 47**).



**Figure 47** : Organisation générale de l'ovaire. (TEM. Gx10) : Témoin, (EXP.Gx10) : Lot traité, (Co) : Cortex ovarien, (Alb) : Albuginée, (Fo) : Follicules, (Tc) : Tissu conjonctif.

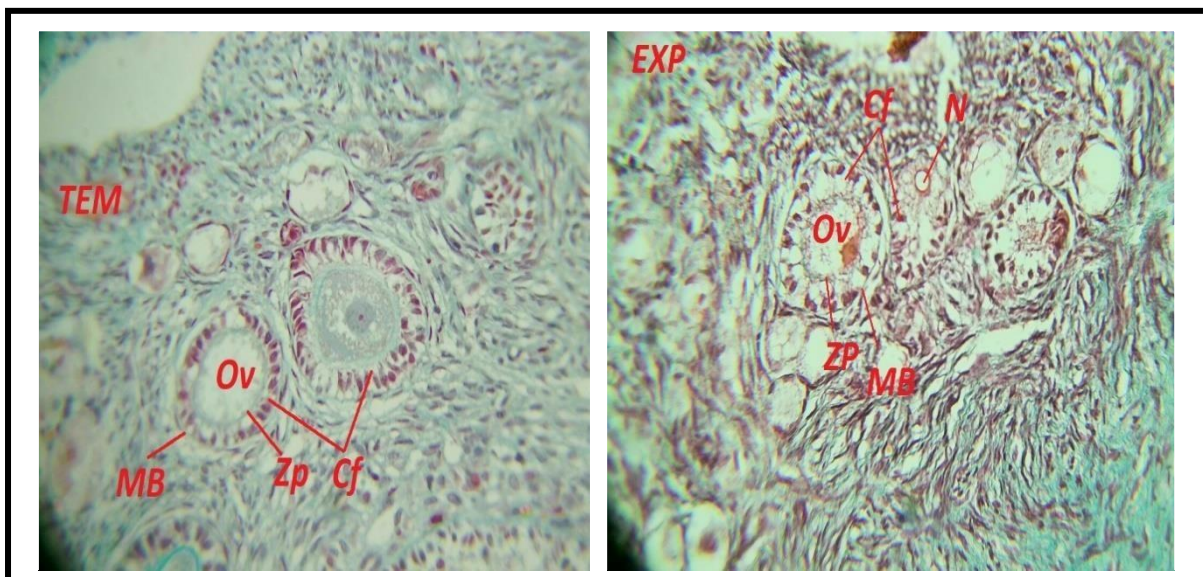
(Ullah *et al.*, 2006) ont observé des modifications histologiques sur des ovaires de lapines traitées avec des doses répétées de Cyperméthrine sur une courte période. En effet, ils ont observé une prolifération du tissu conjonctif dans le cortex ovarien. De plus, ce changement de structure est prononcé chez les sujets traités avec une très forte dose du pesticide. Ces résultats corroborent nos observations histologiques indiquant que l'abamectine agit sur la structure ovarienne de nos animaux traités avec les doses de 6 mg/Kg.

Chez les individus du lot témoin, les follicules primordiaux sont de petite taille et bien structurés avec aucun signe de toxicité. On y distingue les ovocytes entourés d'une seule couche de cellules folliculeuses aplaties. Cependant, chez les individus des lots traités, les follicules primordiaux semblent déformés et de taille réduite comparé au lot témoin (**Figure 48**),



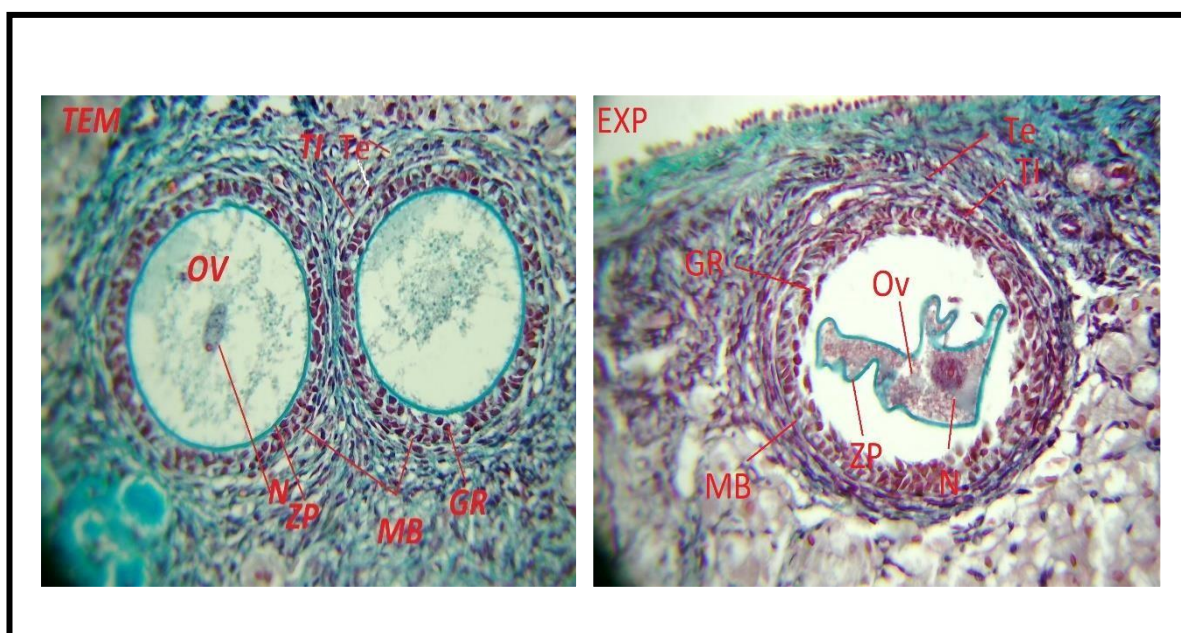
**Figure 48:** Micrographie de follicules primordiaux au sein des deux lots observés. (TEM Gx40) : Témoin. (EXP Gx40) : Lot traité avec 6 mg/kg de VT. (OV) : Ovocyte. (Cf) : cellule folliculaire primordial.

Les follicules primaires du lot témoin sont de structure homogène intègre sans signes de toxicité. On distingue facilement une seule couche de cellules folliculaires entourant l'ovocyte avec sa zone pellucide. Au sein des lots traités, l'ovocyte et la couche de cellules folliculaires sont de structure irrégulière (**figure 49**).



**Figure 49 :** Micrographie de follicules primaires observés dans les deux lots. (TEM Gx40) : Lot témoin. (EXP Gx40) : Lot traité avec 6 mg/kg/p.v. (OV) : Ovocyte, (Cf) : Cellules folliculaires du follicule primaire. (ZP) : Zone pellucide. (MB) : Membrane basale. (N) : Noyau de l'ovocyte.

Les follicules secondaires du lot témoin est de structure homogène et régulière, L'ovocyte est entouré de deux couches de cellules folliculaires et les deux thèques interne et externe y sont présentes. Cependant, chez le lot traité les observations ont montré des structures irrégulières de l'ovocyte et du follicule ou ses derniers présentes une dissociation entre l'ovocyte et les cellules de la granulosa ou aussi entre la granulosa et les cellules de la thèque interne (**Figure 50**).

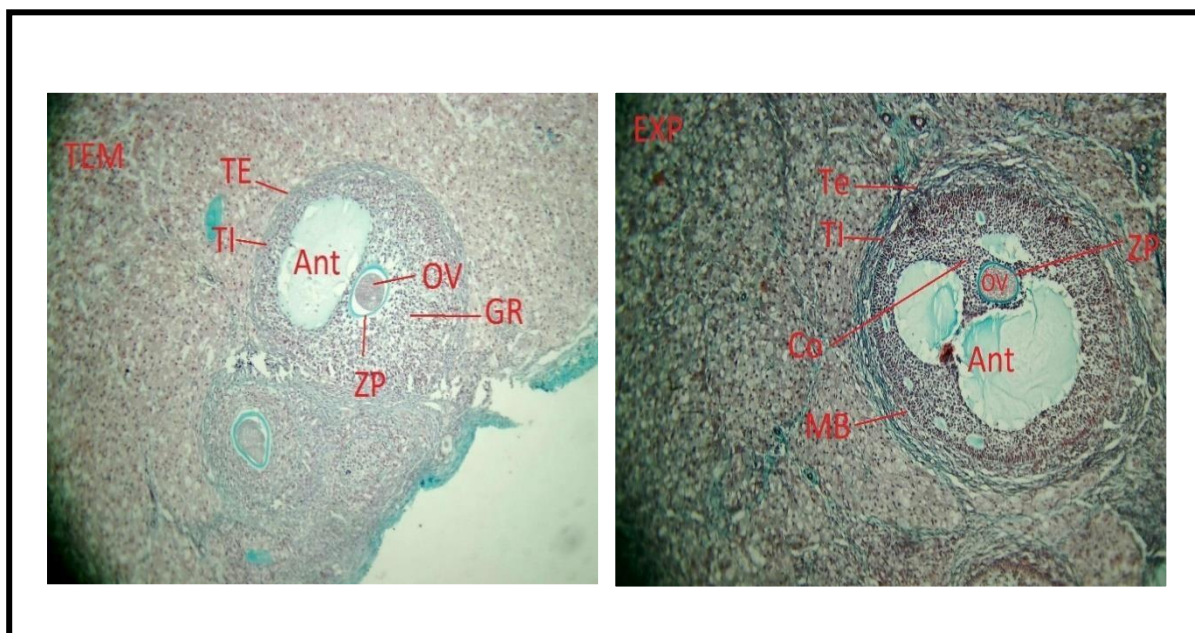


**Figure 50** : Micrographie de follicules secondaires observés dans les deux lots. (TEM Gx40) : Lot témoin, (EXP Gx40) : Lot traité avec 6 mg/kg/p.v. (OV) : Ovocyte, (N) : Noyau, (ZP) : Zone pellucide, (GR) : Granulosa, (MB) : Membrane basale, (TI) : Thèque interne, (TE) : Thèque externe.

