



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

UNIVERSITE MOULOU MAMMARI DE TIZI-OUZOU

FACULTE DES SCIENCES BIOLOGIQUES ET DES SCIENCES AGRONOMIQUES
DEPARTEMENT DE BIOLOGIE

Mémoire de fin d'étude

En vue de l'obtention du diplôme de

Master en Sciences Biologiques

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

Thème

**Etude de l'effet d'un pesticide sur le
tissu mammaire des lapines de souche
synthétique.**

Réalisé par

M^{elle} BERRADJ Thinhinane

M^{elle} FERHAT Imane

Membres du jury

M ^r KALEM A.	MCA	(ISV-U.BLIDA)	Président
M ^{me} ZERROUKI N.	Professeur	(UMMTO)	Promotrice
M ^{me} AROUN R.	Enseignante vacataire doctorante	(UMMTO)	Co-promotrice
M ^r MOULOUA A.M.	MCA	(UMMTO)	Examineur
M ^{me} TLILI T.	Enseignante vacataire doctorante	(UMMTO)	Examinatrice

Promotion 2021/2022

Remerciements

Ce travail est l'aboutissement d'un long cheminement au cours duquel nous avons bénéficié de l'encadrement, des encouragements et du soutien de plusieurs personnes à qui nous tenons à dire profondément et sincèrement merci.

*Nous aimerions témoigner notre grande reconnaissance à notre promotrice, **M^{me} ZERROUKI-DAOUDI N.**, professeur à l'université Mouloud MAMMERI de Tizi Ouzou, pour la qualité de son enseignement, ses conseils et l'intérêt incontestable qu'elle porte à ses étudiants.*

*Nous tenons à remercier notre Co-promotrice **M^{me} AROUN R.**, doctorante à l'université Mouloud MAMMERI de Tizi Ouzou, pour son soutien, ses encouragements et les efforts qu'elle a consacré afin de réaliser ce travail.*

*Nous adressons notre gratitude aux membres du jury de soutenance: **M^r KALEM A.**, maitre de conférences de classe A à l'Institut des Sciences Vétérinaires de l'Université de Blida, qui a accepté de présider notre travail. A **M^r MOULOUA A.K.**, maitre de conférences de classe A à l'université Mouloud MAMMERI de Tizi Ouzou, et **M^{me} TLILI T.**, doctorante à l'université Mouloud MAMMERI de Tizi Ouzou, pour le grand honneur qu'ils nous font en acceptant de juger ce travail.*

*Nous remercions également **M^{me} BENSERAI F.**, Professeur et chef de service du laboratoire d'anatomo-cyto-pathologique du CHU NEDIR Mohamed de Tizi-Ouzou ainsi que le personnel du laboratoire, particulièrement **M^{me} AMOUBOUDI F.**.*

Nous ne manquerons pas de remercier tous nos enseignants qui ont contribué à notre formation tout au long de notre parcours universitaire.

Nous remercions également toutes les personnes qui, d'une quelconque manière, nous ont apporté leur amitié, leur attention, leurs encouragements, leur appui et leur assistance pour que nous puissions mener à terme ce travail. Nous ne saurons citer chacun par son nom. Que tous trouvent ici l'expression de notre franche et profonde reconnaissance !

Dédicaces

Je dédie ce travail à :

A mes chers parents : Youcef et Dehbia, ce modeste travail est le fruit de tous les sacrifices que vous avez déployés. Grâce à vous j'ai appris le sens du travail et de la responsabilité. Votre soutien fut une lumière dans tout mon parcours. Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime et le respect que j'ai pour vous. Qu'Allah vous accorde une bonne santé et une longue et heureuse vie.

A mes petits anges ma sœur Melykha et mon frère Mayas, malgré votre jeune âge, vous avez toujours su trouver les bons mots pour me remonter le moral, je vous aime.

A ma chère cousine Kassia, à tous les moments d'enfance passés avec toi ma sœur, en gage de ma profonde estime pour l'aide que tu m'as apporté. Je te dis merci et je te souhaite bonheur, réussite et prospérité.

A ma grand-mère, tes prières et ta bénédiction m'ont accompagné tout au long de mon parcours.

A la mémoire des mes grands parents, qui seront à jamais dans mon cœur. Que le paradis soit leur demeure éternelle.

A toute ma famille, aucun langage ne saurait exprimer mon respect et ma considération pour votre soutien et encouragements. Que Dieu le tout puissant vous garde et vous procure santé et bonheur.

A Yaya et Thilelli, je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection. Je vous souhaite une vie pleine de réussite.

*A toutes les personnes, qui m'ont soutenu et m'ont encouragé d'une quelconque manière, **MERCI.***

A mon binôme Imane, je te souhaite beaucoup de réussite.

*«Le monde devrait remercier cette étonnante cohorte de gens qui font toujours preuve d'une insolente et illogique gentillesse.» **Hélène Thomas.***

Thinhinane.

Dédicaces

Je dédie cet humble travail à :

*A mon défunt oncle **HCICEN** à qui je dois ma vie, celui qui a fait de moi ce que je suis et qui m'a doté d'une éducation digne. Que son âme repose en paix et que le paradis soit sa demeure éternelle.*

A la mémoire de mes grands-parents maternels et paternels que j'aime tant, que Dieu garde leurs âmes dans son vaste paradis.

*A ma tendre maman **KARIMA** et mon très cher papa **MOHAMMED**, vous qui avez toujours été un exemple des parents respectueux, je voudrais vous remercier pour votre amour, votre confiance, vos sacrifices et vos encouragements durant toutes ces années d'études. Que Dieu vous protège et vous accorde une longue vie pleine de santé et de bonheur.*

*A ma jumelle **CELIA**, et ma petite sœur **MERIEM** celles qui ont toujours été présentes là pour moi, avec qui j'ai partagé les mauvais moments avant les bons et qui n'ont jamais cessé de m'aimer ou de m'encourager. Que Dieu les préserve là où elles sont et que le succès soit leur allié.*

*A mon grand frère **ALI**, pour son dévouement, sa compréhension et sa confiance, qui en plus m'a consacré beaucoup de son temps et sa disponibilité.*

*A ma tante bien **BAYA**, je voudrais la remercier pour son soutien, ses conseils et ses encouragements durant les moments les plus durs de ma vie.*

*A mon cher oncle **HACENE** et sa femme **NAWEL**.*

*A mes cousins et ma cousine : **SALAH, MUSTAPHA, RYHEM, MOHAMMED, AHMED** et **REZKI**.*

*A ma meilleure amie **LYNDA**, je te remercie pour ton aide et ta compréhension et tous les moments passés ensemble.*

*A toutes les personnes que j'aime, en particulier : **F.LYNDA, MELISSA, KAHINA, ANIS, SAMY** et **NASSIM**.*

*Une dédicace spéciale pour **HAYAT BOUADJELA** et **AZIZ MANSOUR** pour leur aide si précieuse
Sans oublier mon binôme **THINHINANE** pour sa patience et sa compréhension tout au long de ce projet.*

Imane

LISTES DES FIGURES

Figure 01: Voies d'expositions des pesticides	02
Figure 02 : Classification des insecticides	03
Figure 03 : Effet des pesticides sur la santé humaine	07
Figure 04 : Effets potentiels des pesticides sur la reproduction chez la femelle.....	08
Figure 05 : Structure chimique de avermectine B1a et avermectine B1b : constituant de l'abamectine	09
Figure 06 : Mode d'action de l'ivermectine sur les canaux chlorure dépendants du glutamate.....	10
Figure 07 : Glandes cutanées et mamelles de la lapine.....	15
Figure 08 : Structure des mamelles (A) simple et (B) composée	16
Figure 09 : Structure de l'acinus mammaire	17
Figure 10: Schéma général du développement mammaire, illustré par des montages in toto de glandes mammaires de lapine	17
Figure 11: Hormones hypophysaire et leurs organes cibles.....	24
Figure 12: Représentation schématique de l'hypothalamus.....	24
Figure 13: Représentation anatomique de l'hypophyse.....	25
Figure 14: Structures de domaine des récepteurs de cytokines de classe 1.....	26
Figure 15: Représentation simplifiée de la transduction du signal induit par la GH.....	27
Figure 16: La signalisation intracellulaire de la GH et le développement de la glande mammaire.....	27
Figure 17: Structure comparée des récepteurs de la prolactine de forme courte du rat, de forme longue de lapin, de rat et d'homme avec les récepteurs de l'hormone de croissance de foie de lapin et d'homme	28
Figure 18: Voie de signalisation de la PRL	29
Figure 19: Modèle schématique de la structure du récepteur (OT) et de son interaction avec le ligand.....	30
Figure 20: Mécanisme d'action de l'ocytocine.....	30
Figure 21: A-structure primaire des trois isoformes du récepteur de la progestérone -DLA: domaine de liaison à l'ADN -DLH: domaine de liaison à l'hormone -AF: domaine d'activation transcriptionnelle; DD: domaine de dimérisation. B-récepteur dimérisé et lié à l'ADN.....	31
Figure 22: Structure des protéines ERa et ERb avec des domaines fonctionnels.....	33
Figure 23: Voie de signalisation des hormones stéroïdiennes (œstradiol et progestérone).....	34
Figure 24: Mode d'action génomique des récepteurs aux glucocorticoïdes.....	36

Figure 25: Répartition synaptiques des récepteurs noradrénergiques.....	37
Figure 26: Prélèvement de la glande mammaire. A: Lapine maintenue par les pattes postérieures. B: Glande mammaire prélevée.....	40
Figure 27: Appareil de circulation de type Leica.....	42
Figure 28: Appareil d'enrobage plaque froide de type Leica. A: Module d'inclusion à chaud. B: Plaque froide	43
Figure 29: Microtome de type Leica et confection des coupes.....	43
Figure 30: Etuve de déparaffinage	44
Figure 31: Automate de coloration HE de type Leica.....	44
Figure 32: Montage de lames	45
Figure 33: Microscope optique VIOLA + tablette.....	45
Figure 34: Poids corporel vif avant traitement et poids au sacrifice.....	49
Figure 35: Poids des glandes mammaires	49
Figure 36: Coupes histologiques d'une glande mammaire de lapine allaitante de souche synthétique du lot témoin colorées à l'HE A: observation au grossissement 100, B: observation au grossissement 400, LB: Lobules glandulaire, TC: tissu conjonctif, AM: acini mammaires, S : sécrétion	50
Figure 37: Coupes histologiques d'une glande mammaire de lapine allaitante de souche synthétique du lot traité colorées à l'HE A: observation au grossissement 100, B: observation au grossissement 400, LB: Lobules glandulaire, AM: acini mammaires, S: sécrétion, LA: lumière de l'acinus, CEM: Cellule épithéliale mammaire	50
Figure 38: Diamètre des acini mammaires.....	52
Figure 39: Surface des acini mammaires	52
Figure 40: Surface de la lumière des acini mammaires	53
Figure 41: Surface de l'épithélium des acini.....	53
Figure 42: Surface du noyau de la cellule épithéliale mammaire	54
Figure 43: Diamètre des noyaux de la cellule épithéliale	54
Figure 44: Epaisseur de l'épithélium des acini	55
Figure 45: Rapport nucléo-cytoplasmique	55

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I: Nombre et situation des mamelles chez les mammifères.....	14
Tableau II: Principales hormones impliquées dans le contrôle du développement de la glande mammaire.....	37
Tableau III: Paramètres étudiés en histomorphométrie au Gx10 et Gx40.....	46
Tableau IV: Variations moyennes du poids corporel vif avant l'expérimentation, au sacrifice, écart de poids et poids des glandes mammaires.....	48
Tableau V: Descriptive des résultats morphométriques des différents paramètres de la glande mammaire chez les lapines des deux lots.....	51

LISTE DES ABREVIATIONS

ABM: Abamectine

ADN: Acide désoxyribonucléique

ADNc: Acide désoxyribonucléique complémentaire

AM: Acini mammaire

ARN: Acide Ribonucléique

BM: Membrane basale

Ca²⁺ : Ion de calcium

CAP: Chlorantraniliprole

CEM: Cellule épithéliale mammaire

CL50: Concentration létale 50

Cm: Centimètre

DAG: Diacylglycérol

DD: Domaine de dimérisation

DL50: Dose létale 50%

DLA: Domaine de liaison à l'ADN

DLH: Domaine de liaison à l'hormone

E: Jour Embryonnaire

ER: Récepteur d'œstrogène

Er α : Récepteur alpha des œstrogènes

ERK: Extracellular signal-regulated protein kinase

PGF2 α : Prostaglandine F2 alpha

G: Gramme.

GABA: Gamma-aminobutyric acid

GC: Glucocorticoïdes

GH: Hormone de croissance

GHR: Récepteur de l'hormone de croissance

GPCR: Récepteur couplé à la protéine G

GR: Recepteur des glucocorticoïdes

GR α : Recepteur couplé à la protéine G α

HLP: Prolactine Lactogène Placentaire

HSP: Heat Shock Protein

HSP90: Heat Shock Protein 90

IGF-1: Insulin-like Growth Factor-1

IGF-2: Insulin-like Growth Factor-2

IP3: Inositol Triphosphate ou trisphosphoinositol

JAK: Janus kinase

Kg: Kilogramme

L: Litre

LA: Lumière des acini

LG: Lobules glandulaires

ml: millilitre

MLCK: kinase de la chaîne légère de myosine

NS: Non significative

OP: Pesticide organophosphoré

OT: Ocytocine

OTR: Récepteur de l'ocytocine

TA: Tissu conjonctif

TC: Tissu adipeux

TM: Tissu mammaire

Pf: Poids corporel final

Pfe: Poids final expérimental

Pds GM: Poids des glandes mammaires

PTGM: Poids total de la glande mammaire

Pi : Poids corporel initial

Pie: Poids Initial expérimental

PIP2: Phosphatidyl inositol bisphosphate

PLC: Phospholipase C

PR: Progestérone

PR-A et PR-B: Récepteurs de la progestérone

PRL: Prolactine

PRLR: Récepteur de la prolactine

PS: Poids au sacrifice

PV : Poids vif avant l'expérimentation

PVN: Noyau paraventriculaire

SNA: Système nerveux autonome

SON: Noyau supraoptique

STAT: Signal transducers and activators

STH: Hormone somatotrope

Table des matières

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

Introduction1

Partie I : Etude bibliographique

Chapitre I : Généralités sur les pesticides

1. Généralités sur les pesticides.....	2
1.1. Définition	2
1.2. Voies d'exposition	2
1.3. Classification des pesticides.....	3
1.3.1. Selon la nature	3
1.3.1.1. Pesticides naturels	3
1.3.1.2. Pesticides synthétiques	3
1.3.1.2.1. Organochlorés	4
1.3.1.2.2. Organophosphorés.....	4
1.3.1.2.3. Pyréthroïdes.....	4
1.3.1.2.4. Carbamates	4
1.3.2. Selon la cible principale	4
1.3.2.1. Insecticides	4
1.3.2.2. Fongicides	5
1.3.2.3. Herbicides.....	5
1.3.2.4. Rodenticides	5
1.3.3. Selon leur usage	5
1.3.3.1. Pesticides à usage agricole	5
1.3.3.2. Pesticides à usage non agricole	5
1.3.4. Selon le mode d'action.....	5
1.4. Toxicité aux pesticides	6
1.4.1. Toxicité chronique.....	6
1.4.2. Toxicité aiguë	6
1.5. Effet de l'exposition aux pesticides	6
1.5.1. Effet sur la santé humaine	6
1.5.2. Effet sur le système nerveux	7

1.5.3. Effet sur le système endocrinien	7
1.5.4. Effet sur le système reproducteur	7
1.5.5. Effet sur l'environnement.....	8
2. Abamectine.....	9
2.1. Définition et structure de l'abamectine	9
2.2. Toxicocinétique de l'abamectine	9
2.3. Mécanisme d'action de l'abamectine	10
2.4. Toxicité de l'abamectine	11

Chapitre II : Rappels anatomo-histo-fonctionnels de la glande mammaire

1. Spécificité de la reproduction chez la lapine	12
1.1. Différenciation et maturité sexuelle	12
1.2. Gestation.....	12
1.3. Mise bas.....	13
1.4. Pseudo-gestation.....	13
1.5. Lactation	13
2. Etude de la glande mammaire	14
2.1. Anatomie de la glande mammaire.....	14
2.2. Histologie de la glande mammaire.....	16
3. Développement de la glande mammaire	17
3.1. Mammogénèse	18
3.1.1. Embryologie de la glande mammaire	18
3.1.2. Formation de la ligne mammaire	18
3.1.3. De la placode au bourgeon.....	19
3.1.4. Formation et ramification du bourgeon mammaire	19
3.1.5. Formation du mamelon	19
3.2. Période pré-pubertaire	20
3.3. Période pubertaire	20
3.4. Période de gestation	21
3.4.1. Lactogénèse	21
3.4.2. Galactopoïèse.....	21
3.4.3. Involution.....	22
3.5. Glande mammaire au repos.....	22
3.6. Glande mammaire en activité.....	22

Chapitre III : Profil endocrinien de la glande mammaire

1. Rappels sur le système endocrinien	24
1.1. Hypothalamus	24
1.2. Hypophyse	25
2. Régulation hormonale par l'axe hypothalamo-hypophysaire	25
2.1. Hormone de croissance (GH)	25
2.1.1. Récepteurs de l'hormone de croissance	26
2.1.2. Mécanisme d'action de l'hormone de croissance	26
2.2. Prolactine (PRL)	27
2.2.1. Récepteur de la prolactine	28
2.2.2. Mécanisme d'action de la prolactine	28
2.3. Ocytocine	29
2.3.1. Récepteur de l'ocytocine	29
2.3.2. Mécanisme d'action de l'ocytocine	30
3. Régulation par les hormones stéroïdiennes	31
3.1. Progestérones	31
3.1.1. Récepteurs des progestérones	31
3.2. Œstrogènes	32
3.2.1. Récepteurs des œstrogènes	32
3.3. Mécanisme d'action des hormones ovariennes	33
4. Régulation hormonale par le placenta	34
4.1. Prolactine placentaire	34
4.1.1. Structure de l'HPL	34
5. Hormones surrénaliennes	35
5.1. Glucocorticoïdes	35
5.1.1. Récepteurs des glucocorticoïdes	35
5.1.2. Mécanisme d'action des GC	35
5.2. Noradrénaline (Norépinephrine)	36
5.2.1. Récepteurs de la norépinephrine	36
5.2.2. Mécanisme d'action des norépinephrines	36
6. Rôles des différentes hormones dans le développement de la glande mammaire	37

Partie II : Etude expérimentale
Chapitre I : Matériel et méthodes

1. But de l'expérimentation	38
2. Matériel	38
2.1. Lieu de déroulement de l'expérimentation.....	38
2.3. Matériel biologique	38
2.4. Taxonomie du lapin.....	39
2.5. Produit testé.....	39
3. Méthodes	39
3.1. Aperçu sur le protocole expérimental	39
3.1.1. Mesures réalisées.....	40
3.1.2. Gavage des animaux.....	40
3.1.3. Sacrifice des animaux et prélèvement d'organes	40
3.2. Etude histologique.....	41
3.2.1. Fixation.....	41
3.2.2. Lavage des échantillons.....	41
3.2.3. Déshydratation, éclaircissement et imprégnation des échantillons	41
3.2.4. Inclusion et mise en bloc.....	42
3.2.5. Réalisation de coupes histologiques.....	43
3.2.6. Déparaffinage	44
3.2.7. Réhydratation et coloration	44
3.2.8. Montage des lames	45
3.3. Observation microscopique	45
3.4. Etude histomorphométrique	46
3.5. Etude statistique	47

Chapitre II : Résultats et discussion

1. Résultats.....	48
1.1. Données pondérales	48
1.2. Résultats de l'étude histomorphométrique de la glande mammaire	49
1.2.1. Observations histologiques	49
1.2.2. Données morphométriques	51
1.2.2.1. Diamètre des acini mammaires.....	52
1.2.2.2. Surface des acini mammaires	52
1.2.2.3. Surface de la lumière des acini mammaires	53

1.2.2.4. Surface de l'épithélium des acini mammaires	53
1.2.2.5. Surface du noyau de la cellule épithéliale mammaire	54
1.2.2.6. Diamètre des noyaux de la cellule épithéliale mammaire	54
1.2.2.7. Epaisseur de l'épithélium des acini (Hauteur de CEM)	55
1.2.2.8. Rapport nucléo-cytoplasmique	55
2. Discussions	56
2.1. Variations pondérales des deux lots	56
2.2. Effet du pesticide testé sur les structures mammaires	56
Conclusion et perspectives	58
Références bibliographiques	
Résumé	

INTRODUCTION

Ce travail entre dans le cadre des activités de l'équipe de recherches « **Ressources Génétiques et Physiologie Animale** » dirigé par **Pr. DAOUDI ZERROUKI Nacira (Projet et thèse de doctorat)** au sein du laboratoire « **Ressources Naturelles**» de l'université Mouloud Mammeri de Tizi Ouzou et du projet de recherche **PRFU** inscrit sous le code **D01N01UN150120200002**, agréé à partir du 01/01/2020.

Au cours des dernières décennies, les pesticides ont été utilisés en grande quantité et présentent des risques potentiels pour les organismes vivants dans divers environnements. La réduction de l'utilisation des pesticides et de leurs risques environnementaux a été un axe de recherche actif et un problème difficile dans le monde entier (**Meng et al., 2022**).

Un pesticide est une substance ou un mélange de substances utilisées pour prévenir, détruire ou contrôler les ravageurs, y compris les insectes, les champignons, les rongeurs ou les espèces de plantes indésirables causant des dommages pendant la production et le stockage des cultures (**Abubakar et al., 2020**).

Le pesticide testé dans cette étude est une formulation à base d'abamectine; matière active appartenant une famille chimique qui est la famille des avermectines. Ce pesticide est efficace sur plusieurs ravageurs. La synergie de deux substances actives confère une meilleure efficacité contre les ravageurs (**Diaz-Fleischer et al., 2016 et Bokreta et al., 2021**).

Le modèle animal choisi pour cette étude est le lapin qui constitue un bon modèle dans les études de la toxicité (**Fischer et al., 2012**). En ce sens notre choix a porté sur des lapines de souche synthétique. Cette souche aussi appelée (ITELV2006) a fait l'objet de plusieurs études de caractérisation (**Gacem et al., 2009 et Zerrouki et al., 2014**).

Cette étude a pour but d'évaluer les effets d'une exposition à un pesticide; une formulation à base d'abamectine sur le développement et le fonctionnement de la glande mammaire chez des lapines de souche synthétique suivies durant la phase de lactation, en étudiant certains paramètres histomorphométriques de l'épithélium du tissu mammaire.