Une étude indique que le pesticide organochloré methoxychloré induit une inhibition de la formation de jonctions entre les cellules de l'ovocyte et du cumulus, supprimant ainsi l'activité d'organisation des follicules dirigés vers les ovocytes. Les ovocytes à tous les stades de développement sont entourés de cellules cumulus et peuvent communiquer par des canaux à jonction lacunaire. Une telle communication entre les cellules ovarienne via les jonctions lacunaires peut également être impliquée dans le contrôle du développement folliculaire, de la maturation méiotique des ovocytes et de la croissance et de la régression lutéale (**Tiemann, 2008**).

Le follicule tertiaire des deux lots est bien structuré, la cavité folliculaire est évidente et bien formée, avec un cumulus oophorus entourant l'ovocyte. Les thèques,

internes et externes, sont également présentes. Chez le lot traité en remarque un début d'apoptose au niveau des cellules de la granulosa (**Figure 51**).



**Figure 51** : Microphotographie de follicules cavitaires observés dans les deux lots. (TEM Gx10) : Lot témoin, (EXP Gx10) : Lot traité avec 6 mg/kg/p.v, (OV) : Ovocyte, (Ant) : Antrum, (Co) : Cumulus oophorus, (ZP) : Zone pellucide, (MB) : Membrane basale, (GR) : Granulosa, (TI) : thèque interne, (Te) : thèque externe.

Après un examen histologique on a constaté une diminution du nombre de follicules et une augmentation considérable d'atrésie folliculaires chez les groupes traités menant à une dégénérescence des follicules en développement et des corps jaunes, et une augmentation significative des follicules atrophiés.

D'après (**Osman, 1985**), on considère qu'un follicule est en cours d'atrésie ou de régression chaque fois que l'on trouve deux ou plusieurs cellules de la granulosa pycnotique dans une seule section ou si l'ovocyte présente des signes de dégénérescence, ou encore un amincissement du cumulus oophorus comme prévu.

Une autre étude vient confirmer tous nos résultats et cela dit que les ovaires traités avec du lannate pendant 3 semaines ont montré de nombreux follicules dégénérés. La plupart des ovocytes ont été complètement détruits et il ne restait qu'un anneau vide de cellules de la granulosa. Les changements atrétiques étaient visibles dans un grand nombre de follicules et comprenait la dissociation des cellules du cumulus granulosa des ovocytes, la perturbation de la zone pellucide, des débris cellulaires dans l'antrum et

des noyaux pycnotique dans les couches de cellules de la granulosa et de la thèque. Après 6 semaines les ovaires des animaux traités se sont avérés être chargés de follicules atrésiques qui occupe la majeure partie du stroma (**Saleh et al., 2014**).

Un autre mécanisme dans l'atrésie folliculaire induite par les pesticides semble être médié par le stress oxydatif. Le mathalion, par exemple qui est un pesticide organochloré qui diminue le pool folliculaire en augmentant l'incidence de l'atrésie folliculaire cela est dû à l'apoptose des cellules de la granulosa sous l'effet du stress oxydatif qui a renforcé la formation des radicaux libre (**Bhardwaj et Saraf, 2014**)

### 3.2. Epaisseur des couches de l'ovaire :

Les épaisseurs des couches de l'ovaire sont moins importantes dans le lot témoin que dans le lot traité. La différence de l'épaisseur de l'épithélium germinatif entre les deux lots n'est pas significative ( $p > 0.05$ ). Une différence très significative est observée dans l'épaisseur de l'albuginée entre le lot témoin et le lot traité ( $p < 0.01$ ). La zone corticale du lot traité est plus importante que celle du lot témoin, la différence est significative ( $p < 0.05$ ). Ceci est de même pour la zone médullaire ou y a une différence hautement significative ( $p < 0.001$ ) (**Tableau VI**).

**Tableau IV** : Epaisseur des différentes couches de l'ovaire entre les deux lots.

Epaisseur ( $\mu\text{m}$ )				
	EG	Alb	ZC	ZM
<b>Témoin</b>	<b>3,97 <math>\pm</math>0,10</b> <b>(n=10)</b>	<b>19,61 <math>\pm</math>0,99</b> <b>(n=10)</b>	<b>682,85 <math>\pm</math>17,90</b> <b>(n=10)</b>	<b>613,64 <math>\pm</math>23,69</b> <b>(n=10)</b>
<b>Traité</b>	<b>4,05 <math>\pm</math>0,11</b> <b>(n=10)</b>	<b>27,42 <math>\pm</math>2,25</b> <b>(n=10)</b>	<b>745.08 <math>\pm</math>19.72</b> <b>(n=10)</b>	<b>746,95 <math>\pm</math>29,56</b> <b>(n=10)</b>

**EG** : Epithélium germinal, **Alb** : Albuginée, **ZC** : Zone corticale, **ZM** : Zone médullaire.

Il a été démontré que le methoxychlore pendant 14 jours induisait la prolifération des cellules épithéliales de surface ovarienne cultivées chez la souris (**Tiemann, 2008**)

### 3.3. Diamètre des follicules et ovocytes :

Les follicules et ovocytes sont de moindres diamètres chez le lot témoin que chez ceux du lot traité. En effet pour le diamètre des follicules primordiaux, la différence est hautement significative ( $p < 0.001$ ), pour les follicules primaires la différence est significative ( $p < 0.05$ ), pour les secondaires ainsi que pour les tertiaires il n'y a aucune signification ( $p > 0.05$ ), pour les atériques la différence est nettement significative ( $p < 0.05$ ), ensuite pour les corps jaunes la différence est hautement significative ( $p < 0.01$ ), enfin pour les follicules hémorragiques il n'y a aucune signification ( $p > 0.05$ ) (**Tableau VII**).

En deuxième lieu les diamètres des ovocytes primordiaux et primaires sont hautement significatifs ( $p < 0.01$ ) et pour les ovocytes secondaires et tertiaires il n'y a aucune différence significative ( $p > 0.05$ ) (**Tableau VII**).

**Tableau V** : Diamètres des différents follicules et ovocytes au sein des deux lots.

	Diamètre folliculaire ( $\mu\text{m}$ )				Diamètres ovocytaires ( $\mu\text{m}$ )			
	Fol.0	Fol.1	Fol.2	Fol.3	Ov.0	Ov.1	Ov.2	Ov.3
Témoin	13,32 $\pm$ 0,36 (n=10)	25,13 $\pm$ 0,98 (n=10)	74,17 $\pm$ 2,75 (n=10)	210,42 $\pm$ 18,08 (n=10)	11,12 $\pm$ 0,31 (n=10)	16,25 $\pm$ 0,60 (n=10)	34,00 $\pm$ 1,33 (n=10)	39,38 $\pm$ 2,78 (n=10)
Traité	15,07 $\pm$ 0,26 (n=10)	28,30 $\pm$ 0,96 (n=10)	79,11 $\pm$ 3,22 (n=10)	269,03 $\pm$ 24,95 (n=10)	12,83 $\pm$ 0,61 (n=10)	18,62 $\pm$ 0,77 (n=10)	34,23 $\pm$ 1,18 (n=10)	36,90 $\pm$ 3,31 (n=10)

**Fol.0** : Follicule primordial, **Fol.1** : Follicule primaire, **Fol.2** : Follicule secondaire, **Fol.3** : Follicule tertiaire.

**Ov.0** : Ovocyte primordial, **Ov.1** : Ovocyte primaire, **Ov.2** : Ovocyte secondaire, **Ov.3** : Ovocyte tertiaire.

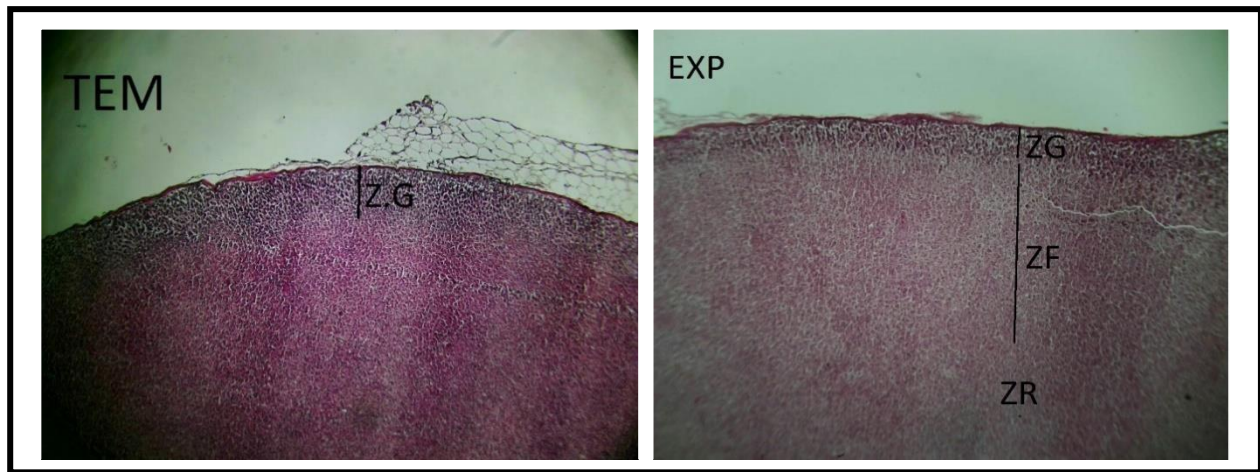
(**Khawaja et al., 2011**) ont démontrés que les souris ayant été exposé au Diazinon à 10 et 20 mg/kg aux jours de gestation 6, 9 et 12, une augmentation significative de la dose et de l'exposition ( $p < 0.01$ ) de la taille folliculaire moyenne, ceci est de même observé pour le diamètre et la surface ovocytaires toute fois avec une différence significative ( $p < 0.01$ ).

#### **4. Histologie de la glande surrénale :**

Plusieurs composant de l'axe hypothalamo-hypophyso- surrénalien et leurs récepteurs sont présents dans les tissus reproducteurs féminins en tant que régulateurs autocoïde, parmi eux on retrouve la CRH ovarienne, qui peut participer aux processus inflammatoires de l'ovaire (ovulation et lutéolyse), en effet, le stress inhibe généralement le système reproducteur féminin principalement par l'intermédiaire des éléments de l'axe hypothalamo-hypophyso- surrénalien comme suit : les glucocorticoïdes suppriment l'hormone (LH), inhibent la (GnRh) et la sécrétion ovarienne d'œstradiol (E2) et la résistance des tissus cibles résistants a l'œstradiol. En outre, la stimulation sexuelle et l'activation des neurones de la GnRH peuvent rendre l'axe gonadique résistant à la suppression par l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien. Grâce à l'œstradiol, le système reproducteur fournit un apport positif aux deux composantes du système de stress en stimulant la sécrétion de CRH et en inhibant le recaptage et le catabolisme des catécholamines (**George et al., 1998**).

A partir de cette relation cruciale nous allons étudier l'histologie des glandes surrénales du lot témoin et celui du lot traité par la dose de 6 mg/kg/ p.v.

Le cortex surrénalien est doté d'un système de zonation, comportant une zone glomérulée, fasciculée et enfin la réticulaire. Les surrénales des lapines des deux lots présente une zone glomérulée très distingué observé par différents grossissements (Gx4, Gx10, Gx40), néanmoins la Z.F et la Z.R ne sont pas définie ou du moins seulement chez quelque surrénale (**Figure 52**).



**Figure 52** : Organisation générale de la glande surrénale chez les deux lots, témoin et expérimentale. (TEM Gx4) : lot témoin, (EXP Gx4) : lot traité, (ZG) : Zone glomérulée, (ZF) : Zone fasciculée, (ZR) : Zone réticulée.

#### 4.1. Histologie surrénale des lapins témoins :

L'étude histologique révèle une organisation structurale typique de la glande surrénale ; formée par l'association de deux tissus glandulaires : le cortex limité par une capsule fibrocollagène et une médullaire centrale.

**Au faible grossissement (GX10) :** Le cortex surrénalien, est subdivisé en trois zones : la zone glomérulée qui constitue une mince zone sous capsulaire suivie d'une large couche de cellules fasciculée disposées en cordons rectilignes orientés vers le centre de la glande, perpendiculaire à la capsule conjonctive et enfin la zone réticulée dont les cellules sont agencées en petits amas.

#### **Au fort grossissement (GX40) :**

La zone glomérulée est constituée de cellules disposées en amas ovoïdes irréguliers séparés les unes des autres par la capsule fibrocollagène. Les cellules sécrétoires ont un noyau arrondi intensément coloré et un cytoplasme moins abondant que celui des cellules de la zone fasciculé adjacente. Le cytoplasme des cellules sécrétoires est bourré de réticulum endoplasmique lisse et contient de nombreuses mitochondries mais peu de gouttelettes lipidiques.

La zone fasciculée est la zone intermédiaire du cortex surrénalien et la plus épaisse des trois zones corticales. Elle est constituée de colonnes et de cordons radiaires étroites de cellules sécrétoires, ne comporte souvent qu'une seule assise cellulaire épaisse, séparée par de fins tractus de collagène. Les cellules ont un cytoplasme abondant, peu coloré en raison de sa richesse en

gouttelettes lipidiques.

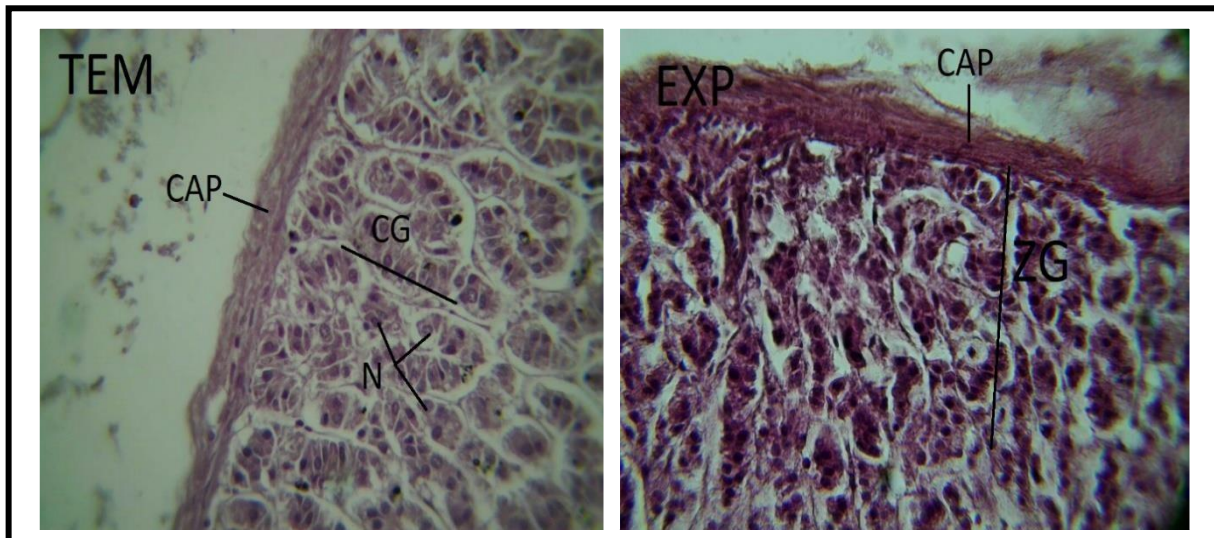
La zone réticulée est la couche la plus mince, la plus interne du cortex surrénalien, en contact avec la médulla. Elle est constituée d'un réseau irrégulier de cordon et d'amas de cellules glandulaires. Les cellules glandulaires sont beaucoup plus petites que celles de la zone fasciculée et leur cytoplasme qui contient que quelques gouttelettes lipidiques.

#### 4.2. Histologie des lapins traités

L'organisation au microscope de la glande surrénale après traitement par le pesticide montre une désorganisation du cortex.

On remarque une désorganisation et un rétrécissement de la zone glomérulaire ainsi qu'une diminution de taille des cellules, aussi la délimitation entre ses dernières n'est pas très bien établie, avec parfois présence de noyaux pycnotiques chez la majorité. On remarque aussi une lumière plus large entre les cellules. Au niveau de la zone fasciculée les cellules sont endommagées et ne sont pas disposées en cordes. Nous observons une dilatation une dissémination hétérogène des noyaux pycnotiques (**Figure 53**).

Dans cette zone, le cytoplasme semble être largement vacuole. Ceux-ci sont appelés spongiocytes car ils contiennent un grand nombre de gouttelettes lipidiques.



**Figure 53:** Organisation de la zone glomérulée du cortex surrénalien. (TEM Gx40) : lot témoin, (EXP Gx40) : Lot traité, (CAP) : Capsule, (CG) : cellules glomérulée organisée en cordon, (ZG) : Zone glomérulée non organisée, (N) : Noyau.

### 4.3. Discussion

Le présent travail confirme les effets toxiques du pesticide à base d'abamectine sur le plan histologique des glandes surrénales.