Notre mémoire se compose de deux parties: une partie bibliographique dédiée aux rappels sur la glande mammaire et sur les pesticides. Dans la seconde partie (expérimentale), nous présenterons les méthodes utilisées suivis des résultats obtenus et discussion. Une conclusion et des perspectives viennent clore ce travail.

PARTIE I

Etude
Bibliographique

Chapitre I

Généralités sur les pesticides

1. Généralité sur les pesticides

Au cours des dernières décennies, les pesticides ont été utilisés en grande quantité et présentent des risques potentiels pour les organismes dans divers environnements. La réduction de l'utilisation des pesticides et de leurs risques environnementaux a été un axe de recherche actif et un problème difficile dans le monde entier (Meng *et al.*, 2022).

1.1. Définition

Un pesticide est une substance ou un mélange de substances utilisé pour prévenir, détruire ou contrôler les ravageurs, y compris les insectes, les champignons, les rongeurs ou les espèces de plantes indésirables causant des dommages pendant la production et le stockage des cultures. Le mot "pesticide" est un terme large qui inclut les insecticides, les herbicides, fongicides et rodenticides qui peuvent être utilisés pour tuer certains ravageurs spécifiques (Abubakar *et al.*, 2020).

1.2. Voies d'exposition

Selon l'OMS, l'alimentation représente 80% de l'exposition humaine aux pesticides, le reste de l'exposition se faisant par voie cutanée, respiratoire et oculaire. En effet, seule une partie des pesticides utilisés dans l'agriculture atteint la cible visée, le reste (de 30% à 99% selon les substances) se dissémine dans l'environnement (Figure 01) (Girard *et al.*, 2020).

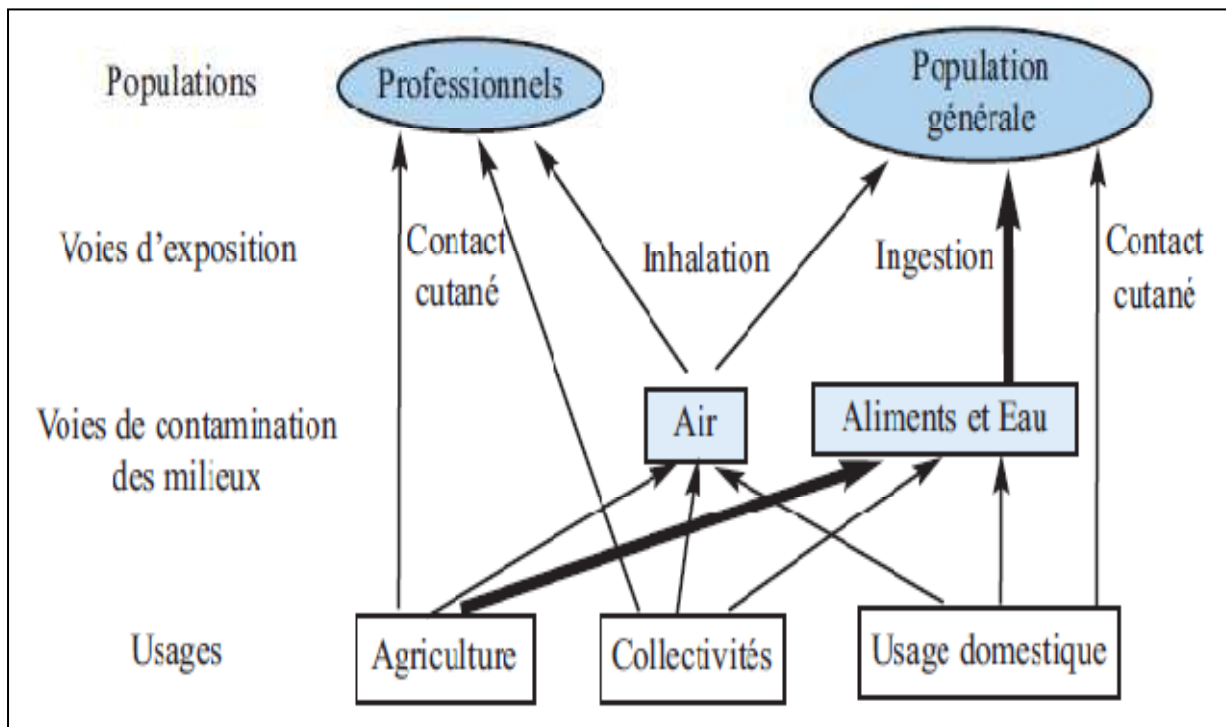


Figure 01: Voies d'expositions des pesticides (Grange *et al.*, 2008)

1.3. Classification

Les pesticides sont généralement classés soit par leur nature, leur mode d'action, leurs cibles principales ou selon leur utilisation.

1.3.1. Selon la nature

1.3.1.1. Pesticides naturels

Ce sont des pesticides isolés de sources naturelles comme les plantes ou les microbes. Ils ne sont pas toxiques aux mammifères et sont de nature biodégradable. Les pesticides naturels les plus couramment utilisés sont le neem, le pyrèthre, la roténone et la nicotine (Sharma *et al.*, 2020).

1.3.1.2. Pesticides synthétiques

Ce sont des pesticides fabriqués par l'homme et sont formés par la modification de minéraux ou de composés chimiques, ce sont les plus utilisés dans le monde. Plusieurs études ont montré que les pesticides organiques et inorganiques sont de nature très stable et peuvent s'accumuler avec le temps, c'est-à-dire les organochlorés les organophosphorés, les pyrèthroïdes et carbamates (Jayaraj *et al.*, 2016) (figure 02).

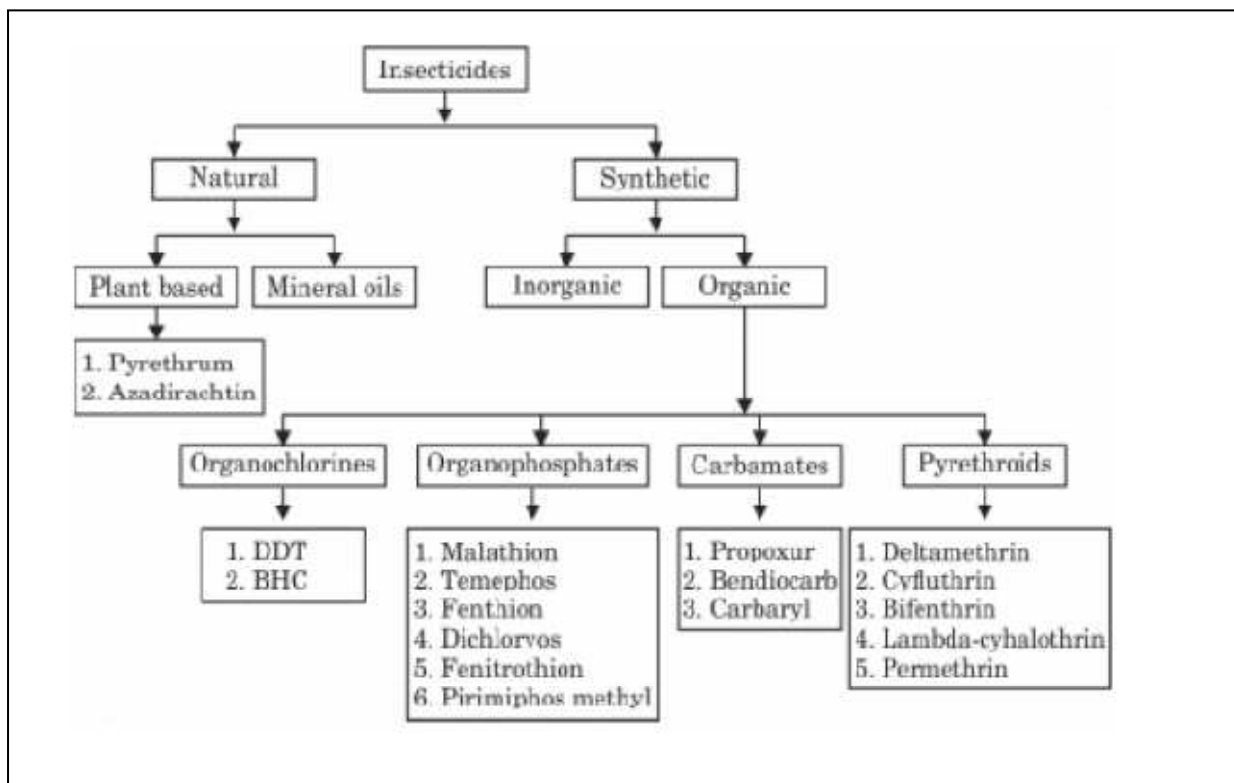


Figure 02 : Classification des insecticides (Kaur *et al.*, 2019)

1.3.1.2.1. Organochlorés

Egalement appelés hydrocarbures chlorés: sont des composés organiques attachés à cinq ou plus atomes de chlore. Ils représentent l'une des premières catégories de pesticides jamais synthétisées et sont utilisés en agriculture. La majorité d'entre eux sont généralement utilisés comme insecticides. Ils peuvent altérer le bon fonctionnement du système nerveux des insectes engendrant ainsi des troubles tels que les convulsions et la paralysie suivi par leur mort (Abubakar *et al.*, 2020).

1.3.1.2.2. Organophosphorés

Les pesticides organophosphorés (OP) sont les insecticides les plus rentables, ce qui se traduit par leur utilisation généralisée. Par rapport aux organochlorés, les OP sont moins persistants et moins dommageables pour l'environnement. Certains organophosphorés peuvent être facilement dégradés par les micro-organismes (Mojiri *et al.*, 2020).

1.3.1.2.3. Pyréthroides

Les pesticides pyréthrines synthétiques sont un groupe de pesticides organiques qui peuvent être synthétisé en dupliquant la structure des pyréthrines naturelles. Relativement à ces dernières, les pyréthrines synthétiques sont plus stables avec des effets résiduels plus longs. Leur toxicité est plus importante chez les insectes et les poissons contrairement aux mammifères et les oiseaux. La plupart ne sont pas persistants et se cassent facilement lors de l'exposition éclairée (Yadav et Devi, 2017).

1.3.1.2.4. Carbamates

Structurellement, les carbamates sont semblables aux organophosphorés néanmoins ils diffèrent par leur origine. Les organophosphorés sont des dérivés de l'acide phosphorique tandis que les carbamates sont dérivés de l'acide carbamique. Ils agissent principalement sur la transmission des signaux nerveux induisant la mort du ravageur par empoisonnement. Ils peuvent être facilement dégradés dans un environnement naturel avec un minimum de pollution environnementale (Yadav et Devi, 2017).

1.3.2. Selon la cible principale

Les pesticides sont aussi classés selon la nature de l'espèce nuisible. On distingue grandes familles :

1.3.2.1. Insecticides

Les insecticides sont destinés à lutter contre les insectes en les tuant, ou en empêchant leur reproduction pour la protection des cultures. Les insecticides peuvent agir sur la cible par contact, ingestion ou inhalation. Ce sont souvent les plus toxiques des pesticides (Nessaib *et al.*, 2022).

1.3.2.2.Fongicides

Un fongicide est un produit phytosanitaire conçu exclusivement pour tuer ou limiter le développement des champignons phytosanitaires susceptibles de provoquer des dégâts sur les plantes cultivées et les récoltes (**Rocher, 2004**).

1.3.2.3.Herbicides

Ils sont destinés à lutter contre certains végétaux (les « mauvaises herbes » ou plantes adventices), qui entrent en concurrence avec les plantes à favoriser et à protéger en ralentissant leur croissance. Les herbicides sont différents des autres pesticides. D'une part, leur action n'est pas d'intervenir contre un intrus de nature différente mais de lutter contre un autre végétal. D'autre part, leur mode d'épandage est particulier puisqu'ils sont déposés directement au sol, contrairement aux autres produits, plutôt pulvérisés sur la plante en croissance (**Foubert, 2012**).

1.3.2.4.Rodenticides

Un produit rodenticide (du latin, rodere, ronger) est une substance active ou une préparation ayant la propriété de tuer certains rongeurs, considérés comme nuisibles pour l'homme, les rodenticides sont utilisés dans l'environnement domestique, en milieu rural et dans l'industrie agroalimentaire pour lutter contre les souris, les surmulots, les taupes (qui ne sont pas des rongeurs mais des insectivores), les ragondins, les campagnols (**Behir et al., 2022**).

1.3.3.Selon leur usage

1.3.3.1. Pesticides à usage agricole (produits phytopharmaceutiques)

Les produits phytopharmaceutiques sont des substances chimiques minérales ou organiques, de synthèse ou naturelles. Elles sont utilisées pour la protection des végétaux contre les maladies et contre les organismes nuisibles aux cultures.

1.3.3.2.Pesticides à usage non agricole (biocides)

Les biocides sont similaires aux premiers, ils sont utilisés dans l'entretien des espaces publics, des infrastructures de transport et des jardins publics (**El Mrabet, 2008**).

1.3.4.Selon leur mode d'action

Selon **Yadav et Devi (2017)**, les pesticides peuvent agir de différentes manières sur leur cible :

- **Poison physique** : provoque la mort en exerçant un effet physique sur le parasite comme l'argile activée.
- **Poison protoplasmique** : responsable de la précipitation des protéines. Exemple : L'arsenic

- **Poison respiratoire** : Les poisons respiratoires sont des produits chimiques qui inactivent les enzymes respiratoires. Exemple : Cyanure d'hydrogène.
- **Poison nerveux** : les produits chimiques inhibent la conduction des impulsions. Exemple : le malathion.
- **Inhibition de la chitine** : ces classes de produits chimiques inhibent la synthèse de la chitine chez les parasites. Exemple : le diflubenzuron.

1.4. Toxicité des pesticides

1.4.2. Toxicité chronique

Elle est le résultat de l'exposition répétée à plus ou moins faible dose à un produit toxique dont les effets néfastes ne se feront sentir que quelques mois à quelques années voir dizaines d'années plus tard. Les pathologies peuvent apparaître durant l'exposition ou bien après la cessation de celle-ci (**Batsch, 2011**).

1.4.3. Toxicité aiguë

La toxicité aiguë se manifeste généralement immédiatement ou peu de temps (quelques minutes, heures ou jours) après une exposition unique ou de courte durée à un pesticide (**Onil et Saint-laurent, 2001**).

Elle est déterminée par la **Dose Létale 50 (DL50)** ou la **Concentration Létale 50 (CL50)**, par inhalation. La DL50 est définie comme étant la dose de produit administrée en une seule fois par ingestion, inhalation, ou voie cutanée, entraînant la mort de 50% de la population animale testée. Elle s'exprime en mg de matière active par kg d'animal, et en mg/L d'air pour la CL50. Plus ce chiffre est petit, plus la substance est toxique (**Batsch, 2011**).

1.5. Effet de l'exposition aux pesticides

1.5.1. Effet sur la santé humaine

Les pesticides sont susceptibles de provoquer des effets pernicieux lors de leur utilisation. En effet, plusieurs études scientifiques ont établi un lien direct entre l'exposition aux pesticides et l'apparition de diverses maladies tels que : stress oxydatif, le cancer, le diabète, les troubles neurologiques, les maladies cardiovasculaires, les troubles respiratoires et les syndromes reproducteurs (**Figure 03**) (**Rani et al., 2020**).



Figure 03 : Effet des pesticides sur la santé humaine (Rani et al., 2020)

1.5.2. Effet le système nerveux

Pour certains insecticides, la neurotoxicité est le mécanisme même de leur mode d'action sur les ravageurs. Si les effets neurologiques aigus sont bien documentés, les connaissances sur les effets chroniques sont plus lacunaires. Les principaux effets étudiés sont les neuropathies périphériques, les troubles neurodégénératifs (tels que la maladie de Parkinson) et les troubles neurocomportementaux (Grange et al., 2008).

1.5.3. Effet sur le système endocrinien

Le perturbateur endocrinien a été défini comme un agent qui interfère avec la synthèse, la sécrétion, le transport, la liaison ou l'élimination des hormones naturelles dans le corps qui sont responsables du maintien de l'homéostasie, de la reproduction, du développement et/ou du comportement. Les pesticides sont le parfait exemple, car ils ont la capacité d'influencer la thyroïde, les œstrogènes, les androgènes, la rénine-angiotensine, l'insuline et les systèmes neuroendocriniens qui agissent directement sur les systèmes reproducteurs, cardiovasculaire et métabolique du corps humain (Kabir et al., 2015).

1.5.4. Effet sur le système reproducteur

Les mécanismes d'action des pesticides sur la fonction reproductrice sont mal connus. Il est probable que les pesticides interfèrent avec les hormones, les facteurs de croissance ou les neurotransmetteurs ou peuvent modifier le génome. Cependant, ces effets sont probablement modérés et difficiles à mettre en évidence. Certaines études ont évoqué le rôle potentiel d'une

exposition paternelle aux pesticides pendant les 1ers et 2ièmes trimestres de la grossesse, dans la survenue d'effets foetotoxiques. Concernant l'infertilité féminine, une relation entre les propriétés oestrogéniques des pesticides et en particulier des organophosphorés et de certains herbicides a été mise en évidence (DeJaeger *et al.*, 2012).

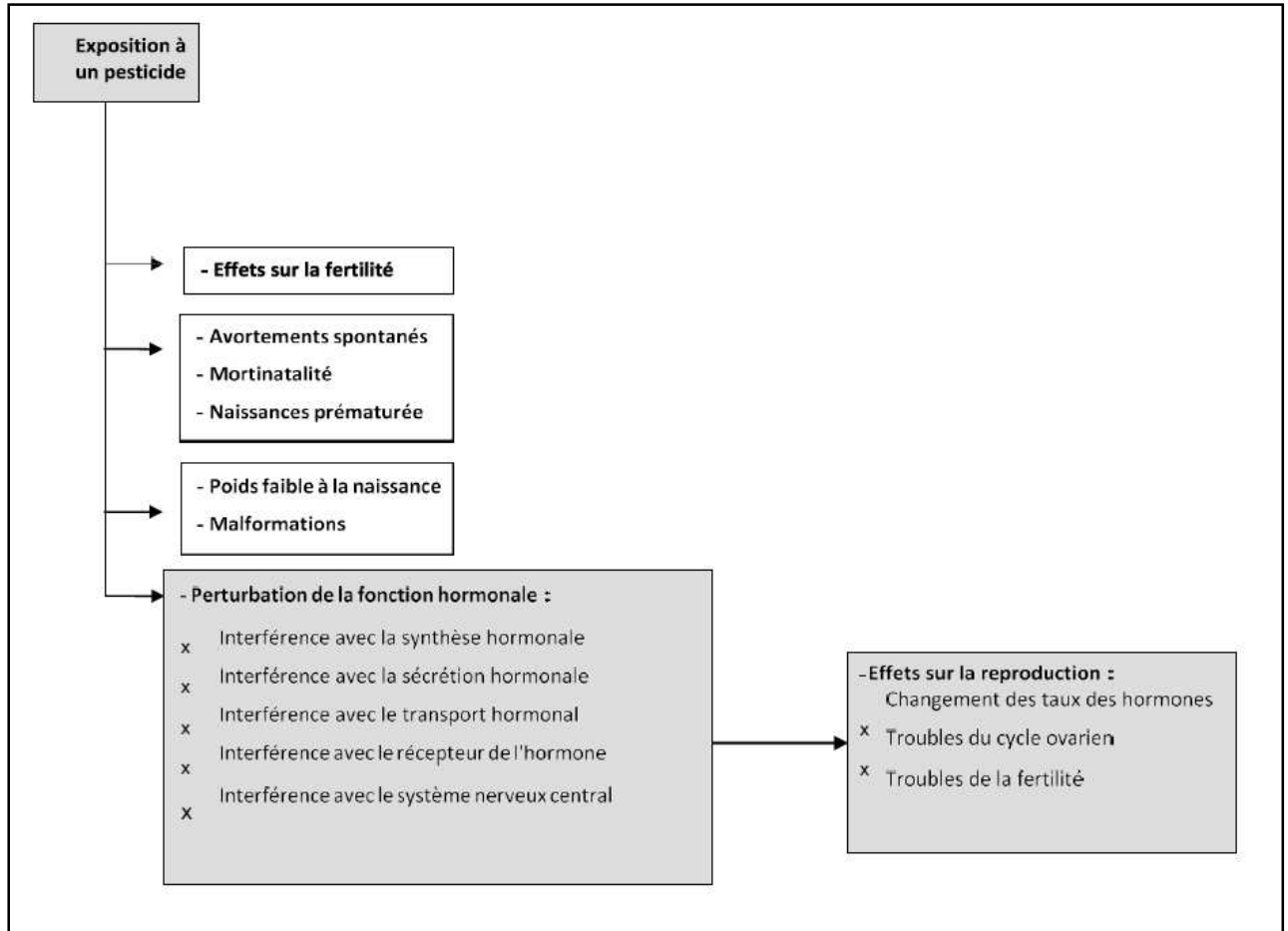


Figure 04 : Effets potentiels des pesticides sur la reproduction chez la femelle (Bretveld *et al.*, 2006)

1.5.5. Effet sur l'environnement

Les pesticides sont impliqués dans un large éventail de micropolluants organiques qui ont des effets négatifs sur l'environnement (Hassaan et El Nemr, 2020).

En particulier, l'utilisation inappropriée de pesticides a été associée à :

- Des effets néfastes sur les organismes non ciblés (par exemple, la réduction des populations d'espèces bénéfiques)
- La contamination de l'eau par les pesticides ou de la dérive des pesticides.
- La pollution de l'air par les pesticides volatils.
- Les dommages causés aux plantes non ciblées par la dérive des herbicides.

- Dégradation des cultures due à d'utilisation de taux élevés de pesticides ou conditions environnementales défavorables au moment et après l'application des pesticides (Damalas et Eleftherohorinos, 2011).

2. Abamectine

2.1. Définition et structure de l'abamectine

L'abamectine (ABM) est un biopesticide de la famille des avermectines, largement utilisé dans le monde et notamment en Algérie (Khaldoun-Oularbiet *al.*, 2015).

Il s'agit d'un produit lactone macrocyclique dérivé du micro-organisme du sol *Streptomyce avermitilis*. C'est un mélange d'ivermectine contenant environ 80% d'ivermectine B1a et 20 % d'ivermectine B1b (figure 05). Ses deux composants ont les mêmes propriétés biologiques et toxicologiques. L'abamectine est chimiquement proche de l'ivermectine : liaison simple entre les carbones 22 et 23 au lieu de liaison double pour l'abamectine (Magdy *et al.*, 2016 et Pulce et Hermouet, 2012).