Une étude menée sur les effets d'une exposition de rats traités par l'emamectine benzoate provoque une désorganisation architecturale histologique du cortex et de la médullaire surrénale. L'aspect microscopique de la glande surrénale des animaux traités a montré une dissémination hétérogène des noyaux pycnotiques au niveau du cortex et une abondance de capillaires sanguins dilatés (**Saad, 2020**).

Certaines études ont rapporté que l'accumulation des lipides à l'intérieur du cytoplasme des cellules découle d'une hyperplasie des glandes surrénales (**Cummins et al., 2006 ; Miller et Bose, 2011**).

Une autre étude histopathologique menée sur l'effet du Diazinon avec des doses de 9 et 18 mg/kg sur la glande surrénale chez des jeunes souris vierges a montré une diminution générale de la taille moyenne des cellules dans la région corticale en fonction de la dose et de l'exposition ainsi que des altérations caractéristiques de la corticale (**Raees et al., 2012**).

(**Yaglova et al., 2021**) ont démontré que Des rats pubères exposés à de faibles doses de DDT ont présenté une défragmentation et un rétrécissement de la zone glomérulée.

# Conclusion

---

## Conclusion et perspective

L'évaluation de l'effet de l'abamectine chez des lapines de la souche synthétique nous permet de conclure ce qui suit :

Après une consommation d'aliment régulière par les lapines des lots traités nous avons constaté une perte de poids de ses derniers mais qui n'est pas significatif par rapport aux témoins. Le poids initial de nos animaux était de  $4466,07 \pm 384,57$ g pour les témoins, et de  $4419,58 \pm 326,94$ g pour le lot témoin. Ensuite en fin d'expérimentation les sujets du lot témoins pesaient  $4131 \pm 426,11$ g, ceux du lot traités pesaient  $4342,67 \pm 568,84$ g et pour le poids, il en est de même pour le poids vif des ovaires dont le poids des témoins et des traités est de  $0,48 \pm 0,01$  et  $0,45 \pm 0,14$  respectivement. Face à ces premiers résultats, il apparaît que la dose de 6 mg/Kg/p.v d'abamectine administrées aux lapines a induit une diminution non significative du poids vif par rapport aux témoins.

L'observation histologique a révélé des altérations du tissu ovarien des individus des groupes traités. En effet, des follicules et cela à différents stades de développement ont dégénéré, aussi on remarque une diminution ou une absence de corps jaunes, les follicules et ovocytes à tous les stades présentait des déformations dans leurs structures ainsi qu'une augmentation en diamètre. Des dissociations entre l'ovocyte et la granulosa ou bien entre la granulosa et les thèques ont été constatées.

De plus, l'observation histologique de glandes surrénales traitées a apporté des altérations structurales au niveau de la zone glomérulée où on a observé une diminution de cette dernière avec une désorganisation de ses cellules.

À l'issue de cette étude plusieurs questions sont restées posées concernant la physiopathologie de l'ovaire et des glandes surrénales traitées par de l'abamectine, tout de même le profil hormonal devrait être établi et une exploration par des techniques avancées de marquage à proximité pour observer de plus près les interactions entre les cellules, ainsi que le mécanisme d'action de cette substance chimique agissant au niveau cellulaire et moléculaire.

Enfin, il est pertinent d'étudier l'exposition constante à faible dose à tous les stades de développement de l'organisme (période prénatale, périnatale, puberté...).

Par ailleurs, les résultats obtenus chez les animaux sont le point de départ nécessaire pour considérer les effets sur la santé reproductive humaine.

Les perspectives ci-dessus s'avèrent nécessaire pour évaluer les risques de l'abamectine sur la fonction de reproduction.

# Références bibliographiques



## Références bibliographiques

1. **Abd-Elhady, HK et Abou-Elghar, GE (2013)**. L'abamectine induit des changements biochimiques et histopathologiques chez le rat albinos, *Rattus norvegicus*. Journal de recherche sur la protection des plantes, 53(3) : 263–214.
2. **Abubakar, Y., Tijjani, H., Egbuna, C., Adetunji, C.O., Kala, S., Kryeziu, T., Ifemeje, J.C., Iwuanyanwu, K.C.P. (2020)**. Pesticides, history and classification. In: Egbuna. C et Sawicka. B. Natural remedies for pest, diseases and weed control. Pologne, Academic Press, pp 29-42.
3. **ADAMS C.E. (1954)**. The experimental shortening of the generation interval. Proc. B.S. A.P. 97-108.
4. **Adélaïde, L.G., (2009)**. Etude comparative de récepteurs aux œstrogènes : Aspects moléculaire et cellulaire de la réponse aux œstrogènes et anti-œstrogènes impliqués dans les causes et thérapies du cancer du sein. HAL : thèse de Doctorat, Biochimie [q-bio.BM]. (Unv : Bretagne Sud), Français.
5. **Akison, L. K. and R. L. Robker (2012)**. "The critical roles of progesterone receptor (PGR) in ovulation, oocyte developmental competence and oviductal transport in mammalian reproduction." *Reprod Domest Anim* 47 Suppl 4: 288-296.
6. **Al-Hamdani Nada M et Yajurvedi HN., (2017)**. Effet de la cyperméthrine sur l'activité ovarienne et son impact sur la fertilité et le début pubertaire de la progéniture
7. **Amiour C., Leghouchi E. (2017)**. étude de la toxicité chez les rats d'un mélange de pesticides commercialisés..
8. **Arise, RO et Malomo, SO (2009)**. Effets de l'ivermectine et de l'albendazole sur certains indices de la fonction hépatique et rénale chez le rat.africain *Biochimie* 190-197.
9. **Azarnia M., Koochesfahan HM., Rajabi M., Tahamtani Y., Tamadon A. (2008)**. EXAMEN HISTOLOGIQUE DES EFFETS DE L'ENDOSULFAN SUR LE DÉVELOPPEMENT FOLLICULAIRE DES SOURIS BALB/C. *Journal bulgare de médecine vétérinaire* (2008), 12, No 1, 33-41.
10. **Barboux, S., Vilain, E., McElreavey, K., and Fellous, M., (1995)** Le point sur le

déterminisme du sexe chez les mammifères. Med. Sci., II : 529-536.

11. **BERTHELON r1., (1939).** Le cycle oestral chez les femelles des mammifères domestiques. Recueil de Médecine Vétérinaire tome CXV - nO 2. Février 1939.

12. **Bhardwaj J.K et Saraf . (2014).** Influence of toxics chemicals on female reproduction. A review. Cell biology research & therapy, 3 (1), 1000110.

13. **Boels, D. Chataigner, D. Hemouet, C. Nisse, P. Puskarczyk, E. Rambourg, M. O. Saviuc, P., (2012) :** L'ANSES : étude rétrospective des expositions aux produits phytopharmaceutiques à base d'abamectine.

14. **BOLAND. J ; I. KOOMEN ; J. VAN LIDTH ; D. E. JEUDE ; J. OUDEJANS., (2004).** Les pesticide composition, utilisation et risques. Edition Agrodok.

15. **Boussit D. (1989).** Reproduction et insémination artificielle en cuniculture. Lempdes. Association française de cuniculture : 234p.

16. **Bretveld W, R., Thomas M, C., Scheepers T, P., Zielhuis A, G., Roelvelde N., 2006.** Pesticide exposure: the hormonal function of the female reproductive system disrupted?. *Reproductive biology and endocrinology*, 4 : p. 7-14.

17. **Brook Charles G.D. and Dattani Mehul T. (2012).** Handbook of Clinical Pediatric Endocrinology. 2nd edition: 256p.

18. **BULLOUGH W.S. (1951).** Vertebrate sexual cycles. London, UK, Methuen and Co., Ltd. New-York~ USA, John Wiley and sons, inc., 117 pp.

19. **Canu, Marie-Hélène, Bérézowski, Vincent, Duriez, Patrick., (2016):** Physiologie humaine - Tout le cours en fiches, p. 340.

20. **CHALMEY. C., (2013).** Exposition néonatale aux œstrogènes : Effets sur leur métabolisme, le développement ovarien et la fonction de reproduction chez la ratte. p 65.

21. **Chappel S C, Ulloa-Aguirre A, Coutifaris C. (1983).** Biosynthesis and secretion of

follicle\_stimulating hormone. *Endocr. Rev.*, 4,179–211.

22. **CHARLTON B.G., NKOMAZANA O.F., Mc GADEY J., NEAL D.E.**, 1991. A preliminary study of acetylcholinesterase-positive innervation in the human adrenal cortex. *J. Anal.*, 176 : P. 99 - 104.
23. **Cherin, P., Voronska, E., Fraoucen, N., de Jarger, C. (2012)**. Toxicité aigüe des pesticides chez l'homme. *Médecine et longévité*, Vol 4, pp 68-74.
24. **Connell JMC., Davies E.**, 2005. The new biology of aldosterone. *Journal of endocrinology*, 186 : P. 1-20.
25. **Cordier, S.**, 2008. Evidence for a role of paternal exposures in developmental toxicity. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 102(2); 176-181.
26. **Cottard C. (2008)**. Les pesticides encore appelés produits phytosanitaires, [en ligne]. Mise à jour du 25/03/2008. Disponible sur [http ://www.eduterre.ens-lyon.fr/nappe/html/ressources/pesticides/pesticides#classification](http://www.eduterre.ens-lyon.fr/nappe/html/ressources/pesticides/pesticides#classification) (Consulté le 24/04/2021).
27. **Coudert P.**, 2014. Structures chimiques privilégiées vectrices d'activités thérapeutiques. *Technique de l'ingénieur*, 1 : P.1-25.
28. **COUPLAND R.E., PARKER T.L., KESSE W.K., MOHAMMED AA.** The innervation of the adrenal gland. III Vagal innervation. *J. Anal.* 1989, 163, 173 -181.
29. **Couse, J. F., M. M. Yates, B. J. Deroo and K. S. Korach (2005)**. "Estrogen receptor-beta is critical to granulosa cell differentiation and the ovulatory response to gonadotropins." *Endocrinology* 146(8): 3247-3262.
30. **Cox C, Surgan M., (2006)**. Unidentified inert ingredients in pesticides: implications for human and environmental health. *Environ Health Perspect* 2006;114:1803-6.
31. **CPP., (2002)**. Risques sanitaires liés à l'utilisation des produits phytosanitaires. Comité de la Prévention et de la Protection. <http://www.ecologie.gouv.fr/PPP-Rapport-2002-02-Risques.html>.
32. **CRARY D.D., SAWIN P.B. (1960)**. Genetic differences in growth rate and maturation of rabbits. *Growth* 24, 111-130.
33. **Croxtall JD, Choudhury Q, Flower RJ.**, 2000. Glucocorticoids act within minutes to

inhibit recruitment of signaling factors to activated EGF receptors through a receptor-dependent, transcription-independent mechanism. *Br J Pharmacol.* 130: P. 289–98.

34. **Cummins S., & Macintyre S. (2006).** Food environments and obesity neighbourhood or nation?. *International journal of epidemiology*, 35(1), 100-104.

35. **DALY J.R., et EVANS J.L.** 1974. Daily rhythms of steroid and associated pituitary hormones in man and their relationship to sleep. *Advances in Steroid Biochemistry and Pharmacology* 1ed. London, New York : Academic Press. p. 61 - 110.

36. **Dilek O G., Dimitrov R S., Stamatova-Yovcheva K D., Yovchev D G., Mihaylov.,** 2019. Importance for experiments in human medicine of imaging modalities for macroanatomical and histological study of rabbit suprarenal glands. *Med wete*, 75 : P. 684- 692.

37. **DJAZOULI-ALIM Fatma Zohra, HAMDANI Karima, AMAR Khadoudja, HAROUZ Djamila, ZIDANI Asma et LEBAILI Nemcha., (2018).** PARTICULARITÉS HISTO-FONCTIONNELLES DE L'APPAREIL REPRODUCTEUR FEMELLE DE LA GERBOISE DU DÉSERT JACUCLUS JACULUS L. : ÉTAT DE L'ACTIVITÉ OVARIENNE AU COURS DE LA PÉRIODE PRINTANIÈRE. *Revue Agrobiologia* (2018)8(2): 984-1000.

38. **DONNELLY TM (2004):** Rabbit: Basic Anatomy, Physiology and Husbandry. In *Ferrets, Rabbits and Rodents: Clinical Medicine and Surgery*. 2nd edition. Philadelphia : Saunders, p. 136-146.

39. **Duittoz A., Prévot V., (2014).** GnRH, structure développement des neurones à GnRH, neuroanatomie et sécrétion. In : *La reproduction animale et humaine*. Saint-Dizier M., Chastant-Maillard S. (Ed). Quae Édition, Paris, France, 149p.

40. **Dupont S., (2021).** Elsevier Masson: L'anatomie et la physiologie pour les infirmier(e)s.

41. **Eissa, F. et Zidan N. (2010).** Altérations hématologiques, biochimiques et histopathologiques induites par l'abamectine et *Bacillus thuringiensis* chez le rat mâle albinos. *Acta Biologica Hungarica*, 61(1): 33-44.

42. **Eldridge JC, Fleenor-Heyser DG, Extrom PC, Wetzel LT, Breckenridge CB, Gillis JH, Luempert LG III, Stevens JT: Short-term effects of chlorotriazines on estrus in female Sprague-Dawley and Fischer 344 rats. J Toxicol Environ Health** 1994, **43**:155-167.

43. **El kasmi S.,** 2012. Corticosurrenalome malin chez l'enfant. Thèse de doctorat : Médecine.

Université de Mohammed V- SOUISI. Rabat, 190.P.

44. **El-Sawy, AESF ; El-Maddawy, Z.K. et Seed, SA (2015).** Effets indésirables de l'ivermectine par rapport au rafoxanide sur l'homme Journal Les sciences,(47) 119-128.
45. **El-Shafey, AAM ; Séliem, MME ; El-Mahrouky, F.; Gabr, WM et Kandil, RA (2011).** Certains effets physiologiques et biochimiques de l'extrait d'oshar et du biocide d'abamectine sur des rats mâles albinos. Journal of American Science,7(12): 254-261.
46. **ElZoghby, RR; Amin, A.; Hamouda, AF et Ali, AF (2015).** Etudes toxicologiques et pathologiques de l'Ivermectine sur des rats mâles albinos.Le Journal of American Science, 11(3) 73-83.
47. **Esber. N., (2015).** Effets des modulateurs du récepteur de la progestérone dans des modèles de cancer mammaire humain. p 31.
48. **Eskenazi, B., Mocarelli, P., Warner, M., Needham, L., Patterson, D. G. J., Samuels, S., et al. (2004).** Relationship of serum TCDD concentrations and age at exposure of female residents of Seveso, Italy. Environmental Health Perspectives, 112(1), 22–27.
49. **FJ Al-Saffar et Hazim, NH Al-Ebbadi., (2019):** Etude histomorphologique et histochimique de l'ovaire et de l'utérus Tubes des cobayes adultes (Cavica porcellus).Egypte. Acad. J. Biolog. Sci., 11(2): 1- 22 (2019).
50. **GabAllah, MS ; El-mashad, ABE ; Amin, AA; Darweish, MM (2017).** Études pathologiques sur les effets de l'ivermectine sur les lapins mâles et femelles. Revue médicale vétérinaire de Benha, 32(1) 104-112.
51. **GALPARIN S.J. (1937).** Is there a spontaneous oestrous cycle in rabbit ? Bulletin de Biologie et de Médecine Expérimentale de l'URSS 4, 300-302.
52. **Garreau H., Theau-Clement M., Gidenne T., 2015.** « Anatomie, taxonomie, origine, évolution et domestication ». GIDENNE T In Le lapin, de la biologie à l'élevage,. Quae pp13-31.
53. **GAYRARD. V., (2018).** PHYSIOLOGIE DE LA REPRODUCTION DES MAMMIFERES DOMESTIQUES. p 40.
54. **George P., Chrousos, MD., David J T., Philip W G., 1998.** Interactions between the

Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis and the Female Reproductive System: Clinical Implications. *Annals of internal medicine*, 129: P. 229- 240.

55. **Gojmerac T, Kartal B, Curic S, Zuric M, Kusevic S, Cvetnic Z:** Serum biochemical changes associated with cystic ovarian degeneration in pigs after atrazine treatment. *Toxicol Lett* 1996, **85**:9-15.

56. **Goldenberg, R. L., J. L. Vaitukaitis and G. T. Ross (1972).** "Estrogen and follicle stimulation hormone interactions on follicle growth in rats." *Endocrinology* 90(6): 1492-1498.

57. **Gonzalez E I,** 1950. A comparative histological study of the adrenal gland of native rabbits. *BYU Scholar archive*, P. 1- 38.

58. **Gonzalo Valdes-S, Potorac I , Libioulle C, Daly A, Beckers A. (2017).** la deficiencia en hormona luteinizante : sus consecuencias sobre la reproducción, *urología*, vol 13 N°1.

59. **Groeneweg FL., Karst H., de Kloet ER., Joëls M.** Mineralocorticoid and glucocorticoid receptors at the neuronal membrane, regulators of nongenomic corticosteroid signaling. *Mol Cell Endocrinol*, 350: P. 299–309.

60. **Groothuis, P. G., H. H. Dassen, A. Romano and C. Punyadeera (2007).** "Estrogen and the endometrium: lessons learned from gene expression profiling in rodents and human." *Hum Reprod Update* 13(4): 405-417.

61. **Guiochon-Mantel A. et Milgrom E. (1999).** Récepteurs stéroïdiens et mécanismes d'action des stéroïdes sexuels. *Journal de la Société de Biologie*, 193 (3) : 269-273.

62. **HAMMOND J., MARSHALL F.H.A. (1925)** *Reproduction in the rabbit*. Oliver and Boyd, London.

63. **Hannig, T. Ziegler, M. Paula, G. (2009) :** Feeding cessation effects of chlorantraniliprole, a new anthranilic diamide insecticide, in comparison with several insecticides in distinct chemical classes and mode-of-action groups . *Pest Manag Sci* ; 65:969-974.

64. **HANUKOGLU J.,** 1992. Steroidogenic enzymes: structure, function, and role in regulation of steroid hormone biosynthesis. *J. Steroid. Biochem. Molec. Biol*, 43 : P. 779 - 804.