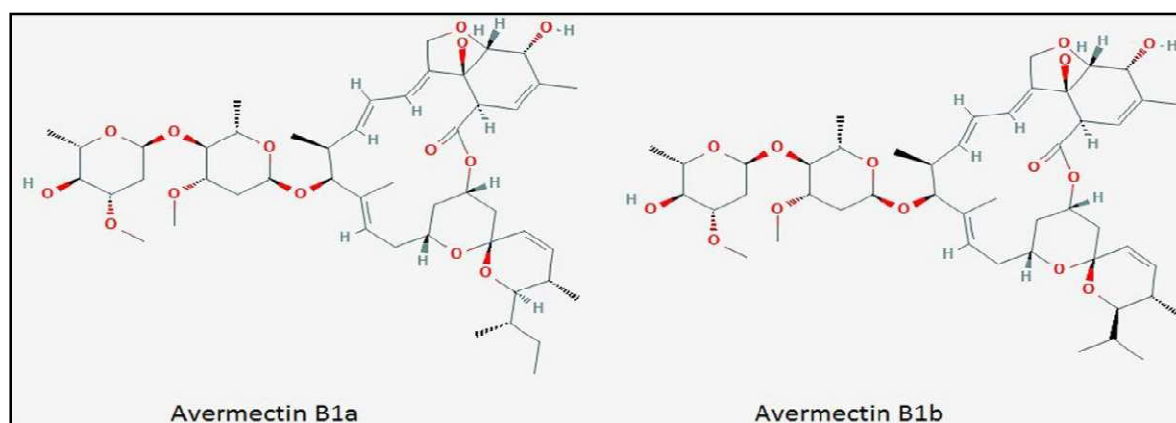


Figure 05 : Structure chimique de avermectine B1a et avermectine B1b : constituant de l'abamectine (Pirasath *et al.*, 2021)

2.2. Toxicocinétique de l'abamectine

Des études cinétiques menées sur des animaux ont montrées que l'abamectine est presque totalement absorbée par voie orale et est distribuée dans les organes et tissus gras, par exemple chez le rat : il a été constaté que l'abamectine est très toxique par ingestion (DL50 la plus faible : 8.7mg/kg) et par inhalation ($0.034\text{mg/l} < \text{CL50} < 0.051\text{mg/l}$) par contre elle l'est moins par voie cutanée (DL50 > 330mg/kg pour le rat et > 2000mg/kg chez le lapin). En revanche, chez l'homme les données sont pauvres : l'absorption cutanée est probablement faible, l'absorption par inhalation est probablement négligeable compte tenu de la très faible tension de vapeur de la molécule et de la taille des particules dans l'aérosol lors de la

pulvérisation ($>15\mu\text{m}$) et l'absorption digestive est probablement très faible car l'abamectine serait dégradée en milieu acide (**Pulce et Hermouet, 2012**).

2.3.Mécanisme d'action de l'abamectine

L'abamectine est neurotoxique. Elle empêche la transmission de l'influx nerveux des nerfs aux muscles (**figure 06**). Les ravageurs sont rapidement paralysés, cessent de se nourrir et meurent après 3 à 4 jours (**Pulce et Hermouet, 2012**).

Chez les invertébrés, l'ivermectine agit principalement sur les canaux chlorures glutamate-dépendants présents dans les cellules nerveuses et musculaires. Sa fixation sur ces canaux, favorise une augmentation de la perméabilité membranaire aux ions chlorures entraînant une hyperpolarisation de la cellule nerveuse ou musculaire ce qui conduit à une paralysie des muscles pharyngés et somatiques pouvant entraîner la mort du parasite (**Camargo-Pardo, 2010**).

Chez les vertébrés, l'acide gama-amino-butérique (GABA) (un neuromédiateur présent dans l'organisme des invertébrés mais aussi dans le système nerveux central des vertébrés) ainsi que la glycine sont connus pour bloquer l'activité électrique des cellules nerveuses et musculaires en augmentant la conductance des ions de chlorure. L'interférence entre ces canaux et l'ivermectine conduit à la paralysie du parasite mais elle a également des effets secondaires sur l'hôte par interférence sur la transmission nerveuse (**Omura, 2008**).

Chez les mammifères, des systèmes enzymatiques puissants, capables d'effectuer un large spectre des réactions chimiques, se sont développés au cours de l'évolution afin de réaliser la détoxification d'une partie de composés toxiques auxquels ils sont exposés (**Bokreta, 2022**).

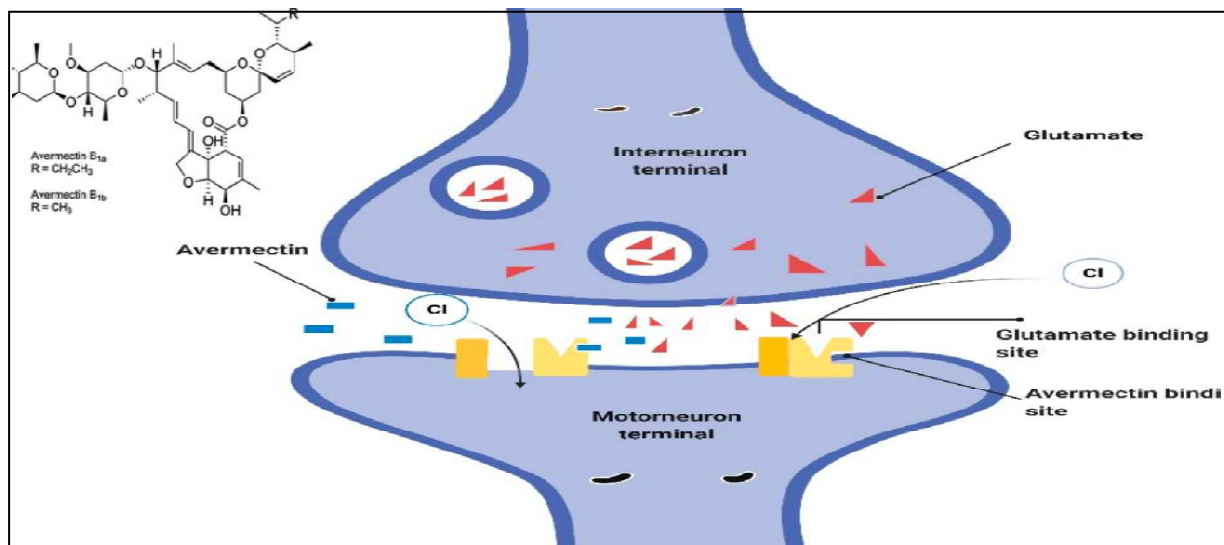


Figure 06 : Mode d'action de l'ivermectine sur les canaux chlorure dépendants du glutamate (**El SaberBatiha et al., 2020**)

2.3.1.1. Toxicité de l'abamectine

L'abamectine est très efficace pour contrôler les parasites. Cependant, le risque d'affecter la faune du sol ne peut être exclu en raison de sa puissance élevée et de sa large utilisation dans la production animale. Par conséquent, l'abamectine peut également être potentiellement dangereuse pour les insectes vivant dans le sol ou d'autres invertébrés dans l'environnement du sol (**Diao et al., 2007**).

Chez les animaux, les principaux modèles évalués pour l'abamectine étaient les amphibiens, les oiseaux et les poissons qui font partie de groupes très différents et, même ainsi, les effets les plus frappants étaient assez similaires. Par exemple, les anomalies sanguines chez *Lithobates catesbeianus* (amphibien) et crevette japonica, défauts de développement chez *Lithobates catesbeianus* et retard d'éclosion des œufs chez le poisson zèbre et troubles du comportement, avec une faible activité, un faible équilibre et une faible agitation, et une modification de la posture corporelle (**Disner et al., 2021**).

Selon **Kheldoune-Oularbi et al. (2015)**, chez le rat Wistar, l'ABM agit sur le foie, les surrénales, les testicules et les ovaires en réduisant leur poids relatif et une exposition subaiguë, perturbe les marqueurs biochimiques de la fonction rénale et altère l'histologie du rein. Cette néphrotoxicité apparaît plus importante chez les rats femelles que chez les rats males.

Chez l'homme les effets d'une intoxication à abamectine varient selon le taux d'exposition : une toxicité légère provoque des nausées, des vomissements, de la diarrhée et une faiblesse. Par contre, 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**).

Chapitre II

Rappels anatomo-histo-fonctionnels de la glande mammaire

1. Rappels sur les particularités de la reproduction chez la lapine

Chez la plupart des mammifères domestiques, l'ovulation a lieu à intervalles réguliers au cours de la période des chaleurs, ou œstrus. L'intervalle entre deux périodes d'œstrus représente la durée du cycle oestrien (4 jours chez la rate, 17 jours chez la brebis, 21 jours chez la truie et la vache) (**Lebas *et al.*, 1996**).

Selon **Theau-Clément (2008)**, la lapine est une femelle polytoque dont l'ovulation est induite par l'accouplement. Contrairement à de nombreux mammifères, elle ne présente pas d'anoestrus post-partum.

Elle peut être ensemencée peu de temps après la parturition, tout au long de la lactation et être simultanément gravide et allaitante. Cependant, la réceptivité des lapines est variable au cours de la lactation: elle est maximale aussitôt après la mise bas et minimale 3-5 jours après.

Par contre, la fertilité et la taille de la portée sont plus faibles pour les lapines allaitantes que pour les non allaitantes (**Fortun-Lamothe et Bolet, 1995**).

1.1. Différenciation et maturité sexuelle

Chez, la différenciation sexuelle, se met en place dès le 16^{ème} jour post-fécondation. Les divisions ovogoniales commencent au 21^{ème} jour de la vie fœtale et se poursuivent jusqu'à constituer le stock définitif d'ovogonies. À la naissance, ces divisions cessent et laissent place à l'ovogenèse : les premiers follicules primordiaux sont formés dès le 13^{ème} jour après la naissance et les premiers follicules à antrum vers 65-70 jours (**Amroun-Laga, 2018**).

L'âge de la puberté varie selon la race de lapin, elle survient généralement à l'âge de 4 à 5 mois chez les petites races, de 4 à 6 mois chez les races moyennes et de 5 à 8 mois chez les grandes races. Chez les lapins blancs Néo-Zélandais: les femelles atteignent la maturité à 5 mois et les mâles à 6-7 mois (**Anderson *et al.*, 2015**).

1.2. Gestation

La période de gestation chez les lapins varie selon la race mais généralement elle est comprise entre 30 et 32 jours. La taille de la portée dépend de la race et la parité. Les petites races telles que la ceinture néerlandaise produisent de petites portées de 4 ou 5 lapereaux, alors que les races plus grandes telles que le blanc de New Zélande produit de grandes portées de 8 à 12 lapereaux (**Donnelly ; 2004**).

La gestation peut souvent être confirmée dès le 10^{ème} jour après saillie ou insémination par une palpation des fœtus dans l'utérus. Les procédures radiographiques permettent de déterminer la grossesse dès le jour 11 (**Anderson *et al.*, 2015**).

1.3.Mise bas

La lapine construit un nid durant la dernière semaine de gestation avec les matériaux dont elle dispose et des poils qu'elle arrache de son propre corps. Ce comportement est lié à une augmentation du rapport œstrogène/progestérone et à la sécrétion de prolactine en fin de gestation. La parturition dure de 15 à 30 minutes, en fonction de l'effectif de la portée (**Lebas et al., 1996**)

1.4.Pseudo-gestation

Comme chez d'autres mammifères, si une copulation non féconde se produit, une pseudo-grossesse a lieu chez la lapine après l'ovulation. Elle est caractérisée par le développement de corps jaunes et la production de progestérone. Les corps jaunes atteignent leur taille maximale 10-12 jours après l'accouplement et la concentration sérique de progestérone augmente au jour 14, puis la régression lutéale commence ; ce processus prend fin vers le jour 18, lorsque les concentrations de progestérone diminuent jusqu'aux valeurs basales.

La lutéolyse fonctionnelle et structurelle est principalement liée à la sécrétion de prostaglandine F2 α (PGF2 α) par l'endomètre de l'utérus, atteignant son niveau maximal au jour 17 de la pseudo-gestation (**Mattioli et al., 2021**).

1.5.Lactation

Après mise bas, la glande mammaire est fonctionnelle mais l'amplitude de la synthèse est faible, elle devient plus importante après la première tétée. Ce phénomène se traduit par une hypertrophie importante de la cellule épithéliale mammaire caractérisée par une forte augmentation du contenu mammaire en ARN. Chaque cellule épithéliale s'enrichit rapidement en organites pour atteindre une activité synthétique et sécrétoire maximale (**Charles et Marie-Claire, 2001**).

C'est la femelle qui fixe le rythme des tétées: elle vient dans le nid une à deux fois par jour, en général tôt le matin pour une durée qui ne dépasse pas les 5 minutes. Ce comportement est le plus souvent pris pour un défaut de soins maternels par les propriétaires qui s'en inquiètent.

Les lapereaux retrouvent les mamelles de leur mère très rapidement grâce aux stimuli olfactifs dégagés par des glandes en région mammaire. Malgré la courte durée de l'allaitement, ils arrivent à boire jusqu'à 20% de leur poids afin de couvrir leur besoins quotidiens (**Salissard, 2013**).

L'allaitement peut durer de 5 à 10 semaines après la mise bas et les petits lapereaux peuvent commencer à consommer des aliments solides à l'âge de trois semaines (**Anderson et al., 2015**).

2. Etude de la glande mammaire

Les glandes mammaires sont présentes chez les deux sexes, mais sont fonctionnelles seulement chez la femelle. Leur rôle biologique est de produire du lait, elles sont dépendantes de l'appareil génital et caractérise les mammifères (**Heusser et Dupuy, 2015**).

A l'état d'ébauche, la glande mammaire demeure chez le mâle, par contre elle acquiert un développement considérable représentant le caractère sexuel secondaire le plus typique chez la femelle (**Vaissaire, 1977**).

Les glandes mammaires sont considérées comme faisant partie à la fois du système tégumentaire et du système reproducteur de la femelle car leur développement et leur état fonctionnel sont directement liés à l'activité hormonale de ce système (**Michea, 2011, Gérard et Bryan, 2012**).

2.1. Anatomie de la glande mammaire

La glande mammaire possède une structure anatomique unique permettant la synthèse du lait. Ce dernier renferme tous les éléments nécessaires à la croissance du jeune et comporte des éléments immunologiques et hormonaux qui protègent et favorisent sa croissance. Le nombre de glandes mammaires est variable selon les espèces : une paire pectorale chez l'humain, 5 paires thoraco-inguinales chez la souris ou encore 4 à 6 paires ventrales chez la lapine (**Tableau I**).

Tableau I: Nombre et situation des mamelles chez les mammifères (**Raynaud, 1969; Arvy, 1974**).

Espèce	Mamelles	
	Nombre	Situation
Lapine	4-5	1pectorale, 2-3 abdominales, 1 inguinale.
Vache	2	Inguinale
Brebis	1	Inguinale
Souris	5	2axillaires, 1pectorale, 2 inguinales.
Ratte	6	3pectorales, 1 abdominale, 2 inguinales

Le nombre de tétines fonctionnelles est variable le long du cordon mammaire, positionnées de façon symétrique sur la partie ventrale du corps de la lapine, on rencontre deux rangés de 4 à 6 mamelles (**Boussit, 1989**). Ainsi leur nombre total peut être paires (8 à 10 tétines) ou impaires (9 ou plus rarement 11) (**Figure 07**).

Chaque tétine est reliée à 5-6 canaux évacuateurs et correspond une glande mammaire séparée. Le tissu mammaire est disposé entre la peau et les muscles pectoraux auxquels il est attaché par du tissu conjonctif (**Fortun-Lamothe et al., 2015**).

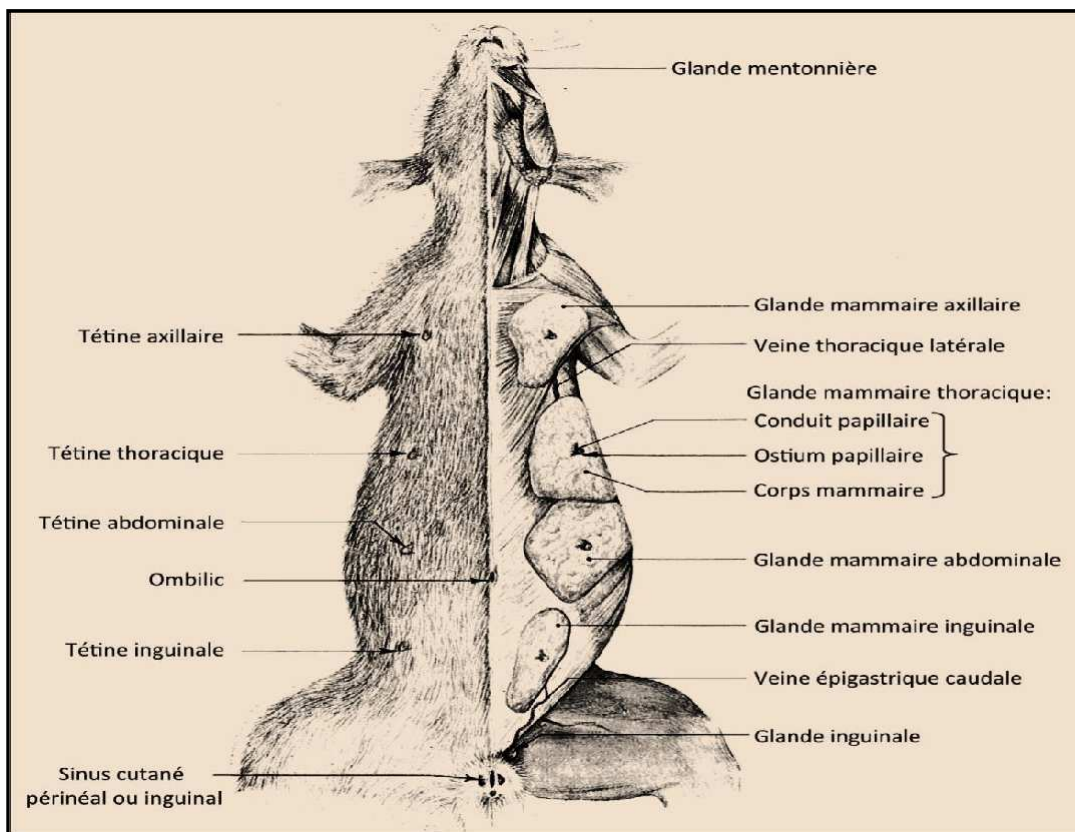


Figure 07: Glandes cutanées et mamelles de la lapine (**BARONE et al., 1973**).

Il existe deux grandes catégories de mamelles: les mamelles simples; formées par une seule glande avec un seul canal excréteur ainsi que des citernes du trayon et de la glande (**Figure 08**).

Les mamelles composées qu'on retrouve chez la majorité des espèces placentaires, telle que la lapine dont les mamelles sont dépourvues de citernes. Chacun des lobes simples conserve son individualité et débouche par un canal galactophore dans l'axe du mamelon par autant de canaux excréteurs qu'il y a de glande élémentaire (**Raynaud, 1969**).

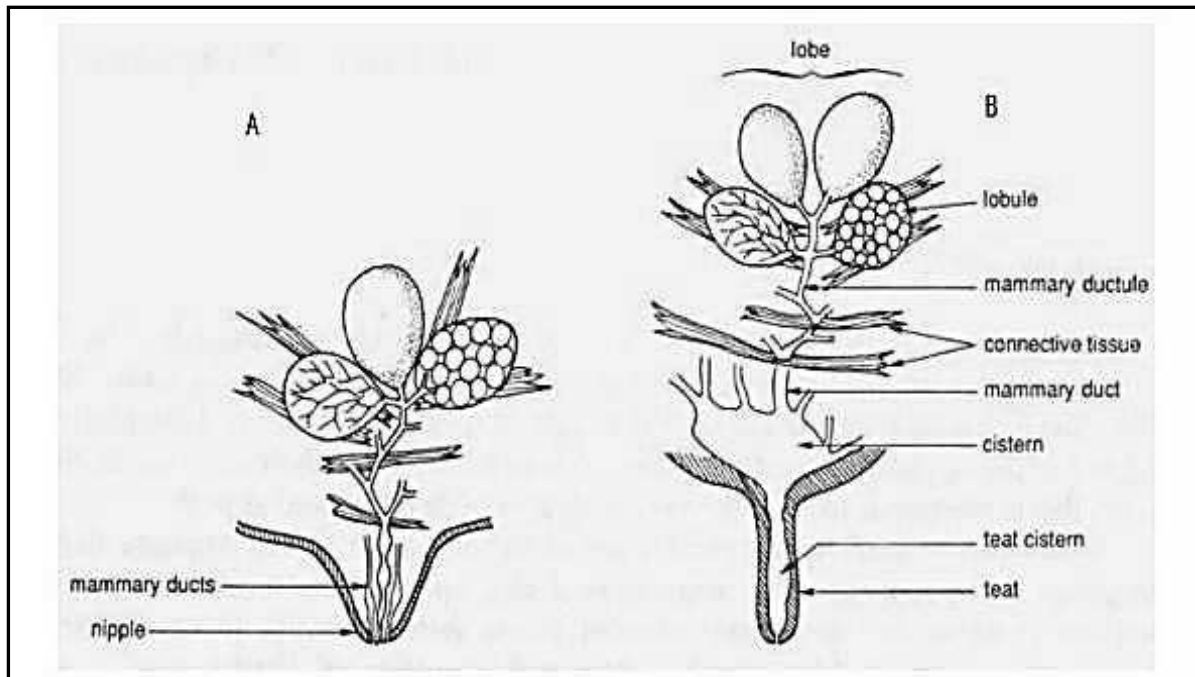


Figure 08: Structure des mamelles (A) simple et (B) composée (Delouis et al., 2001)

2.2. Histologie de la glande mammaire

La glande mammaire est une glande exocrine constituée d'un tissu épithélial tubulo-alvéolaire. Elle correspond à une structure épithéliale en grappe, organisée en alvéoles, drainée par un réseau de canicules et de canaux lobulaires, lobaires et mammaires.

La glande mammaire est formée de lobules délimités par du tissu conjonctif fibreux abondant et entourés de tissu adipeux (**Figure 09**) (Heusser et Dupuy, 2015).

L'épithélium mammaire est organisé en bicouches et comprend une couche de cellules luminales sécrétoires et une autre de cellules basales myoépithéliales (Marisa et al., 2006).

Les alvéoles sont constituées d'une monocouche de cellules épithéliales richement irriguées à leur pôle basal par les vaisseaux sanguins. Les structures alvéolaires ont pour fonction de produire le lait, d'où elles augmentent de volume durant la grossesse et l'allaitement et le réseau canalaire de le transporter (Gayrard, 2007).

La structure des glandes mammaires diffère selon l'état de la lapine ; allaitante, gestante ou en repos. Elle contient des compartiments qui sont séparés par le tissu conjonctif.

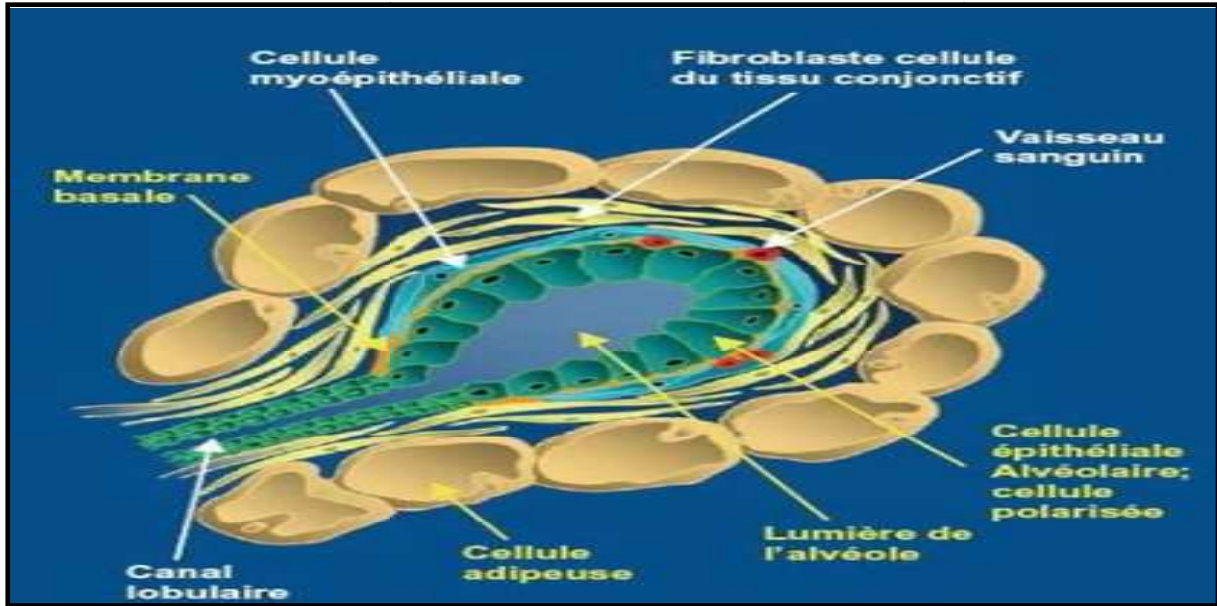


Figure 09: Structure de l'acinus mammaire (D'après Delouiset *al.*, 2001)

3. Développement de la glande mammaire

Le développement de la glande mammaire est un processus très long qui commence pendant la vie fœtale et se poursuit lors de la puberté et se termine lors de la première lactation. Ce processus comporte deux phases (Briskin et O'malley, 2010).

La première étape est hormono-indépendante, elle a lieu avant la puberté. Quant à la deuxième, elle est considérée comme hormono-dépendante. Cette dernière débute à partir de la puberté (Amroun-Laga, 2018), elle est cyclique car après chaque lactation la glande mammaire subit une involution (Figure 10).

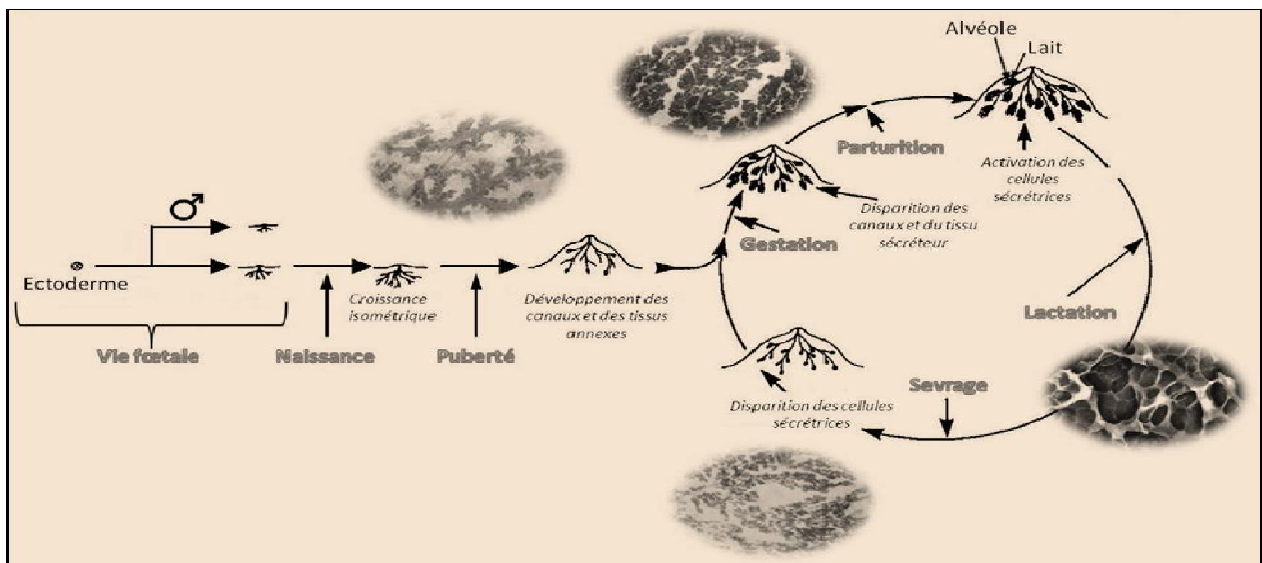


Figure 10 : Schéma général du développement mammaire, illustré par des montages in toto de glandes mammaires de lapine (Modifié d'après Martinet et Houdebine, 2006).

3.1.Mammogénèse

La mammogénèse correspond à une phase de croissance intense qui démarre lentement au cours de l'embryogénèse et s'achève à la première gestation (**Amroun-Laga, 2018**).

La mammogénèse concerne la mise en place du réseau de canaux mammaires, la majorité du développement lobulo-alvéolaire a lieu pendant la première gestation avec la mise en place de 60 à 94% du tissu sécréteur selon l'espèce considérée. En parallèle, le réseau de canaux poursuit son développement en augmentant en taille et en complexité.

Au cours de la deuxième moitié de la première gestation, la croissance de la glande mammaire conduit à une augmentation du parenchyme aux dépens du coussinet graisseux, et ce jusqu'à ce que la densité alvéolaire soit telle que les lobes et les lobules ne soient plus séparés que par des septums de tissu conjonctif (**Marie et Coord, 2014**).

3.1.1. Embryologie de la glande mammaire

Selon **Macias et Hinck (2012)**, il y a deux compartiments cellulaires de la glande mammaire dans l'embryon ; le compartiment épithélial et le compartiment stromal environnant. Ces tissus sont dérivés embryologiquement de l'ectoderme et le mésoderme respectivement. Le développement de la glande murine commence au jour embryonnaire (E) 10 avec formation des bandes bilatérales (lignes de lait) de l'ectoderme multicouche qui s'étend d'avant en arrière du bourgeon des membres antérieurs au bourgeon des membres postérieurs sur la face ventrale de l'embryon.

3.1.1.1. Formation de la ligne mammaire

À partir du jour embryonnaire (E10.5), la lignée mammaire se résout en cinq paires de placodes à un rythme reproductible. Ces dernières se développent de manière asynchrone avec la troisième paire de placodes émergeant en premier, suivie par la quatrième paire, puis les premières et cinquièmes paires simultanément, suivi enfin par la deuxième paire (**Kumar Biswas et al., 2022**).

Les paires ne sont pas déterminées de façon identique comme on témoigne par la perte et la formation surnuméraire de différentes paires à la suite de mutations génétiques spécifiques.

Histologiquement, les placodes apparaissent comme une plaque épaissie d'ectoderme constitué de plusieurs couches de cellules en forme de colonne qui proviennent, et non de la prolifération cellulaire mais plutôt de la migration et des conséquences agrégation des cellules ectodermiques en amas de surface au niveau de la ligne mammaire. Chez l'homme, les lignées mammaires se forment au cours du premier trimestre et donnent naissance à une seule paire de placodes (**Macias et Hinck, 2012**).

3.1.1.2. De la placode au bourgeon

Sous l'influence continue de l'interaction avec le mésenchyme contigu, les rudiments mammaires changent de forme d'élévations lentiformes à des projections extérieures en forme de bouton plus prononcés. Au sein de ces derniers émergents, les placodes épithéliales se transforment en bourgeons en forme de bulbe qui s'invaginent dans le sous-jacent mésenchymedermique (**Jerome-Majewska et al., 2005**).

Les cellules du bourgeon sont plus grandes que les cellules épidermiques et sont disposées concentriquement à la périphérie, tandis que les cellules internes sont petites et de forme irrégulière (**Jerome-Majewska et al., 2005**).

A E13, le mésenchyme directement adjacent au bourgeon se condense et peut être distingué comme deux ou trois couches denses de fibroblastes, appelé mésenchyme mammaire (**Veltmaat et al., 2003**).

3.1.1.3. Formation et ramification du bourgeon mammaire

Le mésenchyme sous-jacent au mésenchyme mammaire se condense à E14 et peut être reconnu comme le coussinet adipeux précurseur. À E15 - E16, le tissu précurseur du coussinet adipeux devient moins compact, formant des structures lobulaires associées à un réseau capillaire au sein du tissu conjonctif lâche et produisant des corps gras. Les îlots de pré-adipocytes augmentent de taille et fusionnent les uns avec les autres sous forme de cellules graisseuses (**Veltmaat et al., 2003**).

La différenciation se poursuit, donnant naissance au tissu adipeux blanc typique dans les 2 ou 3 premiers jours après la naissance. Chez les femelles, en même temps que l'apparition de différenciation des cellules graisseuses au 16^{ème} jour de l'embryogenèse, les cellules bourgeons subissent une prolifération rapide conduisant à l'allongement des bourgeons.

Au cours de l'élongation du germe, les extrémités distales subissent des cycles répétés de ramification, donnant lieu à un petit canalaire avec 10 à 15 branches secondaires présents à la naissance. La première bifurcation peut être observée dès E16 et pendant la poursuite de la bifurcation, le secondaire et le tertiaire se canalisent et forment des cavités. Ces dernières fusionnent et se connectent au conduit de lait primaire ou principal (**Kumar Biswas et al., 2022**).

3.1.1.4. Formation du mamelon

Selon **Kumar Biswas et al., (2022)**, la lumière canalaire se forme et la peau recouvrant le mésenchyme mammaire se transforme en structure de mamelon typique. Ce processus implique

la suppression du développement du follicule pileux et l'invagination d'un anneau concentrique de kératinocyte qui forme la gaine mammaire.

Ainsi, les mamelons se forment chez les embryons femelles, et cela a été attribué à l'absence d'action de la testostérone. Au contraire, chez les mâles, la testostérone provoque la condensation du mésenchyme autour des bourgeons mammaires et déclenche la destruction du rudiment épithélial (**Kumar Biswas et al., 2022**).

3.2.Période pré-pubertaire

Selon **Gérard et al., (2016)**, la période pré-pubertaire est caractérisée par la croissance et la ramification des canaux galactophores et par modification du tissu conjonctif avoisinant.

Les canaux sont formés d'un tissu cubique simple entouré de cellules myoépithéliales. Un canal galactophore commun donne des canaux galactophores intra-lobulaires et des canaux inter-lobulaires par divisions dichotomiques successives. Cette prolifération entrainera une modification en profondeur de la couche conjonctive qui va se transformer en tissu conjonctif palléal.

De là, des lobules se dessinent autour des extrémités des canaux galactophores. En parallèle, une couche plus profonde du conjonctif fibreux et dense soutient l'ensemble de ces structures et englobe plusieurs lobules en délimitant des lobes (**Gérard et al., 2016**).

3.3.Période pubertaire

À la naissance, la glande n'est qu'un système canalaire rudimentaire, mais elle est compétente pour produire du lait. L'exposition du fœtus aux hormones maternelles peut provoquer l'expression du lait, parfois appelé lait de sorcière. Au fur et à mesure que ces influences endocriniennes s'atténuent, la glande subit une période de croissance, à la hauteur de l'ensemble développement du corps, jusqu'à la puberté où se produit une prolifération expansive, remplissant le coussinet adipeux sous l'influence d'hormones et de facteurs de croissance.

Sous stimulation ovarienne cyclique, de courtes branches tertiaires se forment, mais l'épanouissement complet des bourgeons alvéolaires en unités capables de sécréter du lait ne se produit que sous l'influence des hormones de gestation (**Macias et Hinck, 2012**).

Chez l'humain, le sein pubertaire contient un arbre mammaire tout aussi étendu, mais les branches latérales conduisent à des conduits terminaux qui donnent naissance à des unités lobulaires canalaire terminales comprenant de nombreux conduits à extrémité aveugle, appelés

« Acini ». Ces acini sont intégrés dans le stroma fibroblastique intra-lobulaire beaucoup plus prononcé dans le sein humain que dans le stroma riche en adipocytes (**Macias et Hinck, 2012**).

3.4.Période de gestation

La glande mammaire doit subir de nombreuses modifications pour se préparer à la lactation. Ces changements nécessitent à la fois la maturation des glandes et l'alvéologénèse et sont principalement sous le contrôle de la progestérone et de la PRL.

La première transformation de la gestation est une augmentation considérable de la ramification canalaire secondaire et tertiaire, fournissant des tonnelles canalaire pour la deuxième transformation, le développement alvéolaire. Les cellules épithéliales proliférantes génèrent des bourgeons alvéolaires qui se fendent progressivement et se différencient en alvéoles distinctes, qui deviennent des lobules sécrétant du lait pendant la lactation (**Macias et Hinck, 2012**).

Selon les mêmes auteurs, le tissu adipeux interstitiel disparaît au fur et à mesure que les cellules épithéliales proliférantes occupent les espaces intercanalaires. Une vascularisation accrue se produit et au milieu de la grossesse, chaque alvéole est entourée d'un réseau de capillaires en forme de panier.

En fin de grossesse, les alvéoles englobent la majorité du coussinet adipeux et montrent une certaine activité sécrétoire à l'approche du terme de la grossesse.

Certains de ces changements se produisent également pendant les cycles d'œstrus lorsque la glande présente une prolifération et une différenciation légères qui incluent l'expression limitée des protéines du lait, suivie d'une involution.

3.4.1.Lactogénèse

Le terme Lactogénèse est utilisé pour décrire l'ensemble des phénomènes et des facteurs associés avec l'initiation de la lactation et la synthèse du lait (**Johnson et Everitt, 2002**). Cette étape du développement mammaire correspond à la différenciation des cellules épithéliales alvéolaires, c'est-à-dire l'acquisition de la capacité de synthèse et de sécrétion du lait.

La lactogénèse inclut tous les changements nécessaires de l'épithélium mammaire pour passer de la glande mammaire non différenciée en début de gestation à la lactation proprement dite dans les jours qui suivent la mise bas (**Beaudry et al., 2007**).

3.4.2. Galactopoïèse

Selon **Macias et Hinck (2012)**, la galactopoïèse correspond à la période de synthèse et de sécrétion des composants du lait par la glande mammaire pendant la lactation. Au début de la lactation, la mamelle produit du colostrum, dont l'aspect et la composition sont très différents de celui du lait. Après quelques jours, les jonctions intercellulaires se modifient, des jonctions serrées apparaissent, limitant le passage des protéines sériques dans le lait.

La quantité de lait augmente durant les premières semaines, puis la lactation atteint son maximum pour décroître ensuite jusqu'au tarissement. L'intense activité sécrétoire des cellules épithéliales mammaires est assurée par une irrigation sanguine considérable.

Les caractéristiques de la lactation sont variables suivant les espèces aussi bien par la durée de la période de lactation que par la fréquence de l'allaitement : une vingtaine de jours chez les rongeurs avec un allaitement quasi continu, un mois chez la lapine mais à raison d'une fois par jour et jusqu'à plusieurs années chez la femme selon différentes fréquences (**Macias et Hinck, 2012**).

3.4.3. Involution

Étape de remodelage de la glande mammaire à son état d'avant la gestation (**Macias et Hinck, 2012**).

Le compartiment mammaire lobulo-alvéolaire subit une apoptose étendue après sevrage dont 80 % des cellules épithéliales mammaires subissent l'apoptose. Il est bien établi que l'involution de la glande mammaire se déroule en deux phases distinctes ; la première survient jusqu'à 48 h après le sevrage, est réversible et se caractérise par l'apoptose de l'épithélium alvéolaire sécrétoire sans modifications majeures de l'architecture glandulaire. Quant à la deuxième, elle est irréversible, associée à la dégradation de la membrane basale par la protéase et à la redifférenciation des adipocytes. Lorsque l'involution est terminée, la glande est remodelée presque jusqu'à son état d'avant la gestation (**Baxter et al., 2007**).

3.5. Glande mammaire au repos

Selon **Heusser et Dupuy, 2015**, la glande mammaire est une glande composée alvéolaire (15 à 25 glandes tubulo-alvéolaires), issue de l'évolution d'une glande cutanée. En période d'activité reproductrice mais hors gestation et lactation, les glandes mammaires apparaissent riches en tissus conjonctif fibreux et adipeux.

Les unités glandulaires sont peu développées et prennent la forme de tubes, leur lumière est réduite et les cellules sécrétrices cubiques qui les bordent sont peu actives (**Heusser et Dupuy, 2015**).

3.6. Glande mammaire en activité

Au cours de la gestation, les unités glandulaires prolifèrent et acquièrent la forme d'alvéoles. Le volume des lobules sécréteurs augmente progressivement, les cellules sécrétrices deviennent actives et accumulent les substances qu'elles synthétisent dans leur cytoplasme. Au terme de la gestation, les alvéoles sécrétrices produisent un liquide riche en protéines; le colostrum (**Heusser et Dupuy, 2015**).

En période de lactation, des alvéoles de formes différentes se trouvent à proximité les unes des autres, séparées par de délicates fibres de tissu conjonctif. L'épithélium de la glande a des hauteurs différentes, en fonction de son état de sécrétion avec présence parfois de produits de sécrétion dans certaines lumières (**Wolfgang, 2003**). La lumière des alvéoles est dilatée et chargée du lait ; produit élaboré et déversé par les cellules sécrétrices (**Heusser et Dupuy, 2015**).

Chapitre III

**Profil endocrinien de la glande
mammaire**

1. Rappels sur le système endocrinien

Le système endocrinien est fait de glandes largement distantes les unes des autres, sans connexion physique. Les glandes endocrines sont des groupes de cellules sécrétrices, entourées par un réseau étendu de capillaires facilitant la diffusion hormonale et elles sont contrôlées par l'axe hypothalamo-hypophysaire (Waugh et Grant, 2011) (figure 11).

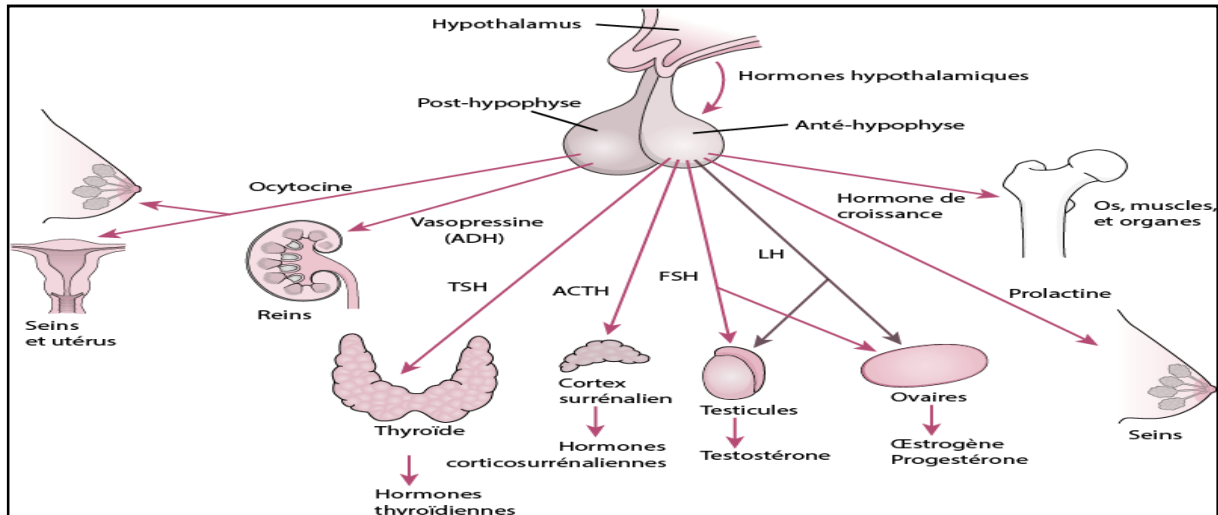


Figure 11: Hormones hypophysaire et leurs organes cibles (William Young, 2022).

1.1.Hypothalamus

L'hypothalamus est la partie inférieure et antérieure du diencephale. Il constitue le plancher et la paroi latérale du 3^e ventricule et se prolonge en bas par la neurohypophyse. Ses dimensions sont réduites (4 à 5g de poids et 4 cm³ de volume) : l'ongle du pouce peut aisément le recouvrir. L'hypothalamus est divisé en aires hypothalamiques regroupant chacune des noyaux de fonctions semblables (Kamina, 2013) (Figure 12).

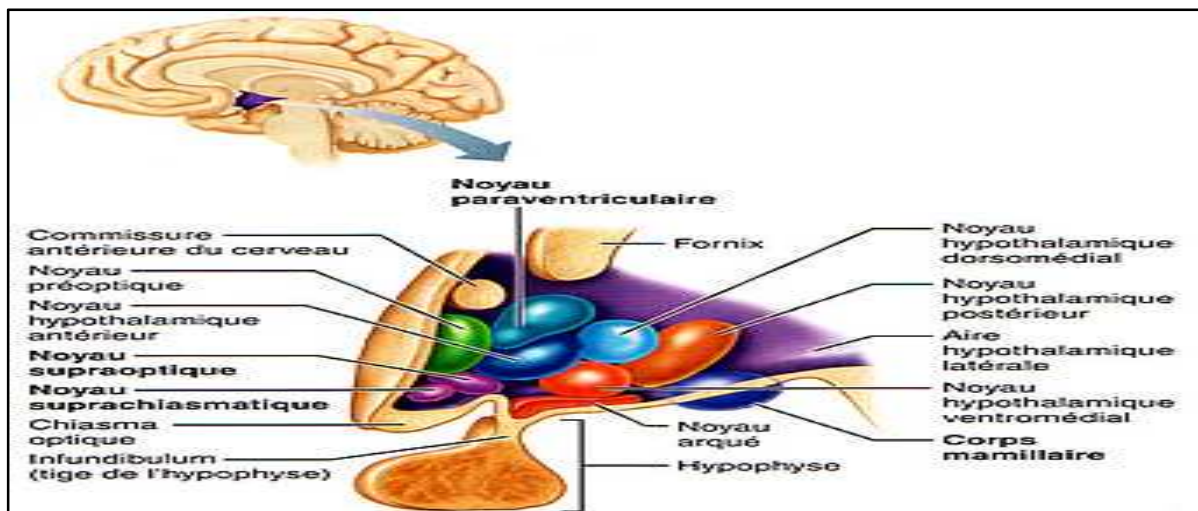


Figure 12: Représentation schématique de l'hypothalamus (Barbotin, 2019).