65. **Harrison RG.,** 1951. A comparative study of the vascularization of the adrenal gland in the rabbit, Rat and cat. *Journal of anatomy*, 85 : P. 12- 23.

66. **Hassaan M.A et El Nemr A., (2020).** Pesticides pollution: Classifications, human health impact, extraction and treatment techniques. *Egyptian Journal of Aquatic Research.* 46: 207 - 220.
67. **Hénault-Ethier L., (2016).** Health and environmental impacts of pyrethroid insecticides: What we know, what we don't know and what we should do about it. Executive summary and literature review.
68. **Hervé Garreau, Michèle Theau-Clément, Thierry Gidenne., (2015).** . Anatomie, taxonomie, origine, évolution et domestication. In : Gidenne.T. Le lapin, de la biologie à l'élevage. Versailles, Quae, pp 13-32 (Collections Savoir Faire).
69. **Hershel Raff** Cort, Cort, B, Corticostérone, and now cortistain : Enough already ! *Endocrinology*, volume 157, Issue 9, 1 septembre, 2016, 3307-3308.
70. **Hollander D.,** 1997. Environmental effects on reproductive health : the endocrine disruption hypothesis. *Family planning perspectives*, 29 : p. 82- 83.
71. **HOUSE RABBIT NETWORK.** How to Sex Your Rabbits: Viewing a Male Rabbit and Viewing a Female Rabbit [en ligne]. Disponible sur : <http://www.rabbitnetwork.org> (consulté le 15/10/2012).
72. **HUEBNER - NAKANE - (1967).** Cités par THOMSEN g 1970.
73. **Hussein A A., Abbas T A., Hussein B F., Yassin M M.,** 2015. Histomorphological developmental study of the adrenal gland of the local rabbit at one and fifteen days age. *Vet. Med. Sci*, 14 : P. 47- 54.
74. **IDELMAN. S ; VERDETTI. J., (2000).** ENDOCRINOLIGIE ET COMMUNICATION CELLULAIRE. CHAPITRE 12: PHYSIOLOGIE DE L'APPAREIL DE REPRODUCTION FEMELLE. p 417.
75. **IMAI I. (1960).** Study on smear specimens of the vaginal content of non-pregnant mature rabbits. *Hiroshima Journal of Medical Sciences* 9, 61-81.
76. **INRS., (2016) :** Base de données fiche toxicologique, sur le site web de l'INRS : [www.inrs.fr/fichetox](http://www.inrs.fr/fichetox).
77. **Ishikawa T., Glidwell-kenney C., jameson L .J.,** 2006. Aromatase –independent

testosterone conversion into estrogenic steroids is inhibited by a 5 $\alpha$ -reductase inhibitor. The journal of steroid biochemistry and molecular biology, 98 : P.133-138.

78. **Jenčič, V.; Cerne, M.; Eržen, NK; Kobal., S. et Cerkvenik-Fais V. (2006).** Effets de l'abamectine. 249-257.

79. **Jiang X, Liu H, Chen X, Chen P H, Fischer D, Sriraman V, Yu H N, Arkinstall S,uly X H. (2012).** Structure of follicle-stimulating hormone in complex with the entire ectodomain of its receptor. 109 (31) 12491-12496.

80. **Ji I, Murdoch W J, JiTH. (1995).** Activation of membrane receptors. Endocrine, 3, 187–194.

81. **JULIUS Žitný, PETER MASSÁNYI \*, ANNA TRAKOVICKÁ, JÁN Rafaj \*\* Róbert TOMAN \*, (2003):** QUANTIFICATION DE LA CROISSANCE DU OVARIENNE FOLLICULAIRES DE LAPINS, p. 37-40.

82. **Kandsi –Bouhadad F., Hadj-Bekkouche., 2010.** Evaluation du contenu surrénalien en androsténone et effet de la castration chez le lapin domestique (*Oryctolagus Cuniculus*). *Comptes rendus biologiques*, 333 : P. 591- 595.

83. **Kapoor. U, Srivastava. M.K. Trivedi. P. Garg. V. Srivastava. L.P. (2014).** Disposition and acute toxicity of imidacloprid in female rats after single exposure. Food and chemical toxicity, 68(4) : 190-195.

84. **Karla J. Hutt & Eileen A. McLaughlin et Michael K., (2006).** l'activation des follicules et Primordial développement folliculaire dans l'ovaire de lapin juvénile. Res Cell Tissue (2006) 326: 809 - 822 DOI. Pays-bas.

85. **Kaur R., Kaur Mavi G., Raghav S., Khan I., (2019).** Pesticides Classification and Its Impact on Environment. International.Journal.of.Current.Microbiology and.Applied.Science. 8(3): 1889-1897. doi: <https://doi.org/10.20546/ijcmas.2019.803.224>.

86. **Khaldoun-Oularbi, H. ; Zerrouki, N.; Richeval., C.; Aissani, H.; Elemdani, MR et Djenas, N. (2017).** Vertimec® médie les changements biochimiques plasmatiques et les dommages histopathologiques dans les reins des rats (*Rattus rats albinos*).Le Journal de la zoologie fondamentale et appliquée .77 : 69-82.

87. **Khawaja Raees Ahmad, Muhammad Zahir Tahir, Kausar Raees, Shafaat Yar Khan,**

- Hafiz Muhammad, Muhammad Arshad et Tahir Abbas. (2011).** Effects of diazinon on the ovarian micro-anatomical and micrometric parameters of pregnant mice. African Journal of Biotechnology Vol. 10(65), pp. 14656-14662,
88. **Kolar, L.; Eržen, NK; Hogerwerf, L. et van Gestel, Californie (2008).** Toxicité de l'abamectine et de la doramectine pour les invertébrés du sol. Environnement La pollution, 151(1): 182-189.
89. **KONDO H., 1985.** Immunohistochemical analysis of the localisation of neuropeptides in the adrenal gland. Arch. Risto!. Jap., 48 : P. 453 -481.
90. **Koopman, P., Münsterberg, A., Capel, B., Vivian, N., and Lovell-Badge, R. (1990)** Expression of a candidate sex-determining gene during mouse testis differentiation. Nature, 348 : 450-452.
91. **Labaune J-M, 2002.** Effet de l'exposition anténatale aux corticoïdes et de l'hypoxie sur l'expression du récepteur dopaminergique D1 dans la surrénale de lapin en développement. Thèse de doctorat : science du médicament. Université Henri Poincaré NANCY 1, 226 p.
92. **Lankas, G. et Gordon, L. (1989).** Ivermectine et abamectine. Toxicologie, 13 : P.10-142.
93. **Lebas F., Coudert P., Rochambeau H. et Thébault R.G., (1996):** LE LAPIN : Elevage et pathologie (nouvelle version révisée), p. 88.
94. **LEBAS F., (2011).** La Biologie du Lapin. Cuniculture : Sous Chapitre 3.7 « reproduction de la femelle ».
95. **Lebas F. (2016).** Biologie du lapin [en ligne]. Disponible sur : <http://www.cuniculture.info/Docs/Biologie/biologie-07-3.htm#1>. (Consulté le 24/01/2016).
96. **Le Grand A. (2010).** Etude comparative de récepteurs aux œstrogènes : Aspects moléculaire et cellulaire de la réponse aux œstrogènes et anti-œstrogènes impliqués dans les causes et thérapies du cancer du sein. Thèse Doctorat, Université de Bretagne-Sud : 290p.
97. **LEVASSEUR M.C. (1979).** Thoughts on puberty. The gonads, Ann. Biol. anlm. Bioch. Biophys. 19, 321-33,).
98. **Li Q, Johansson H, and Grimelius L., 1999.** Innervation of human adrenal gland and adrenal cortical lesions. Virchows Arch Int J Pathol 435:580–589.

99. **Lombard A.**, 2018. Perturbateurs endocriniens- problématique et perspectives. Technique de l'ingénieur, Paris, France, 1-2 p.
100. **MACHET E.A.L.**, (2006). Thèse pour le Doctorat vétérinaire « caractérisation de la croissance fœtale in utero par échographie » chez la lapine. p4-73.
101. **MacKenzie SM., Van Kralingen J C., Davies E.**, 2018. Regulation of aldosterone secretion. *Vitamins and hormones*, 109 : P. 241- 263.
102. **Magdy, BW; Mohamed, FES ; Amin, AS et Rana, SS (2016)**. Effet améliorant des antioxydants (vitamines C et E) contre la toxicité de l'abamectine dans le foie, les reins et les testicules de l'homme de Scientifique Agriculture & au la reproduction truite (Oncorhynchus Ecotoxicologie, 15(3): oxydant Recherche/Génétique et Environnement stress agriculture. Les frontières de la santé publique. 4:148.
103. **Marieb, E.N et Hoehn, K. (2013)**. Human anatomy and physiology, 9ème ed. USA, Pearson, 1107 P.
104. **Marly C. (2010)**. Le mucomètre chez les carnivores domestiques : Etude bibliographique. Thèse Doctorat Vétérinaire, Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort : 88p.
105. **Martin C., et al.**, 2017. Physiologie humaine appliquée. 2<sup>ème</sup> édition, Arnette, Paris, France, 913p.
106. **Martinet I. (1973)**. Physiologie de la Reproduction du lapin. Session d'information sur la reproduction et la sélection du lapin de chair. LT. AVL, Toulouse, France, 10.
107. **MAULEON P. (1961)**. Déroulement de l'ovogenèse comparé chez différents mammifères domestiques. Proc. 4th int. Congr. anim. Reprod. The Hague, 2, 348-3~4.
108. **Maudelonde. T. (2008)**. Les recepteurs de la progesterone. La lettre du senologue, n°41, 6-12.
109. **Merhi. M., (2008)**. Etude de l'impact de l'exposition à des mélanges de pesticides à faibles doses : caractérisation des effets sur des lignées cellulaires humaines et sur le système hématopoïétique murin.
110. **Miller L W., Auchus J R.**, the molecular biology, biochemistry, and physiology of human steroidogenesis and its disorders. *Endocrine reviews*, 32 : P. 81- 15.