1.2. Hypophyse

L'hypophyse, ou glande pituitaire est une petite glande endocrine située dans une loge osseuse (selle turcique) à la base du crâne, immédiatement en dessous de l'hypothalamus. Elle est reliée à ce dernier par une mince tige, la tige pituitaire, qui contient des fibres nerveuses et de petits vaisseaux sanguins (Sherwood, 2015) (Figure 13).

Selon Kamina (2013), l'hypophyse est pourvue de deux lobes, d'organogenèse et physiologie différentes :

- L'adénohypophyse : lobe antérieur formé de tissus glandulaires.
- La neurohypophyse : lobe postérieur formé de tissus nerveux

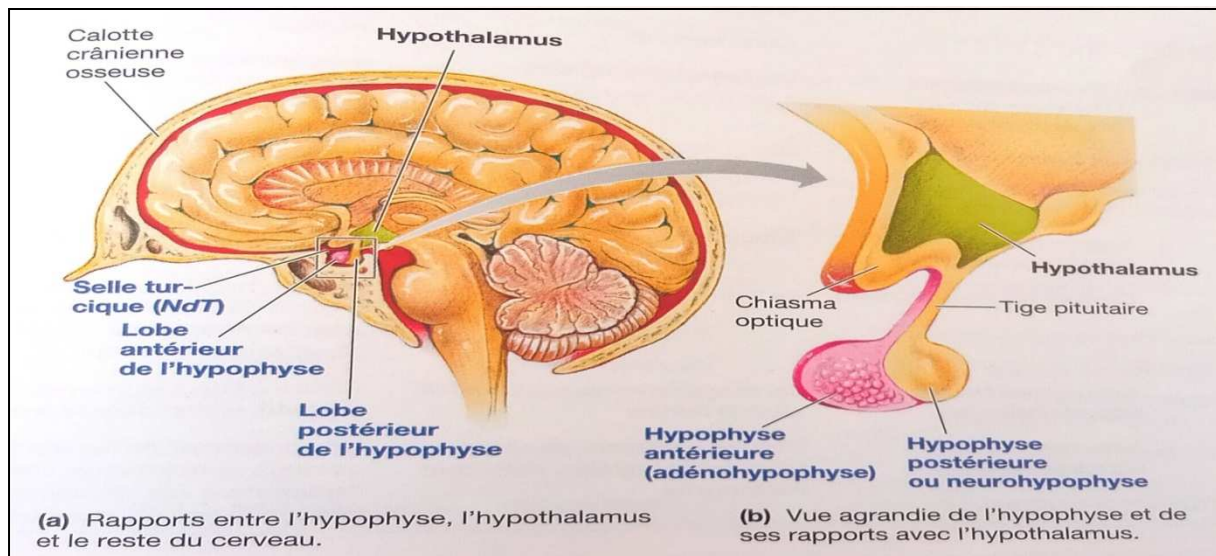


Figure 13: Représentation anatomique de l'hypophyse (Sherwood, 2015).

2. Régulation hormonale par l'axe hypothalamo-hypophysaire

2.1. Hormone de croissance (GH)

L'hormone de croissance (Growth Hormone, GH ou Somatotropic Hormone, STH) est une hormone polypeptidique synthétisée par les cellules somatotropes de l'antéhypophyse (Kugler, 2014).

Même si la plupart de ses actions sont relayées par le facteur de croissance IGF-I (Insulin-Like Growth Factor-I) et stimule notamment la croissance du squelette, la GH exerce également une grande variété d'effets directs sur de multiples organes ainsi que sur le contrôle de l'homéostasie énergétique et du milieu intérieur de l'organisme (Kamenicky et al., 2010).

2.1.1. Récepteurs de l'hormone de croissance

Au niveau cellulaire, les actions biologiques de la GH sont relayées par un récepteur périphérique, le GHR (GH Receptor) exprimé à la membrane des cellules cibles de la GH.

C'est un récepteur de cytokine de classe 1 à passage membranaire unique possédant une structure de domaine caractéristique dans son domaine extracellulaire appelé domaine d'homologie des récepteurs de cytokines (**Waters, 2016**) (**Figure 14**).

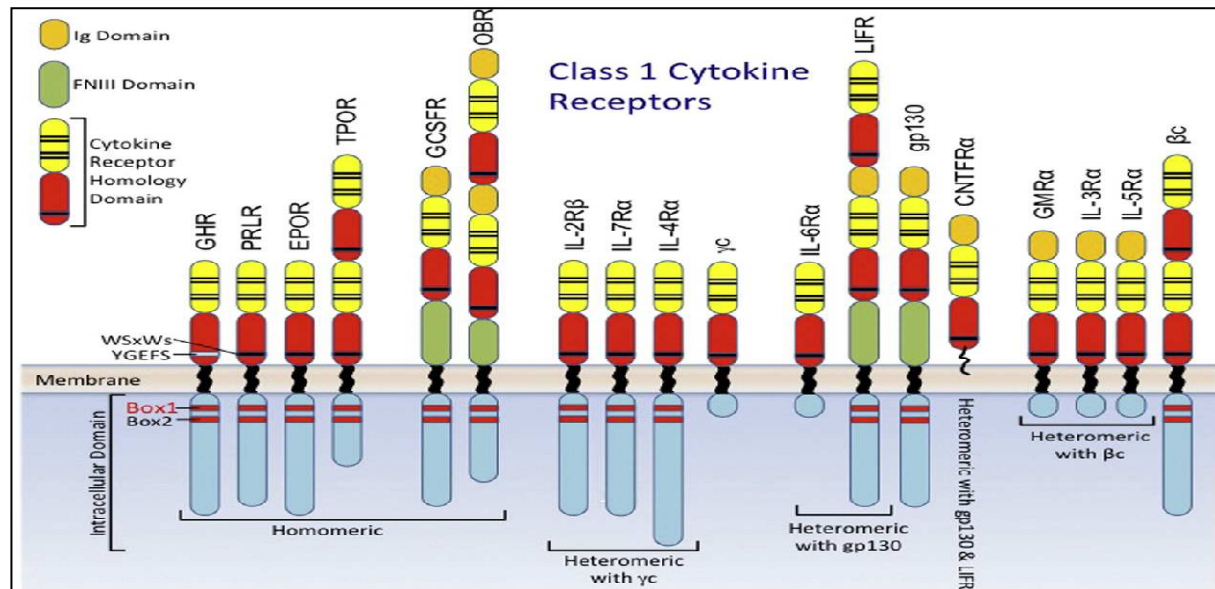


Figure 14: Structures de domaine des récepteurs de cytokines de classe 1 (**Waters, 2016**).

2.1.2. Mécanisme d'action de l'hormone de croissance

L'activation du récepteur déclenche une multitude de cascades de signalisation à l'origine de nombreuses réponses biologiques impliquant plusieurs voies de signalisation dont la voie JAK2/STAT. La liaison de la GH entraîne la dimérisation du GHR et l'association de JAK2 qui s'autophosphorylent et phosphorylent le GHR induisant l'activation consécutive de différents groupes de molécules de signalisation et la famille des STAT qui constitue le mécanisme majeur impliqué dans la régulation transcriptionnelle induite par la GH (**Raccurt, 2003**) (**Figure 15**).

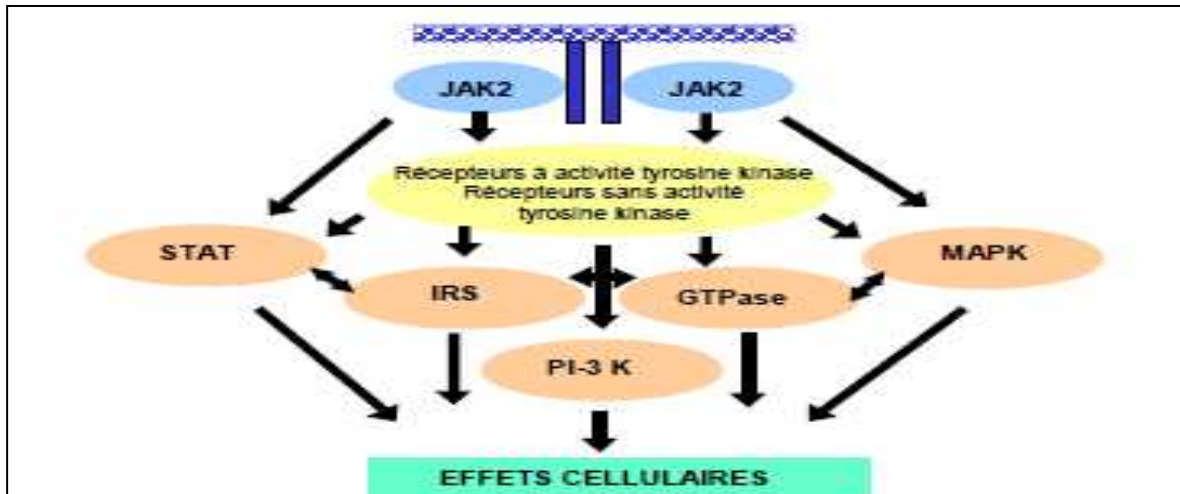


Figure 15: Représentation simplifiée de la transduction du signal induit par la GH (Raccurt, 2003).

Les facteurs STAT5A et STAT5B activés par la prolactine et la GH jouent un rôle critique dans le développement et la fonction de la glande mammaire. STAT5A induit l'expression de miR193b et permet ainsi l'amplification du pool des cellules progénitrices lumineales au cours de l'alvéologénèse mammaire (Figure 16) (Kamenicky *et al.*, 2010).

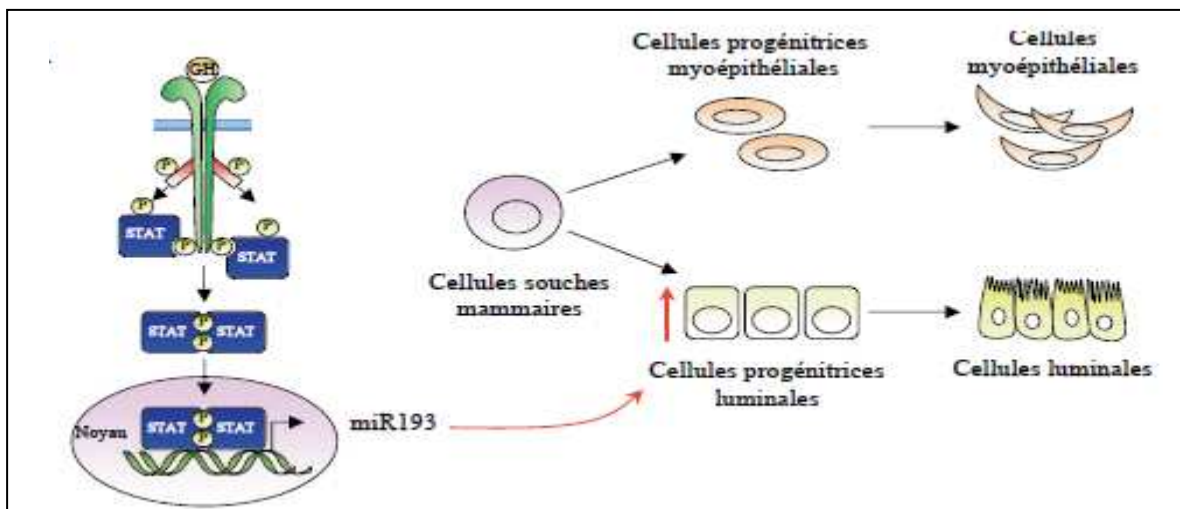


Figure 16: La signalisation intracellulaire de la GH et le développement de la glande mammaire (Kamenicky *et al.*, 2010)

2.2. Prolactine (PRL)

La prolactine (PRL) hormone polypeptidique produite principalement par les cellules lactotropes de l'antéhypophyse. La prolactine est indispensable à toutes les périodes de développement de la glande mammaire que sont la croissance de la glande, l'induction et l'entretien de la sécrétion lactée. (Sapin, 2011; Macias et Hinck, 2012).

2.2.1. Récepteur de la prolactine

Les effets de la PRL sont médiés par des interactions avec un membre de la superfamille des récepteurs des cytokines de classe I: le récepteur PRLR qui contient trois domaines :domaine extracellulaire qui interagit avec l'hormone, un domaine transmembranaire et un domaine cytoplasmique impliqués dans la transmission du signal hormonal dans la cellule. Bien que le gène du PRLR soit unique, il existe plusieurs isoformes protéiques de ce dernier qui diffèrent par la longueur de leur domaine cytoplasmique (Goffinet *al.*, 2001 et Ezoe *et al.*, 2021) (Figure 17).

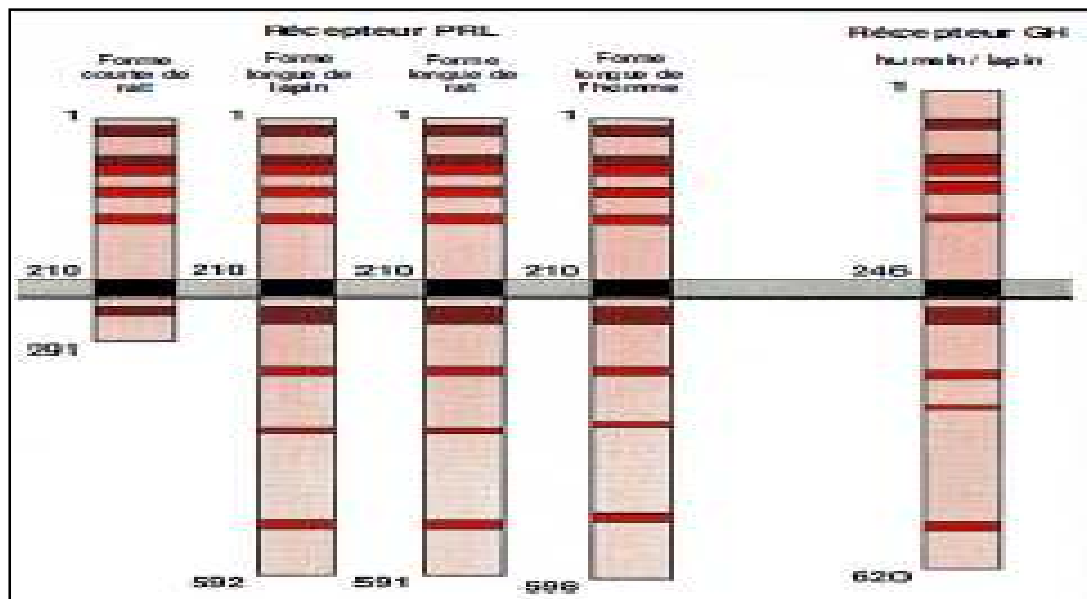


Figure 17: Structure comparée des récepteurs de la prolactine de forme courte du rat : de forme longue de lapin, de rat et d'homme avec les récepteurs de l'hormone de croissance de foie de lapin et d'homme (Kelly *et al.*, 1990).

2.2.2. Mécanisme d'action de la prolactine

L'activation du PRLR conduit à un ensemble de modifications intracellulaires, ce qui induit l'autophosphorylation et à l'activation de leurs kinases associées de la famille Janus Kinas (JAK), suivies de la phosphorylation de PRLR et la stimulation des transducteurs de signaux et des activateurs de la transcription (STAT), et d'autres voies de signalisation qui contrôlent les réponses mitogènes, apoptotiques, et de différenciation cellulaire (Iskandar *et al.*, 2021) (Figure 18).

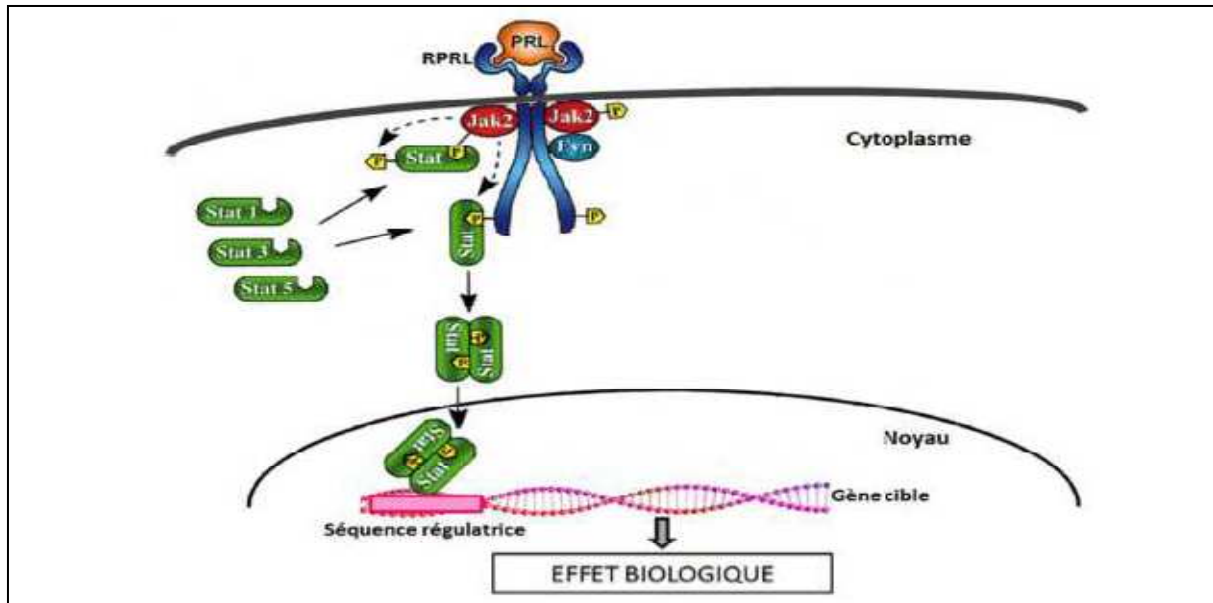


Figure 18: Voie de signalisation de la PRL (d'après Bole-Festoy *et al.*, 1998 et Freeman *et al.*, 2000).

2.3. Ocytocine

L'ocytocine (OT) est une hormone peptidique, a été découverte en 1906 par Sir Henry Dale, qui a découvert qu'un extrait hypophysaire stimulait la contractilité utérine chez les chats. L'ocytocine est produite dans les neurones qui proviennent des noyaux paraventriculaires (PVN) et supraoptiques (SON) de l'hypothalamus, et est transportée vers l'hypophyse postérieure. Pendant le travail, l'ocytocine est libérée par impulsions de l'hypophyse dans la circulation pour induire des contractions utérines (Moberg *et al.*, 2019).

2.3.1. Récepteur de l'ocytocine

Le gène de l'ocytocine code pour un récepteur couplé aux protéines G (GPCR) avec un domaine à sept transmembranes. Le même récepteur d'ocytocine est présent dans le tissu neural ainsi que d'autres parties du corps (utérus, sein et tractus gastro-intestinal) (Carter *et al.*, 2020) (figure 19).

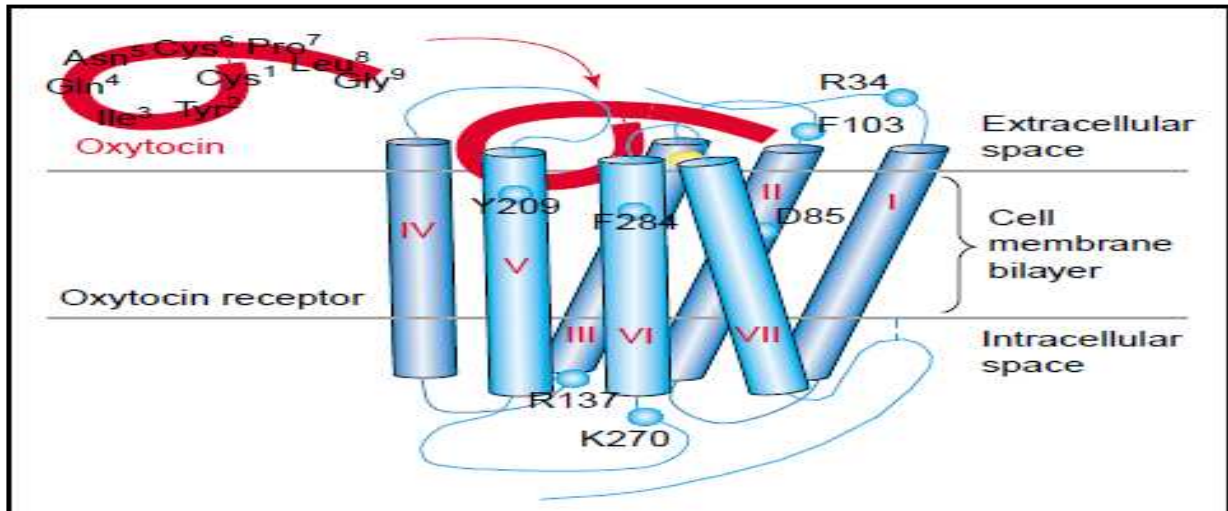


Figure 19: Modèle schématique de la structure du récepteur (OT) et de son interaction avec le ligand (Hans et Stéphane, 2003; Gimpl et Fahrenholz, 2001; Jurek et Neumann, 2018)

2.3.1. Mécanisme d'action de l'ocytocine

Le couplage de l'OTR à $G_{\alpha_q/11}$ sous la stimulation de l'OT active la phospholipase C (PLC), qui va induire l'hydrolyse des lipides phosphoinositols (PIP_2) et le relargage de (Ca^{2+}) des réservoirs intracellulaires. Le complexe Ca^{2+} /calmoduline active la kinase de la chaîne légère de myosine (MLCK) menant à la phosphorylation de la myosine (MLC) et à la contraction des cellules myoépithéliales. L'OTR et la PKC activent la cascade de la protéine kinase entraînant la production de prostaglandines, qui contribue également à l'effet contractile. Par conséquent, le lait alvéolaire est déplacé vers la lumière du lobule puis le mamelon à travers le canal lactifère (Liu et al., 2020) (Figure 20).

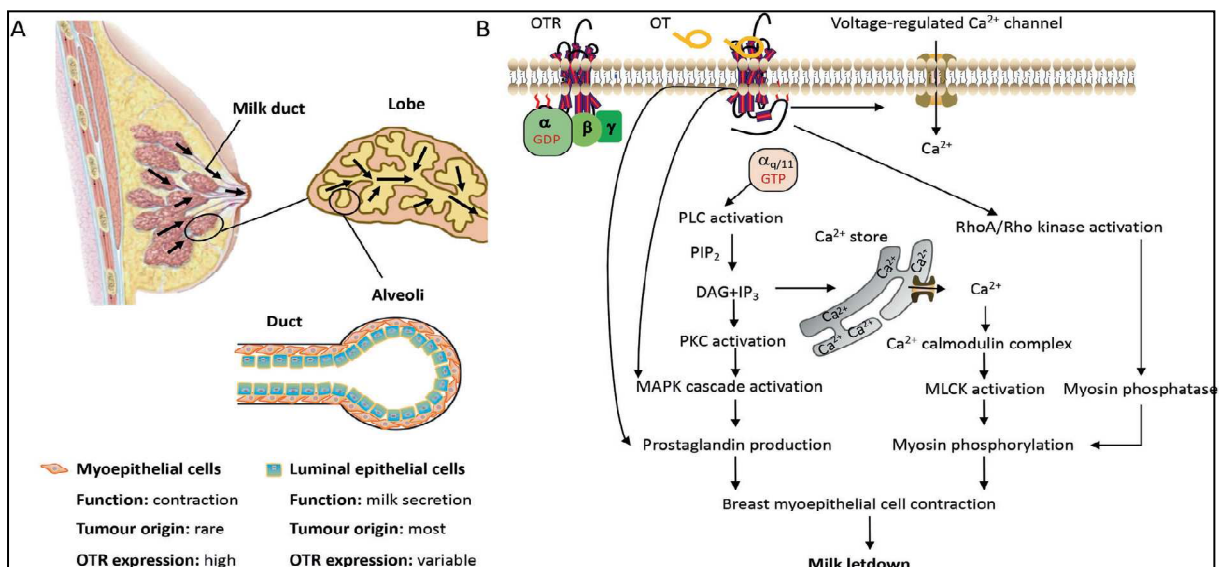


Figure 20: Mécanisme d'action de l'ocytocine (Liu et al., 2020)

3. Régulation par les hormones stéroïdiennes

3.1. Progestérones

Selon **Macias et Hinck (2012)**, la progestérone est une hormone ovarienne soluble dans la membrane qui envoie des signaux via des récepteurs intracellulaires pour générer une croissance épithéliale dans la glande mammaire.

La progestérone est responsable des vastes ramifications latérales et de l'alvéologenèse nécessaires à la création d'une glande compétente en lactation. En association avec la PRL, elle favorise également la différenciation des structures spécialisées, les alvéoles, qui synthétisent et sécrètent le lait pendant la lactation.

La progestérone possède deux récepteurs au niveau des cellules épithéliales mammaires PR-A et PR-B ; cependant seul la PR-B qui est nécessaire à l'action proliférative de la progestérone sur les cellules épithéliales mammaires (**Mulac- Jericevic et al, 2003**).

3.1.1. Récepteurs des progestérones

Les récepteurs de la progestérone appartiennent à une superfamille de 49 protéines nucléaires. Ces protéines sont des facteurs de régulation de l'expression des gènes.

Les ligands des récepteurs de la progestérone (PR), nucléaires ou membranaires, sont la progestérone, les progestatifs de synthèse et les modulateurs spécifiques du récepteur de la progestérone. Les PR sont au nombre de 3 (PR-A, PR-B et PR-C) et proviennent du même gène situé sur le chromosome 11 (**Figure 21**) (**Maudelonde, 2008**).

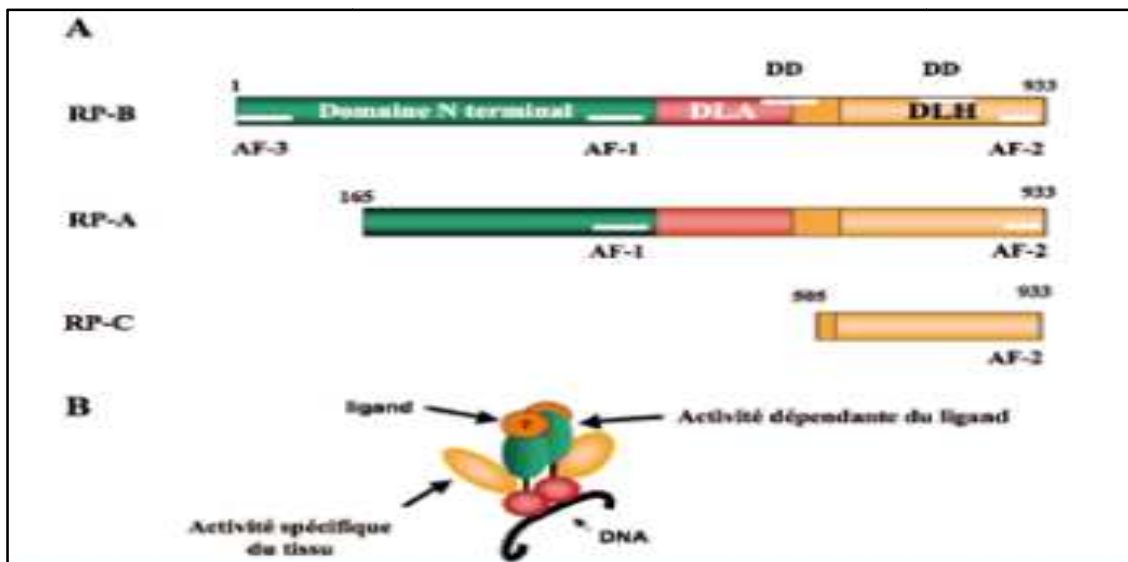


Figure 21: A-structure primaire des trois isoformes du récepteur de la progestérone -DLA: domaine de liaison à l'ADN -DLH: domaine de liaison à l'hormone -AF: domaine d'activation transcriptionnelle ; DD : domaine de dimérisation. B-récepteur dimérisé et lié à l'ADN (**Maudelonde, 2008**).

Selon le même auteur, les récepteurs nucléaires font partie des moyens qu'a la cellule de répondre aux informations biologiques venues de son environnement proche. Leur structure est divisée en domaine d'activité dont deux à trois domaines de régulation transcriptionnelle, un domaine de liaison à l'ADN et un domaine de liaison au ligand.

3.2. Œstrogènes

Le tissu mammaire ne subit aucune croissance privilégiée, jusqu'à la puberté. Ce n'est que sous l'influence des stéroïdes ovariens qui augmentent de manière cyclique après la puberté que la glande mammaire, commence à se développer. Ce développement reste toutefois extrêmement limité et c'est essentiellement la mise en place d'un réseau de canaux qui a lieu chez la plupart des espèces (**Head et al., 1982**).

Le tissu sécréteur proprement dit n'apparaît que dans le dernier tiers de la gestation. On peut donc considérer que c'est la persistance à un taux élevé de cette hormone au cours de la gestation qui induit l'apparition du tissu sécréteur.

Les œstrogènes exercent une action décisive pour maintenir le tissu épithélial sensible aux hormones lactogènes. En effet, chez la souris ou la rate vierge mature, une association d'insuline, de prolactine et de cortisol induit in vitro la synthèse de caséine et l'accumulation des ARNm correspondants (**Houdebine, 1986**).

3.2.1. Récepteurs des œstrogènes

La plupart des activités œstrogéniques sont médiées par le récepteur des œstrogènes (ER), un membre de la famille des récepteurs nucléaires des facteurs de transcription activés par les hormones. L'ADNc du récepteur d'œstrogène alpha (ERa) a été le premier récepteur d'œstrogène décrit et cloné appelé ESR1 (ERa). Un deuxième gène ER, appelé ESR2 (ERb) a été découvert en 1996 (**Heldring et al., 2007**).

ERa et ERb ne sont pas des isoformes mais plutôt des récepteurs distincts codés par deux gènes distincts sur des chromosomes différents. Les récepteurs des œstrogènes sont composés de cinq récepteurs fonctionnels un domaine N-terminal ou A/B domaine, le domaine de liaison à l'ADN (C), une charnière (D), LBD (E) et un domaine F C-terminal. Le récepteur alpha des œstrogènes (ERa) est un acteur essentiel du développement et du fonctionnement du système reproducteur (**Figure 22**) (**Hewitt et al., 2016**).

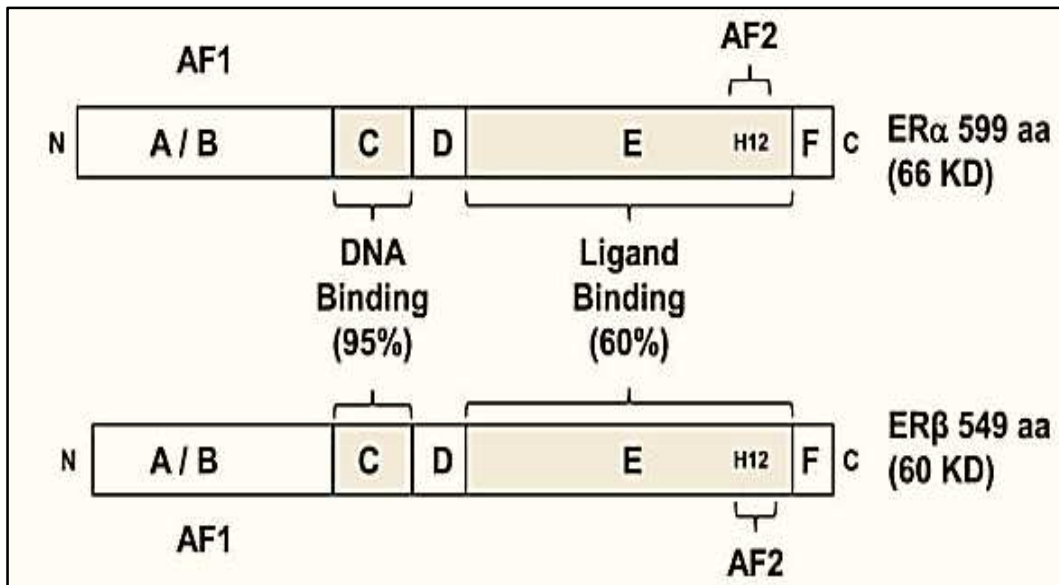


Figure 22: Structure des protéines ERα et ERβ avec des domaines fonctionnels (Hewitt *et al.*, 2016).

3.3. Mécanisme d'action des hormones ovariennes

Les œstrogènes et la progestérone augmentent la vitesse de multiplication des cellules épithéliales mammaires. Les sites de liaison spécifiques et de haute affinité des stéroïdes ont une localisation nucléaire. Ils interagissent directement sur l'ADN en activant l'expression de certains gènes (Jammes et Djiane, 1988).

Les récepteurs des œstrogènes et des progestérones sont détectables dans le tissu mammaire dès le début de la puberté.

Dans le modèle classique de réponse aux œstrogènes les ligands d'œstrogènes diffusent à travers le plasma et les membranes nucléaires pour se lier à l'ER, principalement localisé au noyau, entraînant un changement conformationnel du récepteur, le transformant en un état activé qui interagit avec la chromatine via des motifs ERE et des médiateurs transcriptionnels (Hewitt *et al.*, 2016).

Les récepteurs sans ligand sont situés dans le cytosol liés aux protéines de choc thermique, en présence de progestérone, les PR sont libérés des HSP, se dimérisent et se déplacent vers le noyau, ils se lient aux sites PRE dans les promoteurs de gènes régulés par PR et les coactivateurs sont recrutés et la transcription du gène commence. Cependant, ce modèle simple ne peut pas expliquer les autres actions des PR. Les PR jouent également un rôle actif dans la transduction des voies de signalisation à partir de la membrane cellulaire (Giulianelli *et al.*, 2013).

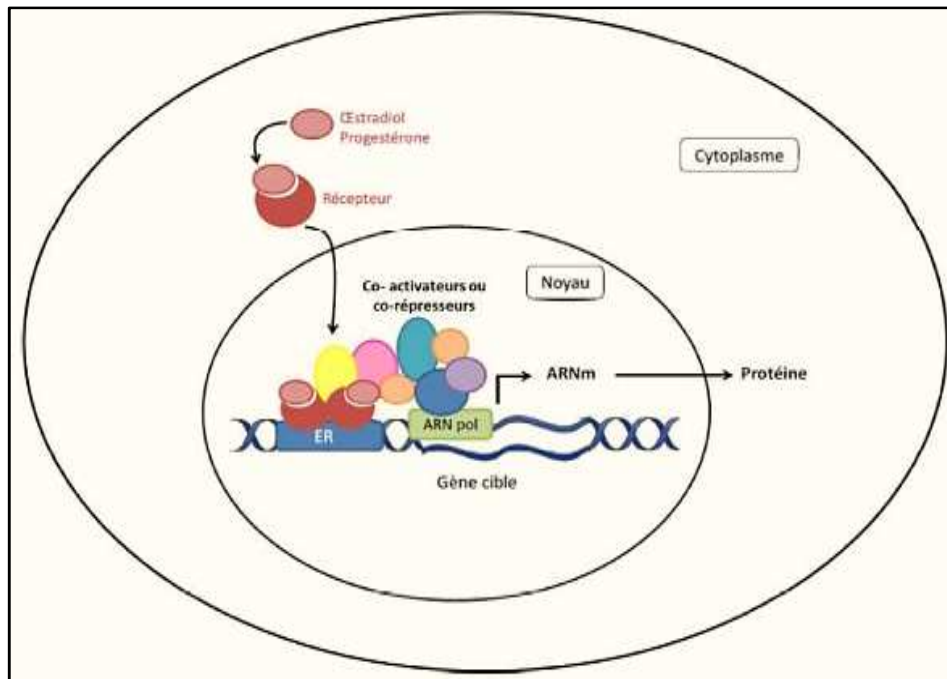


Figure 23: Voie de signalisation des hormones stéroïdiennes (œstradiol et progestérone) (Yart, 2012).

4. Régulation hormonale par le placenta

Le placenta est capable de synthétiser de nombreuses hormones protéiques voisines des hormones hypophysaires et hypothalamiques. Parmi ces hormones on trouve la prolactine placentaire lactogène (HPL) (Évain-Brion et Malassiné, 2010).

4.1. Prolactine placentaire

L'hormone lactogène placentaire (HLP) appelée aussi hormone chorionique somatotrophique et mammothrophique humaine (HCS), elle a une structure proche de la GH maternelle et de la prolactine (PRL). L'HLP est une hormone peptidique et est synthétisée par le syncytiotrophoblaste (Alfaidy et Brouillet, 2015).

Cette hormone lactogène placentaire est retrouvée dans de nombreuses espèces (primates, ruminants, rongeurs). L'HPL a une activité sur la mammogénèse, seule ou en synergie avec la prolactine, potentialisée par les stéroïdes. Cependant, jusqu'à présent, ce type d'hormone n'a pas été retrouvé chez la jument, ni chez la chienne, la chatte, la truie et la lapine (Clerget et al., 2007).

4.1.1. Structure de l'HLP

La prolactine placentaire circule sous la forme de monomère, sa structure primaire est constituée de 191 acides aminés comme pour l'hormone de croissance humaine (HGH) alors que la prolactine bovine (PRL) en compte 198 (Maazouzi, 2018).

5. Hormones surrénaliennes

5.1. Glucocorticoïdes

Les glucocorticoïdes sont synthétisés par les glandes surrénales et libérés par l'hypophyse. Ils sont au nombre de trois, le cortisol, la corticostérone et la cortisone (**Parent et al., 1995**).

La prolactine et les glucocorticoïdes sont nécessaires chez toutes les espèces connues. Chez le lapin, il a été démontré sans équivoque que la prolactine seule peut induire la lactogène. Cependant, les glucocorticoïdes seuls, assez inactifs, se sont révélés amplifier l'action lactogène de la prolactine (**Devinoy et Houdebine, 1977**).

5.1.1. Récepteurs des glucocorticoïdes

Selon **Dejean et Richard (2013)**, les glucocorticoïdes agissent par le biais d'un récepteur spécifique, appartenant à la superfamille des récepteurs aux stéroïdes. Ils possèdent trois (03) domaines fonctionnels ; un domaine de régulation transcriptionnelle (N-terminale), un domaine de liaison à l'ADN et un domaine de liaison au ligand (C-terminale).

Le récepteur libre se trouve dans le cytoplasme et dans le noyau, il circule entre ces deux compartiments via des pores de la membrane nucléaire.

5.1.2. Mécanisme d'action des GC

Le principal mécanisme d'action des glucocorticoïdes repose sur leur liaison avec leur récepteur (GR), une protéine pouvant agir comme facteur de transcription ligand-dépendant et régulant ainsi l'expression de gènes de réponse aux glucocorticoïdes (**Figure 24**) (**Dejean et Richard, 2013**).

Le GR α est un facteur de transcription qui, après liaison de l'hormone, est capable d'induire ou de réprimer l'expression de gènes cibles par des mécanismes distincts (**Roumestan et al., 2004**). Les GR lipophiles, diffusent passivement à travers la membrane plasmique pour se lier au GR α , qui effectue la navette entre le noyau et le cytoplasme des cellules. Une fois l'hormone est liée, l'HSP90 se dissocie et la translocation nucléaire du récepteur augmente. Le GR α interagit avec d'autres facteurs de transcription au niveau des promoteurs géniques, et exerce ainsi ses fonctions transcriptionnelles.

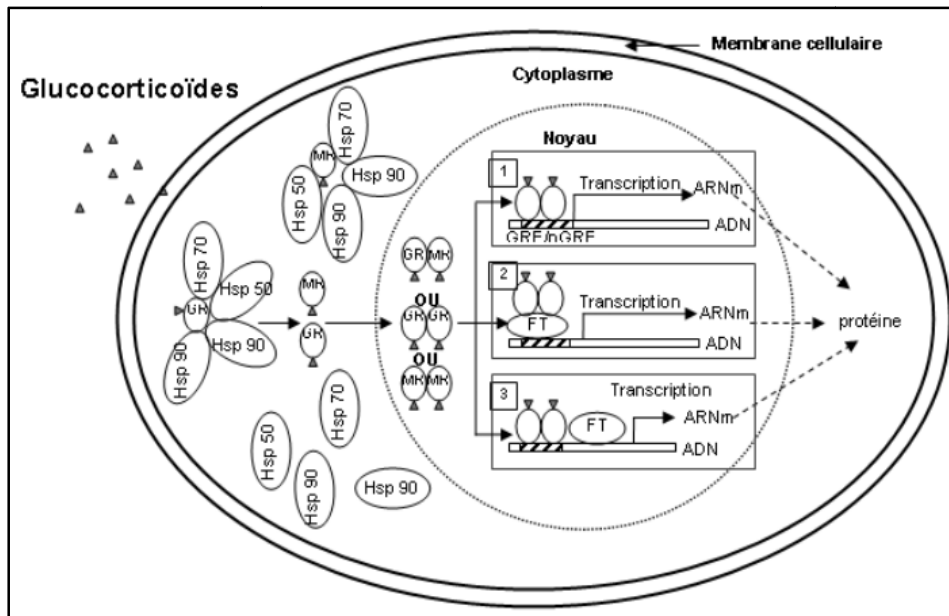


Figure 24: Mode d'action génomique des récepteurs aux glucocorticoïdes (Adapté de Zou et Cidlowski, 2005).

5.2. Noradrénaline (Norépinephrine)

La norépinephrine est une hormone synthétisée par la médullosurrénale, elle est sympathomimétique c'est-à-dire elle produit des effets qui stimulent ceux de la division sympathique du SNA durant le stress. Tout comme les glucocorticoïdes de la corticosurrénale cette hormone aide à combattre le stress (Parent *et al.*, 1995).

5.2.1. Récepteurs de la norépinephrine

La noradrénaline exerce ses effets centraux via quatre récepteurs couplés à des protéines G: le récepteur α -1, le récepteur α -2, le récepteur β -1 et le récepteur β -2. Ces récepteurs sont à la fois pré- et post-synaptiques (Bordet *et al.*, 2019).

5.2.2. Mécanisme d'action des norépinephrines

Les récepteurs α -1-adrénergiques sont couplés à une protéine Gq et régulent la phospholipase C, quant aux récepteurs α -2 couplés à une protéine Gi inhibent l'adénylatecyclase. Les récepteurs β -adrénergiques couplés à une protéine Gs sont associés à une stimulation de l'adénylatecyclase et de la PKA ainsi que de la protéine kinase ERK (extracellular signal-regulated protein kinase) via les protéines B-raf et Rap-1 (Figure 25).

Les récepteurs présynaptiques exercent, une fois stimulés, un rétrocontrôle négatif sur la libération de noradrénaline (Bordet *et al.*, 2019).

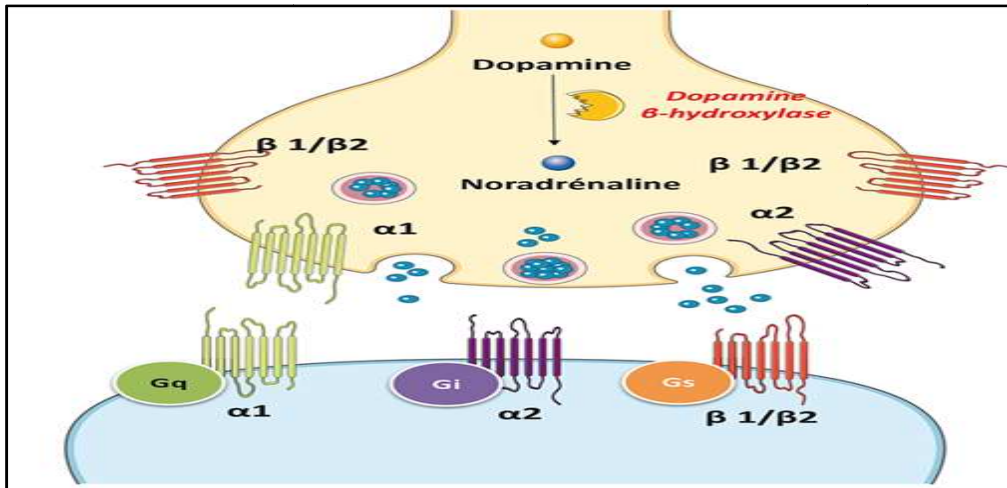


Figure 25: Répartition synaptiques des récepteurs noradrénergiques (Bordet et al., 2019).

Via ses récepteurs centraux, la noradrénaline module d'autres neurotransmetteurs, notamment le GABA, la sérotonine, le glutamate. Les interactions avec le glutamate expliquent la régulation par la noradrénaline du processus de potentialisation à long terme, notamment au niveau hippocampique (Bordet et al., 2019).