111. **Miller W L., & Bose H S. (2011).** Early steps in steroidogenesis intracellular cholesterol trafficking thematic review series: genetics of human lipid diseases. *Journal of lipid research*. 2111-2135.
112. **Mnif W., Ibn Hadj Hassine A., Bouaziz A., Bartegi A., Thomas O., Roig B., 2011.** Effect of Endocrine Disruptor Pesticides: A Review. *International journal of environmental ressearch and public health*, 8 : p.2265-2303.
113. **MONNIAUX. D, A. CARATY., F. CLÉMENT., R. DALBIÈS-TRAN., J. DUPONT., S. FABRE., N. GÉRARD., P. MERMILLOD., P. MONGET., S. UZBEKOVA., (2009).** Développement folliculaire ovarien et ovulation chez les mammifères. *Inra Prod. Anim.*, 2009, 22 (2), 59-76.
114. **Moore, K L., (1974)** Appareil uro-génital. Appareils Ulinaire et génital. In «L'être humain en développement ». Paris :Vigot Frères, chap. 13, pp. 199-218.
115. **OOMORI Y., OKUNO S., FUJISAWA K, ONO K., 1991.** Immunoelectron microscopie study of tyrosine hydroxylase immunoreactive nerve fibers and ganglion cells in the rat adrena! Gland. *Anat. Rec*, 229 : P. 407 -414.
116. **OOMORI Y., OKUNO S., FUJISAWA K, et aI., 1989.** Tyrosine hydroxylase-immunoreactive nerve fibers in the separeted capsule of the rat adrena! gland. *Acta Anatomica*, 136 : P. 49 - 54.
117. **Orsini J C, Pellet J. (2005).** Introduction biologique à la psychologie. Editions Bréal.,398 P.
118. **Osman, P. (1985).** Rate and course of atresia during follicular development the adult cycle rat. *J. reprod. Ferr.*, 73 : 261-270.
119. **OTHMANI-MECIF. K, Y. BENAZZOUG., (2005).** CARACTERISATION DE CERTAINS PARAMETRES BIOCHIMIQUES PLASMATIQUES ET HISTOLOGIQUES (TRACTUS GENITAL FEMELLE) CHEZ LA POPULATION LOCALE DE LAPIN (*Oryctolagus cuniculus*) NON GESTANTE ET AU COURS DE LA GESTATION. *Science & Technologie C - N°23. Juin (2005)*, pp. 91-96.

120. **Oudet B., Rigabert J., Young J., Raffin-Sanson L M.**, 2010. Physiologie et exploration des sécrétions de cortisol et d'androgènes par la surrénale. *Elsevier Masson SAS, 10-014-B-10J* : P. 16.
121. **Pesatori, A. C., Consonni, D., Bachetti, S., Zocchetti, C., Bonzini, M., Baccarelli, A., et al.** (2003). Short- and long-term morbidity and mortality in the population exposed to dioxin after the "Seveso accident" *Industrial Health*, 41(3), 127–138.
122. **PETERS H., LEVY E., CRONE M. (1965)**. Oogenesis in the rabbits. *Journal of Experimental Zoology* 158, 169-180.
123. **PICHE M., (2008)**- La dérive des pesticides : Prudence et solutions, Centre de référence en agriculture et agroalimentaire au Québec, Agriculture, Pêcherie et Alimentation n°08-0075, p 15.
124. **Pillon F. (2012)**. Rôle des hormones sexuelles et hypothalamo-hypophysaires, et stérilité Elsevier B.V. or its licensors or contributors. *Science Direct Volume 51, Pages 12 -15*. Pla P. (2017). *Actualités scientifiques Prépas: La dissection génétique des différentes étapes de la spermatogenèse, cellule par cellule.*
125. **Pirasath S., Nageswaran B., Karunasena R.P.V., Gevakaran M., (2021)**. Acute abamectin toxicity: a case report. *Toxicology Communications*. 5(1) : 66-68.
126. **Prud'hon M. (1975)**. Bien connaître la physiologie de la reproduction, pour mieux l'exploiter. *Elevage, Hors Série*: 37-40.
127. **PubChem., (2018)** : Données déposées ou calculées par PubChem <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>.
128. **Raes K., Ishfaq R., Ullah A., Tahir M Z., Abbas T., Tahir H M., Mukhtar M K., Arshad M., Khan S Y., Ahmad K R., (2012)** . histological and micrometric effects of diazinon exposure on adrenal medulla and cortex in mice. *Journal of applied animal research*, 40: P. 267-272.
129. **Radovick, S., J. E. Levine and A. Wolfe (2012)**. "Estrogenic regulation of the GnRH neuron." *Front Endocrinol (Lausanne)* 3: 52.
130. **Ramamoorthy S., Cidlowski A J., 2016**. Corticosteroids Mechanisms of action in health and disease. *Elsevier*, 42 : P. 15- 31.

131. **Rastogi S.C., 2007.** Essentials of Animal Physiology, fourth edition, New Age edition, p440.
132. **Raynaud, A., (1969)** Les organes génitaux des mammifères. In: «Traité de Zoologie». Paris: Masson, Tome XVI, Fasc. VI, pp.149-265.
133. **Robin J.M., 2000.** Ménopause : les solutions naturelles existent !. Naturanews, P. 1-11.
134. **Robin Mesnage and Gilles-Eric Seralini., (2018).** TOXICITY OF PESTICIDES ON HEALTH AND ENVIRONMENT. July 2016 | Volume 4 | Article 148.
135. **ROBSON J.M. (1947).** Recent advances in sex and reproductive physiology. London, D.K.J. and A. Churchill. Ed. 3, 336 pp.
136. **Rouayrenc. J.F et Pujol. P. (2002).** Voies de signalisation membranaires des oestrogènes : Le mode d'action des oestrogènes revisité. Act-Méd-Int. Vol 6, n°5, pp 220-228.
137. **Saad N. (2020).** Etude histologique des glandes surrénales du rat traité par un insecticide l'emamectine Benzoate et supplémenté par la vitamine C.
138. **SABBAGH M., (1983).** Thèse « Etude de la sexualité et de la reproduction du lapin domestique *Oryctolagus cuniculus* à des températures élevée en corrélation avec la régulation thermique, le comportement alimentaire et fonctionnement thyroïdien et surrénalien en Période d'adaptation au stress thermique ». Université de Dakar Ecole Inter-état des Science et Médecine Vétérinaires. p12-50.
139. **Saleh AMT, Hijji AM, Elel SJ et Al Yacoub AN. (2014).** Effet de l'insecticide Carbamate, Lannate, sur les gonades des souris. Journal of Advanced Laboratory Research in Biology E\_ISSN: 0976-7614 Volume 5, Numéro 4, PP 140-145.
140. **SALISSARD. M., (2013).** La lapine, une espèce à ovulation provoquée Mécanismes et dysfonctionnement associé : la pseudo-gestation. THESE : 2013 – TOU 3 – 4007. p 36-39.
141. **SALVETTI P., (2008).** Production des embryons et cryoconservation des ovocytes chez la lapine: Application à la gestion des ressources génétiques, Thèse de l'Université de Lyon, diplôme de doctorat, N° d'ordre:265- 2008. p23-41.
142. **Samarasinghe RA, Di Maio R, Volonte D, Galbiati F., Lewis M., Romero G., DeFranco B D., 2011.** Nongenomic glucocorticoid receptor action regulates gap junction

intercellular communication and neural progenitor cell proliferation. Proc Natl Acad Sci U S A; 108: P. 16657–62.

143. **Samarasinghe RA., Witchell SF., DeFranco DB.,** 2012. Cooperativity and complementarity: synergies in non-classical and classical glucocorticoid signaling. Cell Cycle; 11: P. 2819–27.

144. **SAMUEL O., et SAINT-LAURENT L., (2001)-** Guide de prévention pour les utilisateurs de pesticides en agriculture maraîchère, l'Institut de Recherche en Santé et en Sécurité du Travail du Québec IRSST, p89.

145. **Santelli D., Martin C.** 2017. Physiologie humaine appliquée. 2<sup>ème</sup> édition, Arnette, Paris, France, 913 : p. 1185- 1187.