6. Rôles des différentes hormones dans le développement de la glande mammaire

Le rôle de chaque hormone est représenté dans le tableau suivant :

Tableau II: Principales hormones impliquées dans le contrôle du développement de la glande mammaire (D'après Jammes et Djiane, 1988 –Modifié).

Organe responsable de la sécrétion	Hormone sécrétée	Fonction mammaire régulée
Hypophyse antérieure	-Prolactine (PRL) -Hormone de croissance (GH)	-Développement de la glande mammaire. -Initiation et maintien de la lactation.
Hypophyse postérieure	-Ocytocine	-Contrôle de l'éjection du lait.
Ovaires	-Œstrogène -Progestérone	-Développement des canaux mammaires. -Inhibition de la lactogène.
Glande surrénale	-Epinéphrine (Noradrénaline) -Glucocorticoïdes	-Inhibition de l'éjection du lait. -Initiation et maintien de la lactation.
Placenta	- Hormone placentaire lactogène (HPL)	-Développement de la glande mammaire bipotentialité (PRL, GH).

PARTIE II

Etude expérimentale

Chapitre I

Matériel et méthodes

Notre travail entre dans le cadre des travaux de thèse de doctorat de l'équipe de recherches « **Ressources Génétiques et Physiologie Animale** » dirigée par **P^r DAOUDI ZERROUKI Nacira** et les doctorantes **M^{elle} AROUN Rabiha** et **M^{me} TLILI Thiziri** au sein du laboratoire « **Ressources Naturelles** » de l'université Mouloud Mammeri de Tizi Ouzou et du projet de recherche **PRFU** inscrit sous le code **D01N01UN150120200002**, agréé à partir du 01/01/2020.

Les données corporelles, les échantillons de lames histologiques colorées à l'HE et faits au niveau du laboratoire anathomo-pathologie du CHU de Tizi Ouzou ont été récupérés auprès des doctorantes qui ont effectué toute l'expérimentation proprement dite.

1. But de l'expérimentation

Ce présent travail qui fait partie de l'étude expérimentale effectuée par les doctorante a pour objectif de déterminer l'effet d'une exposition à une formulation pesticide à base d'abamectine sur le fonctionnement de la glande mammaire chez des lapines de souche synthétique suivies durant la phase de lactation, en étudiant certains paramètres histomorphométriques de la glande mammaire sur des lames histologiques colorées à l'hématoxyline éosine.

2. Matériel

2.1. Lieu de déroulement de l'expérimentation

Les animaux utilisés lors de cette étude sont issues d'un élevage cunicole privé situé à Tizgirt, plus précisément à Agni Rehan (43km au nord du chef-lieu de la wilaya de Tizi Ouzou).

2.2. Matériel biologique

Les lapines de souche synthétique ont fait l'objet de notre expérimentation (**figure 28**). Cette souche aussi appelée (ITELV2006) est le fruit d'une collaboration entre l'INRA, l'ITELV et l'université Mouloud Mammeri de Tizi Ouzou qui ont inséminés une population locale d'Algérie dont la prolificité et le poids adultes sont faibles mais bien adaptée aux conditions climatiques et une souche INRA 2666 qui est plus lourde et plus prolifique (**Gacem et al. (2008, 2009), Zerrouki et al., 2014**)

2.3. Taxonomie du lapin

La position taxonomique du lapin (*Oryctolagus cuniculus*), selon Grasse (1949) et Lebas et al. (2002), est représenté comme suit :

Règne : animal

Embranchement : vertébrés

Classe : mammifères

Super Ordre : glires

Ordre : lagomorphes

Famille : léporides (lièvre et lapin)

Sous-famille : leporinae

Genre : *oryctolagus*

Espèce : *oryctolagus cuniculus*

2.4. Produit testé

Le produit principal testé dans cette étude est une formulation pesticide à base d'abamectine, matière active appartenant à la famille des avermectines; efficace sur plusieurs ravageurs. La synergie de deux substances actives confère une meilleure efficacité contre nuisibles.

3. Méthodes

3.1. Aperçu sur le protocole expérimental

Au total douze lapines ont été utilisées pour cette partie d'étude et sont toutes âgées de quatre mois. La sélection était basée sur la moyenne de leurs poids homogènes puis elles ont été réparties en deux lots et suivies durant la période de lactation:

Le suivi journalier était établi sur des fiches indiquant toutes les informations nécessaires enregistrées par les doctorantes durant l'expérimentation (poids, alimentation, consommation d'eau....)

L'expérimentation consiste en l'administration par voie buccale de cette formulation pesticide à base d'abamectine à tester à des lapines de souche synthétique et leur suivi durant la période de lactation, comme suit:

- Lot Expérimental (Traité): Les lapines du lot traité ont été traitées d'une manière journalière par une solution de ce pesticide, obtenue à partir d'une dilution selon le poids corporel moyen quotidien.

- Lot Témoin: Les lapines du lot témoin recevaient de façon journalière de l'eau distillée.

Les lapines ont été laissées à jeun depuis la veille du gavage.

3.1.1. Mesures réalisées

Un suivi quotidien du poids des lapines a été réalisé avant le gavage des animaux, ainsi qu'une mesure de la quantité d'aliments et d'eau consommée ont été effectuées.

3.1.2. Gavage des animaux

Cette étape est précédée par une mise à jeun la veille du gavage par voie orale à l'aide d'une seringue.

3.1.3. Sacrifice des animaux et prélèvement d'organes

A la fin de l'expérimentation (au sevrage), les lapines ont été sacrifiées, disséquées et la glande mammaire a été prélevée. Afin de faciliter la dissection, les lapines ont été maintenues par les deux pattes postérieures et une incision a été effectuée au niveau de la naissance de la cuisse, puis par des mouvements méticuleux le tissu mammaire a été détaché du côté de la peau ainsi que du côté de l'abdomen de la lapine puis prélevée (**figure 26**).

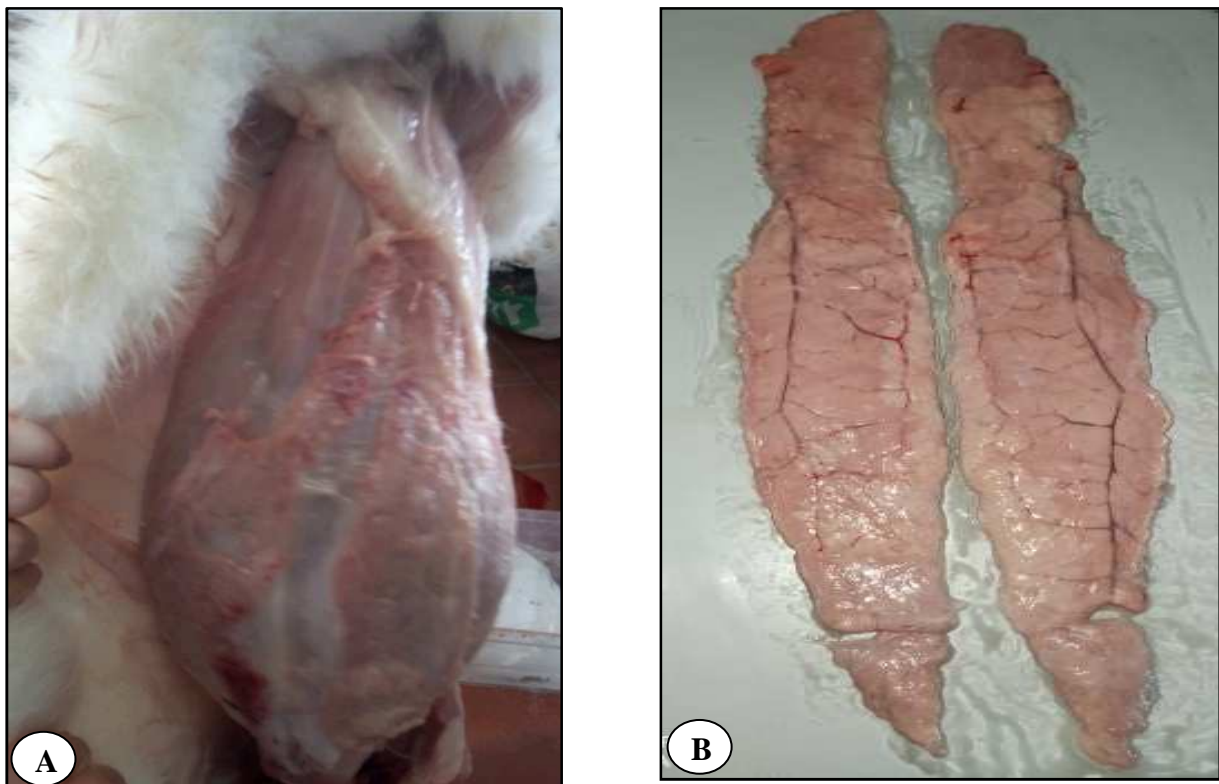


Figure 26: Prélèvement de la glande mammaire.
A: Lapine maintenue par les pattes postérieures. **B:** Glande mammaire prélevée.
(Aroun, 2021)

Aussitôt prélevées, les glandes mammaires ont été pesées et pour les garder au frais, elles ont été posées sur une plaque en verre reposant sur de la glace. Ensuite, l'épithélium mammaire a été dégagé du tissu conjonctif et du muscle strié, gardé dans du liquide fixateur et assigné à l'étude histologique. Les lames histologiques préparées ont été récupérées auprès des doctorantes est destinées à l'analyse histomorphométrique.

3.2. Etude histologique

Cette étude a été réalisée au laboratoire d'anatomo-pathologie au sein du CHU NEDIR Mohammed de Tizi Ouzou. Elle a permis de réaliser des coupes histologiques pour une observation microscopique et implique la mise en œuvre de plusieurs étapes :

- Fixation
- Lavage
- Déshydratation, éclaircissement et imprégnation des échantillons
- Inclusion et mise en bloc
- Réalisation des coupes histologiques
- Déparaffinage
- Réhydratation et coloration
- Montage des lames

3.2.1. Fixation

Les échantillons sont fixés dans du Formol (10%) afin d'immobiliser leurs constituants cellulaires et tissulaires dans l'état le plus proche de l'état vivant et empêcher le processus d'autolyse.

3.2.2. Lavage des échantillons

Pour éliminer toute trace du fixateur, les échantillons ont été lavés à l'eau courante environ 10 à 15 minutes.

3.2.3. Déshydratation, éclaircissement et imprégnation

Ces trois processus sont coordonnés à l'aide d'un appareil de circulation de type Leica (**figure 27**). La déshydratation consiste à substituer l'eau intracellulaire des tissus, pour faciliter l'inclusion de la paraffine qui est hydrophobe, par 03 bains d'alcool (éthanol) à des degrés croissants (70,90 et 100%), suivi par 03 bains de xylène qui permet l'élimination de toute trace d'alcool ainsi que la dissolution de graisse, pour conclure l'imprégnation se fait par l'immersion des échantillons dans 03 bains de paraffine chauffée. Chaque bain des différentes étapes, dure deux heures.



Figure 27: Appareil de circulation de type Leica.

3.2.4. Inclusion et mise en bloc

Cette étape est réalisée grâce à un appareil d'enrobage de type Leica (**figure 28**), qui intègre deux composants indépendants :

- Le module d'inclusion à chaud : qui permet la fusion de la paraffine et son déversement dans des moules en métal (Barre de LEUKART) contenant la cassette qui renferme le fragment orienté selon le plan de coupe.
- La plaque froide : permet le refroidissement de la paraffine, la fixation du fragment et donc la confection de blocs.

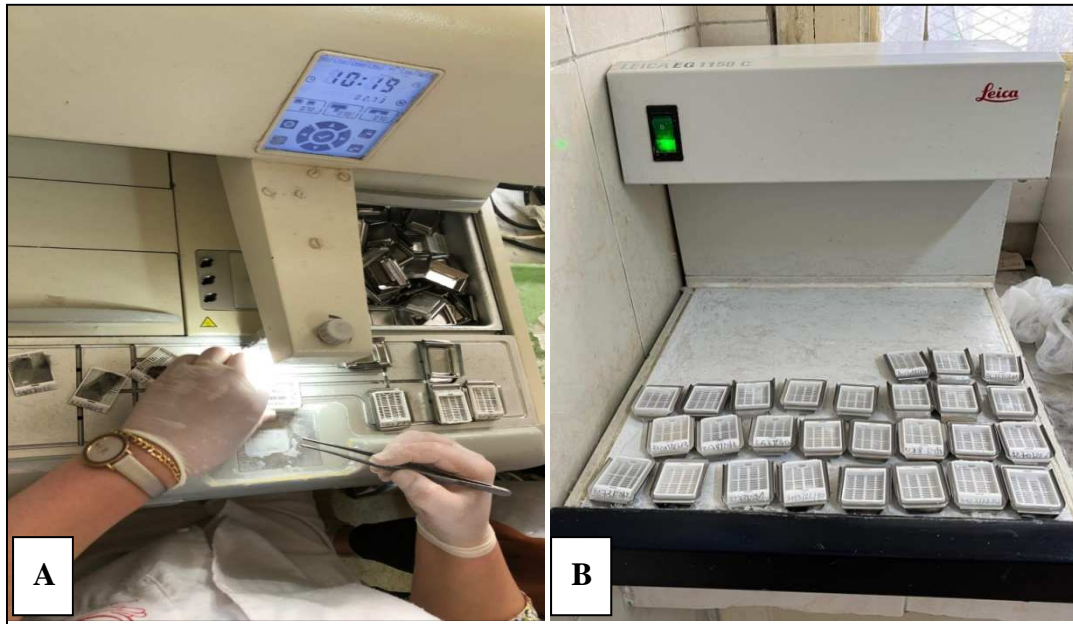


Figure 28: Appareil d'enrobage plaque froide de type Leica.

A : Module d'inclusion à chaud. **B :** Plaque froide

3.2.5. Réalisation de coupes histologiques

La coupe est effectuée sur un microtome de type Leica (**figure 29**) permettant d'obtenir des coupes d'environ $1\mu\text{m}$ sous forme de ruban disposé dans un bain marie de 45°C puis étaler sur des lames porte-objet en verre. L'identifiant du fragment est étiqueté sur lame avec un crayon en diamant.



Figure 29: Microtome de type Leica et confection des coupes.

3.2.6. Déparaffinage

Les lames sont mises dans des chariots et déposées dans l'étuve (**figure 30**) à une température de 45 à 60°C afin de liquéfier et éliminer la paraffine.



Figure 30: Etuve de déparaffinage

3.2.7. Réhydratation et coloration

Les lames sont passées dans des bains successifs de l'automate de coloration de type Leica ST 4040 (**figure 31**).



Figure 31: Automate de coloration HE de type Leica.

L'opération est entamée par la réhydratation immergeant les lames dans des bains de xylène pour enlever les résidus de paraffine, suivi par des bains d'alcool à des degrés décroissants (100%, 90% et 70%), puis un rinçage à l'eau est effectué. Par la suite nous avons utilisé la coloration bichromatique à l'HE (hématoxyline/éosine), qui a pour objectif la mise en évidence des différents constituants des tissus. L'hématoxyline, substance colore les acides nucléiques et confère une couleur violette aux noyaux. L'éosine, substance acide, colore les protéines et donne une couleur rose au cytoplasme. L'opération se poursuit par un rinçage à l'eau et s'achève par une déshydratation dans des bains d'alcool dans l'ordre croissant (70, 90 et 100%).

3.2.8. Montage des lames

Une goutte d'Eukitt (résine synthétique à séchage rapide) est versée sur la lamelle permettant son adhérence à la lame en évitant la formation de bulles d'air, ainsi la coupe histologique est protégée (**figure 32**). Une fois séchée à l'air libre, l'observation microscopique peut débuter.



Figure 32: Montage de lames

3.3. Observation microscopique

Nous avons utilisé un microscope optique de la marque VIOLA à différents grossissements (Gx4, Gx10 et Gx40), qui est relié à une tablette pour une prise de photos et faciliter ainsi l'étude histomorphométrique (**figure 33**).



Figure 33: Microscope optique VIOLA + tablette.

3.4. Etude histomorphométrique

Cette étude a été réalisée avec le logiciel Axio Vision (Rel.4.8), en étudiant différents paramètres à différents grossissements (**tableau III**). Son objectif est de mesurer et comparer les différents composants du tissu mammaire et détecter les différences entre le lot témoin et le lot traité de lapines.

Tableau III: Paramètres étudiés en histomorphométrie au Gx10 et Gx40

Gx10	Gx40
Diamètre des acini (μm).	Surface des noyaux (μm^2)
Surface des acini (μm^2).	Épaisseur de l'épithélium des acini (μm)
Surface de la lumière des acini (μm^2)	Diamètre des noyaux (μm)
Surface des épithéliums des acini (μm^2)	Rapport nucléo-cytoplasmique (R.Nuc/cyt)

$$\text{R.Nuc/Cyt} = \text{Diamètre du noyau} / \text{hauteur de la même cellule}$$

3.5. Etude statistique

L'ensemble des variables mesurées et enregistrées ont fait l'objet d'une analyse statistique à l'aide du logiciel JASP Team (2020) version 0.14.1(BibTex) permettant d'utiliser des procédures d'analyse standards avec une facilité d'utilisation Les résultats obtenus sont exprimés par la moyenne des paramètres étudiés + l'erreur standard à la moyenne (ESM).

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

Chapitre II

Résultats et discussion

Afin d'évaluer l'effet d'administration de pesticide à base d'abamectine sur le développement et le fonctionnement de la glande mammaire, nous avons comparé les données enregistrées sur le lot traité avec celles du lot témoin (lot non traité).

1. Résultats

1.1. Données pondérales

Le tableau ci-dessous résume les variations moyennes du poids corporel avant le début du traitement, au sacrifice, l'écart type obtenu ainsi que le poids des glandes mammaires des lapines des deux lots (traité et témoin).

Tableau IV : Variations moyennes du poids corporel vif avant l'expérimentation, au sacrifice, écart de poids et poids des glandes mammaires.

Poids	Lot	Moyenne±ESM	P	Signification
PV (g)	Témoin	4330±187,8	P > 0,05	NS
	Traité	4354,2±173,2		
PS (g)	Témoin	3933,0±99,44	P > 0,05	NS
	Traité	3847,7±283,8		
Ecart de poids (g)	Témoin	397±88,36	P > 0,05	NS
	Traité	506,5±110,6		
Pds GM(g)	Témoin	153,5±12,4	P > 0,05	NS
	Traité	113,8±22,2		
NS: Non significative PS: Poids au sacrifice		PV : Poids vif avant l'expérimentation Pds GM: Poids des glandes mammaires		

Une comparaison des poids vifs des deux lots de lapines (témoin et traité) avant le traitement et au sacrifice a été réalisé.

Au début de l'expérimentation, les poids étaient au même niveau. Nous avons noté un écart de 24,2±14,6g, qui n'est pas significatif (P >0,05). Au sacrifice, nous avons observé une chute de poids chez les lapines des deux lots avec une différence inter-lot non significative (P >0,05) (**Figure 34**).

Cependant, nous avons constaté une différence pondérale chez les lapines des deux lots avant le traitement et au sacrifice. En effet, une perte de poids d'un écart de 506,5±110,6g et 397±88,36g a été notée chez le lot traité et le lot témoin respectivement. Ceci est peut-être dû à la période de lactation, mais elle demeure néanmoins plus importante chez les lapines traitées comparée à celle des lapines témoins.

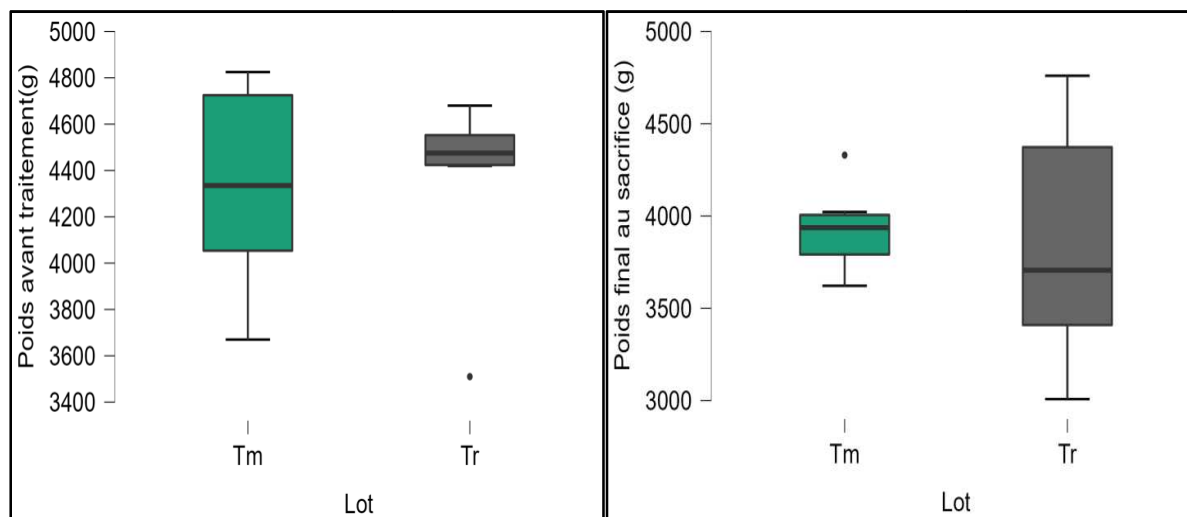


Figure 34: Poids corporel vif avant traitement et poids au sacrifice

A la fin de l'expérimentation, on constate que les glandes mammaires du lot témoin pèsent en moyenne plus que celles du lot traité. L'écart enregistré est de l'ordre de $39,7 \pm 9,8$ g, il est statistiquement insignifiant ($P > 0,05$) (**Tableau IV**). Il faut noter que la différence de poids des glandes mammaires suit dans le même sens la diminution des poids vifs des lapines des deux lots (**Figure 35**).