146. **Sharp G. W., Leaf A.,** 1966. Mechanism of action of aldosterone. Physiological reviews, 46 : P. **Silva S T., Peçanha S V., Nascimento R M., Sousa C A D S., Junior P S., Figueiredo M A.,** 2020. Anatomical investigation of the measurements, shape and arterial irrigation of the adrenal gland in new zealand rabbits. *R B C V*, 27 : P. 110- 114.

147. **Simoni M, Gromoll J, Nieschlag E. (1997).** The follicle-stimulating hormone receptor: biochemistry, molecular biology, physiology, pathophysiology. *Endocr. Rev.*, 18, 739–773.

148. **Skyenner, M. J., J. A. Sim and A. E. Herbison (1999).** "Detection of estrogen receptor alpha and beta messenger ribonucleic acids in adult gonadotropin-releasing hormone neurons." *Endocrinology* 140(11): 5195-5201.

149. **Stadler J.,** 2014. Toxicologie de la reproduction : intérêt et interprétation. *Thérapie*, 69 : P. 25-30.

**150. Stavros Sifakis., Mihalis Mparmpas., Offie P. Soldin and Aristides Tsatsakis., (2011).** Pesticide Exposure and Health Related Issues in Male and Female Reproductive System.p 495.

151. **Stoytcheva M.,** 2011. Pesticide- formulation, effects, fate. Edition , IntechOpen, California, Mexico, 824p.

152. **TEMPLETON G.S., KELLOG C.E. (1959).** Raising rabbits. *Farmers'Bulletin*, U.S.Department of Agriculture nO 2131, 48 pp.

153. **TEPLITZ R., OHNO S. (1963).** Postnatal induction of ovogenesis in the rabbit

(*Oryctolagus cuniculus*). *Experimental Cell. Research.* 31, 183-189.

154. **THEAU C.M., (2005).** *Cuniculture Magazine* « Reproduction et physiologie de la reproduction au 8ème Congrès Mondial de Cuniculture » vol.32, INRA, Station d'Amélioration Génétique des Animaux, BP 52627, 31326 Castanet-Tolosan Cedex.

155. **Theau-Clément M., Tircazes A., Saleil G., Monniaux D., Bodin L. et Brun J.M. (2011).** Etude préliminaire de la variabilité du comportement d'œstrus de la lapine. 14ème journée de la recherche cunicole. Le Mans, France.

156. **Tiemann U. (2008).** in vivo and in vitro effects of the organochlorine pesticides DDT, TCPM, methoxychlor, and lindane on the female reproductive tract of mammals: a review *reproductive toxicology*, 25(3), 316-326.

157. **Tron I., Piquet O., Cohuet S., 2011.** Effet chronique des pesticides sur la santé : état actuel des connaissances, ....., 90p.

158. **Ullah. M.S, Ahmad. M, Ahmad. N, Khan. M.Z et Ahmad. I. (2006).** Toxic effects of cypermethrine in female rabbits. *Pakistan Vet Journal.*, 26(4) : 193-196.

159. **Ulick S., 1996.** Editorial : cortisol as mineralocorticoid. *Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 81 : P. 1307- 1308.

160. **Ulloa-Aguirre A, Timossi C. (1998).** Structure–function relationship of follicle-stimulating hormone and its receptor *European Society for Human Reproduction and Embryology Human Reproduction Update*, Vol. 4, No. 3 pp. 260–283.

161. **Uzumcu M., Kuhn P., Marano J., Armenti A., Passantino L. (2006).** Early postnatal methoxychlor exposure inhibits folliculogenesis and stimulates anti-Mullerian hormone production in the rat ovary. *Journal of endocrinology.* Volume 191 : Numéro 3. p 549-558.

162. **Vandenberg, N. L., 2014.** Low dose effects of hormones and endocrine disruptors. Massachusetts, USA, 131p et 152p.

163. **VAN E., (2005).** Appareil Uro-génital du lapin : Appareil reproducteur de la lapine. « Midi Rabbit.com ».

164. **Vessaire J-P. (1977).** Sexualité et reproduction des mammifères domestiques de laboratoire. Maloine S.A éditeur : 457p.

165. **Walsh LP., McCormick C., Martin C., Stocco M D.,** 2000. Roundup inhibits steroidogenesis by disrupting steroidogenic acute regulatory (StAR) protein expression. *Environmental health and perspectives*, 108 : p. 769- 776.
166. **Wang L H, Zhang W, Gao Q.X, Wang F. (2012).** Expression of the luteinizing hormone receptor (LHR) gene in ovine non-gonadal tissues during estrous cycle *Genetics and Molecular Research. FUNPEC-RP* 11(4): 3780-3766.
167. **WATERMAN MoR, et SIMPSON E.R.,** 1990. Steroidogenic capacity in the adrenal cortex and its regulation. *Prog. Drug Res*, 34 : P. 359 - 381.
168. **White PC.,** 2004. Aldosterone synthase deficiency and related disorders. *Molecular and cellular endocrinology*, 217 : P. 81-87.
169. **Wray S., (2010).** From nose to brain: development of gonadotrophin-releasing hormone-1 neurones. *J. Neuroendocrinol.*, 22, 743-753.
170. **Yadav I.C et Devi N.L., (2017).** Pesticides Classification and Its Impact on Human and Environment. *Environmental science and engineering. Volume 6* : 140-158.
171. **Yaglova N V., Obernikhin S S., Tsomartova D A., Nazimova S V., Yaglov V V., Tsomartova E S., Cheresheva E V., Ivanova M Y., Lomanovskaya T A., (2021).** Impaired morphogenesis and function of rat adrenal zona glomerulosa by developmental low-Dose exposure to DDT is associated with Altered Oct4 expression. *International journal of molecular sciences*, 22, 6324
172. **Yang, CC (2012).** Humain aigu toxicité des lactones macrocycliques. *Courant pharmaceutique biotechnologie*, 13(6) 999-1003.
173. **Zalewski, A., E. L. Cecchini and B. J. Deroo (2012).** "Expression of extracellular matrix components is disrupted in the immature and adult estrogen receptor beta-null mouse ovary." *PLoS One* 7(1): e29937.
174. **Zerrouki N, Lebas F, Gacem M, Meftah I et Bolet G., (2014).** Reproduction performances of synththetic rabbit line and rabbits of local populations in Algeria, in 2 breeding locations.. *World Rabbit Sci science.*, 2014. 22 : 269-278.

## Résumé

L'objectif de notre étude est d'évaluer l'effet d'une exposition à un pesticide à base d'abamectine, insecticide de nouvelle génération, sur l'ovaire et la glande surrénale de lapines nullipares de souche synthétique. L'étude a été réalisée sur 30 lapines réparties en 2 lots constitués de 15 lapines chacun, un lot témoin 1ml d'eau distillé, un lot Exp traité avec une dose de 6mg/kg/p.v. Les lapines sont ensuite sacrifiées, les ovaires et les glandes surrénales sont prélevées, pesées et fixées dans du formol à 10% pour une étude histomorphométrique. A la fin de l'expérimentation, on ne note aucune variation entre les lots traités et le lot témoin concernant les poids des lapines et celui des ovaires. L'étude histomorphométrique de l'ovaire montre plusieurs résultats. Les épaisseurs de l'épithélium germinale, albuginée, zone corticale, médullaire et la taille des cellules épithéliales, ensuite le diamètre des follicules et ovocytes primordiaux, secondaires, tertiaires, atériques, corps jaune et enfin hémorragiques des lots traités varient en comparaison au lot témoin. Puis une étude histologique des structures surrénales. Les résultats obtenus dans le présent travail représentent l'impact de l'abamectine sur le déroulement et la qualité de la folliculogénèse ainsi que de la stéroïdogénèse.

### Mots clefs :

**Abamectine, lapines souche synthétique, morphométrie, histologie, ovaire, glande surrénale, diamètre.**

## Abstract

The objective of our study is to evaluate the effect of exposure to a pesticide based on abamectin, a new generation insecticide, on the ovary and the adrenal gland of nulliparous rabbits of synthetic strain. The study was carried out on 30 rabbits divided into 2 batches consisting of 15 rabbits each, a control batch 1ml of distilled water, an Exp batch treated with a dose of 6mg/kg/p.v. The does are then sacrificed, the ovaries and the adrenal glands are removed, weighed and fixed in 10% formalin for a histomorphometric study. At the end of the experiment, no variation was noted between the treated batches and the control batch concerning the weight of the does and that of the ovaries. The histomorphometric study of the ovary shows several results. The thicknesses of the germinal epithelium, tunica albuginea, cortical zone, medullary and the size of the epithelial cells, then the diameter of the follicles and primordial, secondary, tertiary, atretic, corpus luteum and finally hemorrhagic oocytes of the treated batches vary in comparison to the control batch. Then a histological study of the adrenal structures. The results obtained in the present work represent the impact of abamectin on the course and quality of folliculogenesis as well as steroidogenesis.

### Key words:

**Abamectine, rabbits, synthetic strain, morphometry, histology, ovary, adrenal gland, diameter.**