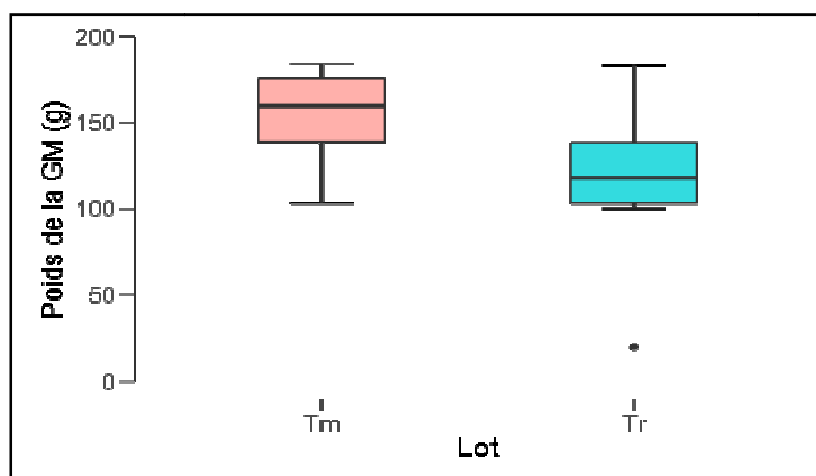


Figure 35: Poids des glandes mammaires

1.2. Résultats de l'étude histomorphométrique de la glande mammaire

1.2.1. Observations histologiques

L'étude de la structure histologique de la glande mammaire chez les lapines du lot témoin (**figure 36**) montre que la composante épithéliale est plus importante que les composantes adipeuse et conjonctive (cellules épithéliales développées). La lumière des acini est large avec présence de sécrétion, indiquant une activité sécrétrice de cette glande.

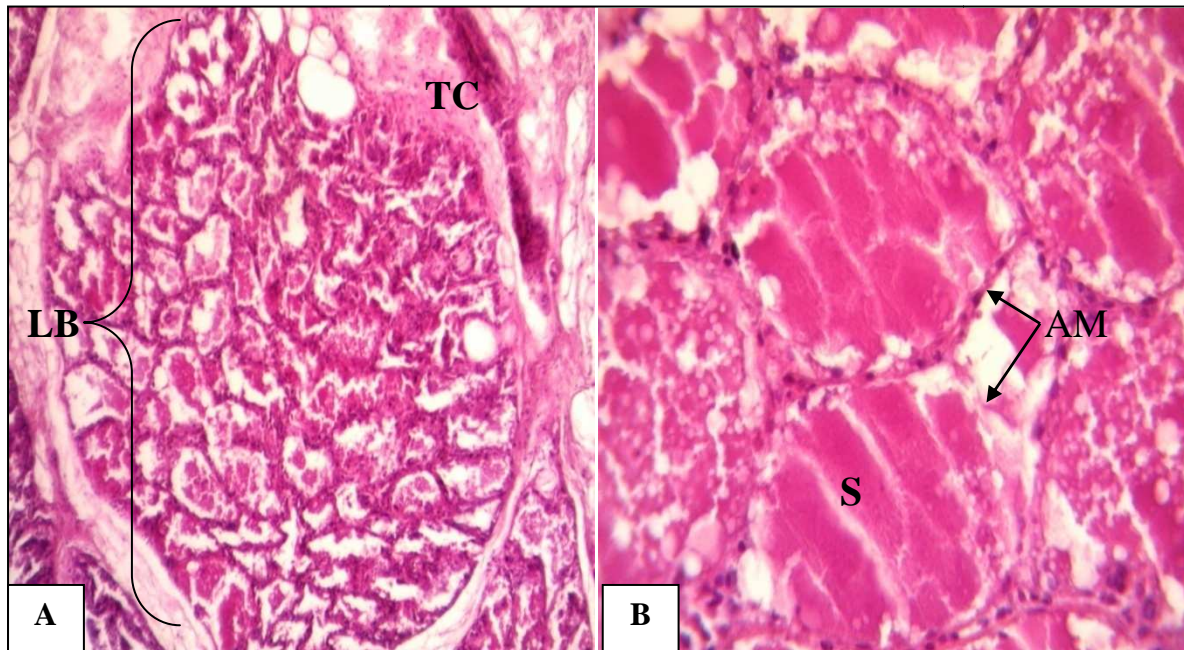


Figure 36: Coupes histologiques d'une glande mammaire de lapine allaitante de souche synthétique du lot témoin colorées à l'HE **A** : observation au grossissement 100, **B** : observation au grossissement 400, **LB** : Lobules glandulaire, **TC** : tissu conjonctif, **AM** : acini mammaires, **S** : sécrétion.

Chez les lapines du lot traité, les acini sont plus grands mais avec des sécrétions moins importantes que les témoins. L'épaisseur de l'épithélium mammaire a augmenté (cellules épithéliales plus haute) (**figure 37**).

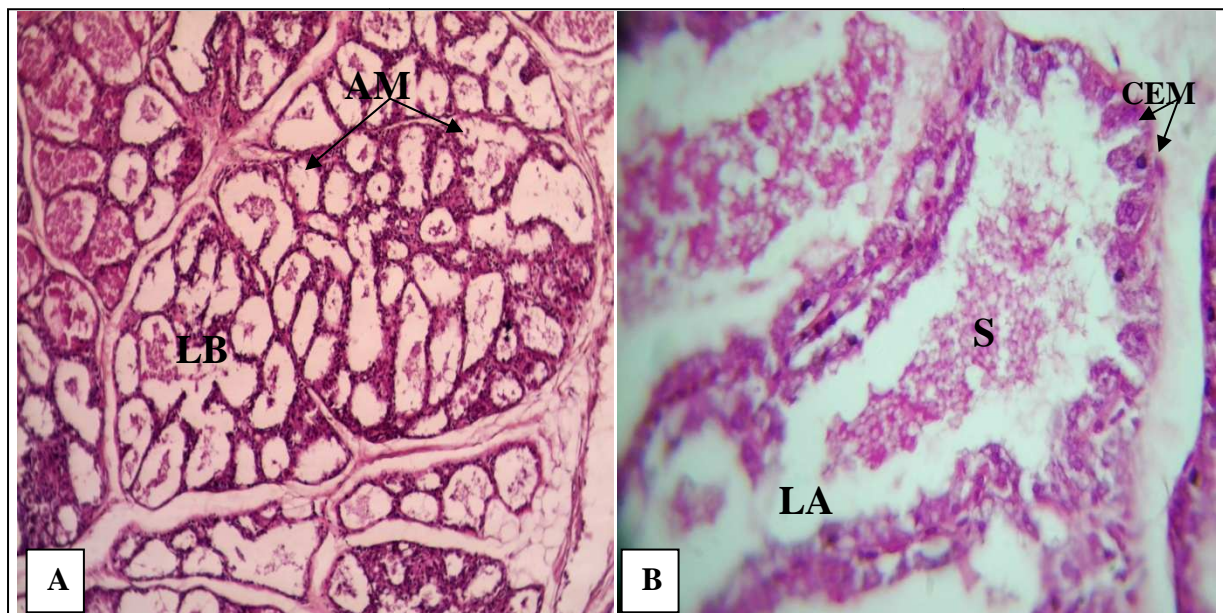


Figure 37: Coupes histologiques d'une glande mammaire de lapine allaitante de souche synthétique du lot traité colorées à l'HE **A** : observation au grossissement 100, **B** : observation au grossissement 400, **LB** : Lobules glandulaire, **AM** : acini mammaires, **S** : sécrétion, **LA** : lumière de l'acinus, **CEM** : Cellule épithéliale mammaire.

1.2.2. Données morphométriques

L'étude morphométrique nous a permis de confirmer les différentes observations notées sur les échantillons des deux lots, à travers le calcul de certains paramètres (**tableau V**).

Tableau V: Descriptive des résultats morphométriques des différents paramètres de la glande mammaire chez les lapines des deux lots.

Paramètres étudiés	Lot	Moyenne±ESM	P	Signification
Diamètre des acini (μm)	Témoin	47,08±0,76	P > 0,05	NS
	Traité	70,10±15,77		
Surface des acini (μm^2)	Témoin	1930±72,5	P < 0,001	***
	Traité	2588±77,08		
Surface de la lumière des acini (μm^2)	Témoin	1400±63,6	P < 0,001	***
	Traité	1833±61,11		
Surface de l'épithélium des acini (μm^2)	Témoin	530±12,34	P < 0,001	***
	Traité	754,4±30,4		
Surface du noyau de la CEM (μm^2)	Témoin	2,21±0,07	P < 0,001	***
	Traité	4,91±0,08		
Diamètre du noyau (μm)	Témoin	1,69±0,01	P < 0,001	***
	Traité	2,6±0,02		
Hauteur de la CEM (μm)	Témoin	4,02±0,05	P < 0,001	***
	Traité	5,89±0,08		
Rapport nuc/cyt	Témoin	0,46±0,005	P > 0,05	NS
	Traité	0,47±0,005		

NS: Non significatif/ *****:** hautement significative / **ESM:** erreur standard à la moyenne / **n :** effectif=6
Nuc-Cyt: Nucléo-Cytoplasme/ **CEM:** Cellule épithéliale mammaire

1.2.2.1. Diamètre des acini mammaires

Les résultats morphométriques montrent que le diamètre des acini mammaires du lot traité par ce pesticide est plus important que celui des acini du lot témoins mais la différence n'est pas statistiquement significative ($P > 0,05$) (**Figure 38**).

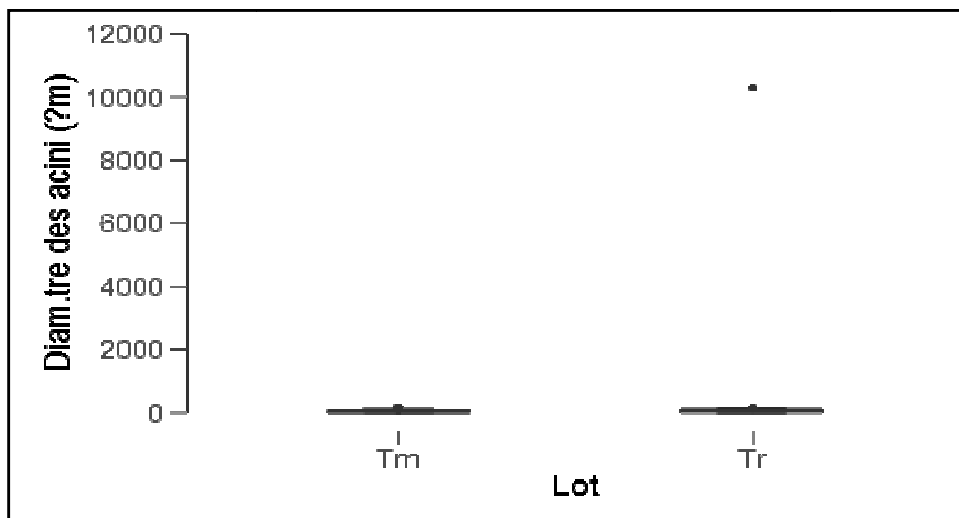


Figure 38: Diamètre des acini mammaires

1.2.2.2. Surface des acini mammaires

La **figure 39** représente la moyenne des surfaces des acini mesurées pour les deux lots. On observe une différence hautement significative ($P < 0,001$) pour la surface du lot traité comparé au lot témoin.

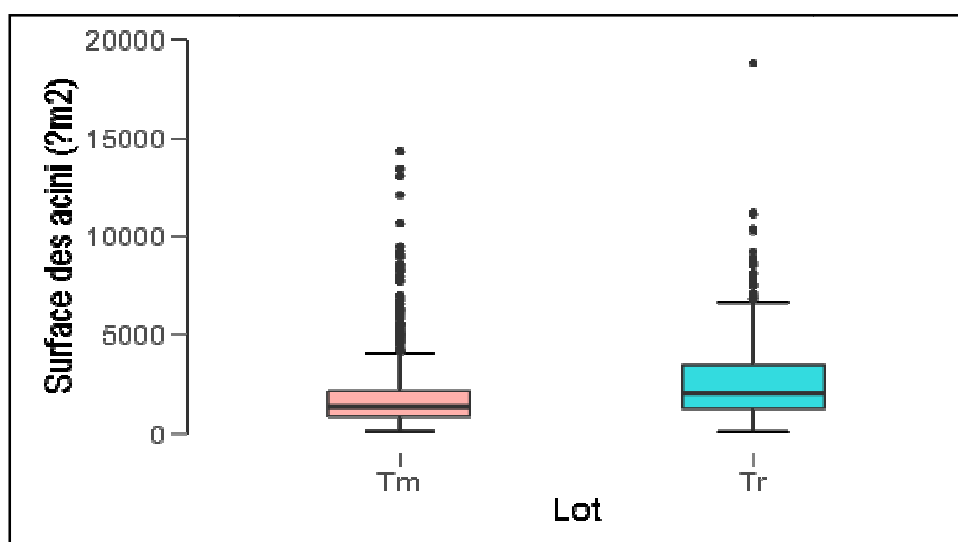


Figure 39: Surface des acini mammaires

1.2.2.3. Surface de la lumière des acini mammaires

D'après les résultats récoltés de l'étude morphométrique, on note une différence hautement significative ($P < 0,001$) entre la surface de la lumière des acini des lapines traitées et celle des lapines témoins (Figure 40).

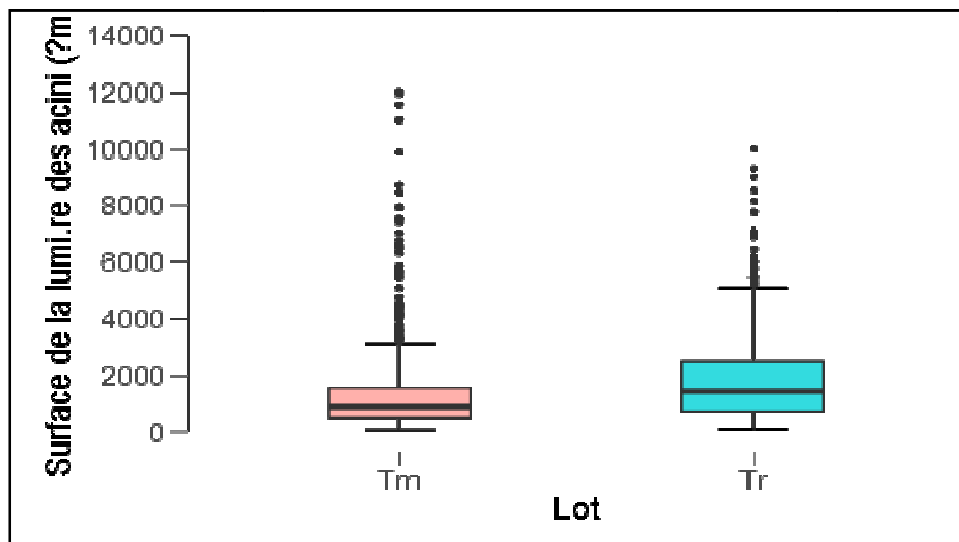


Figure 40: Surface de la lumière des acini mammaires

1.2.2.4. Surface de l'épithélium des acini mammaires

La différence enregistrée entre la surface de l'épithélium des acini du lot témoin et celle du lot expérimental est hautement significative ($P < 0,001$) avec un écart de $224,4 \mu\text{m}^2$ (figure 41).

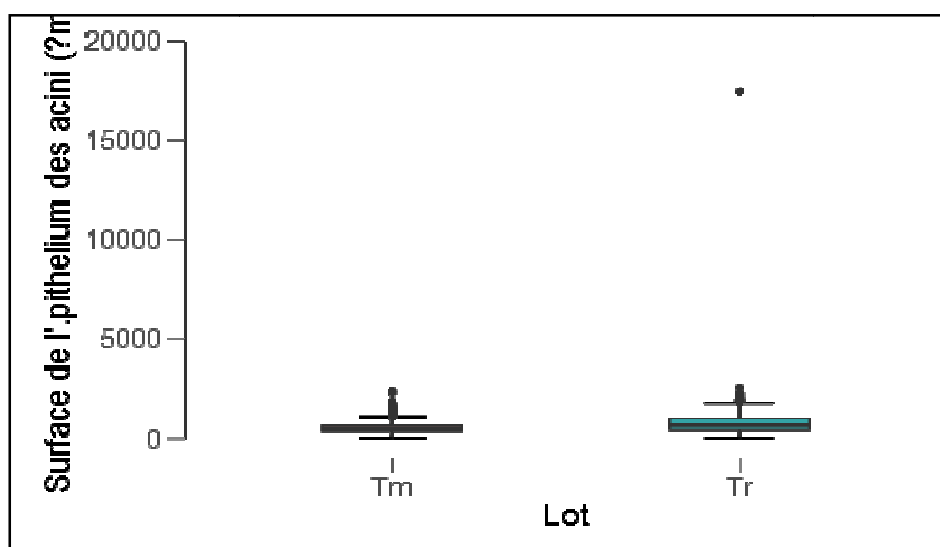


Figure 41: Surface de l'épithélium des acini mammaires

1.2.2.5. Surface du noyau de la cellule épithéliale mammaire

La surface des noyaux des cellules épithéliales mammaires (CEM) est exposé dans la **figure 42**. Selon les résultats, la différence calculée entre les deux lots est hautement significative ($P < 0,001$).

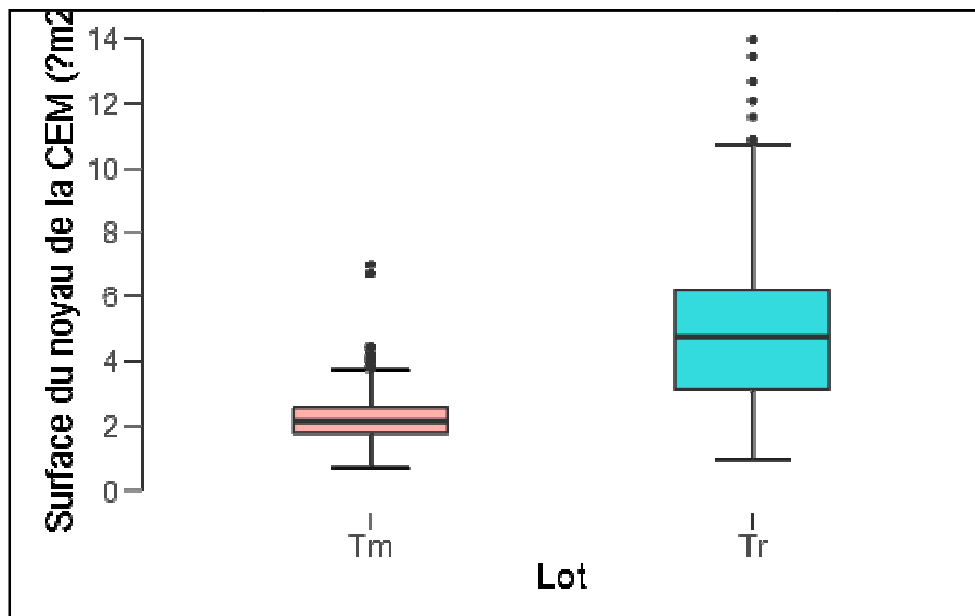


Figure 42: Surface du noyau de la cellule épithéliale mammaire

1.2.2.6. Diamètre des noyaux des cellules épithéliales mammaires

Les variations des diamètres des noyaux des cellules épithéliales sont représentées dans la **figure 43**. La comparaison entre les deux lots révèle une différence hautement significative ($P < 0,001$).

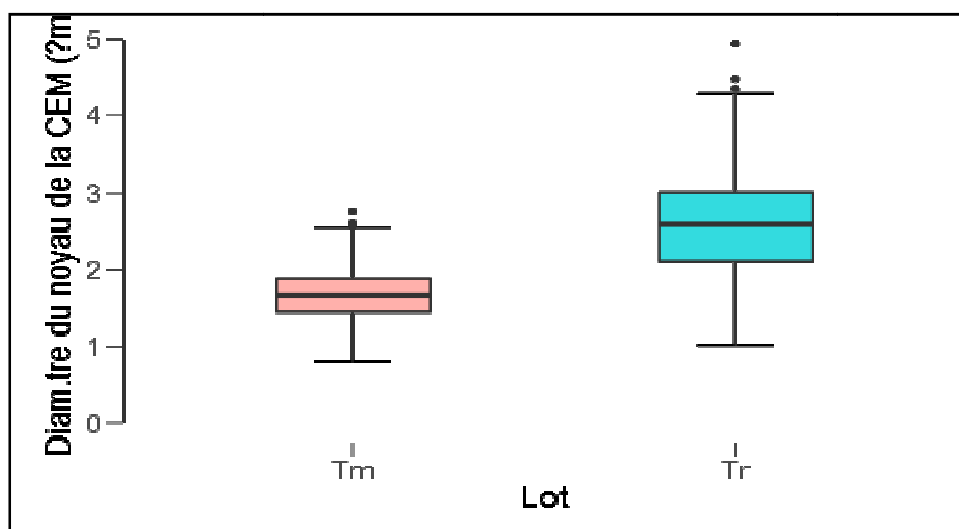


Figure 43: Diamètre des noyaux des cellules épithéliales

1.2.2.7. Epaisseur de l'épithélium des acini (Hauteur de CEM)

Selon les résultats rapportés dans la **figure 44**, l'écart constaté entre la hauteur des cellules épithéliales mammaires (CEM) du lot témoin et celle du lot traité est hautement significatif ($P < 0,001$).

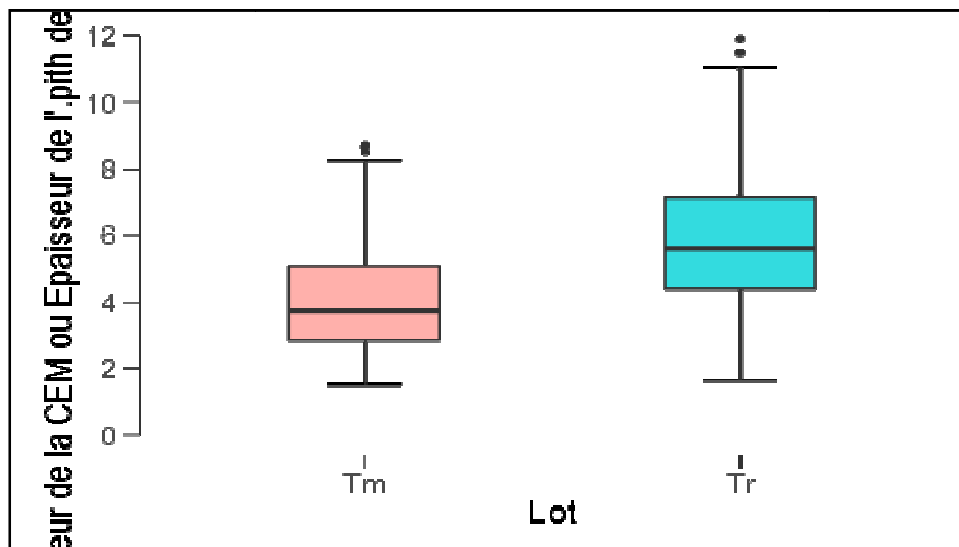


Figure 44: Epaisseur de l'épithélium des acini

1.2.2.8. Rapport nucléo-cytoplasmique

Nous avons effectué une comparaison entre le rapport nucléo-cytoplasmique du lot témoin et celui du lot traité et à partir des résultats nous avons déduit que la différence n'est pas significative ($P > 0,05$) (**figure 45**).

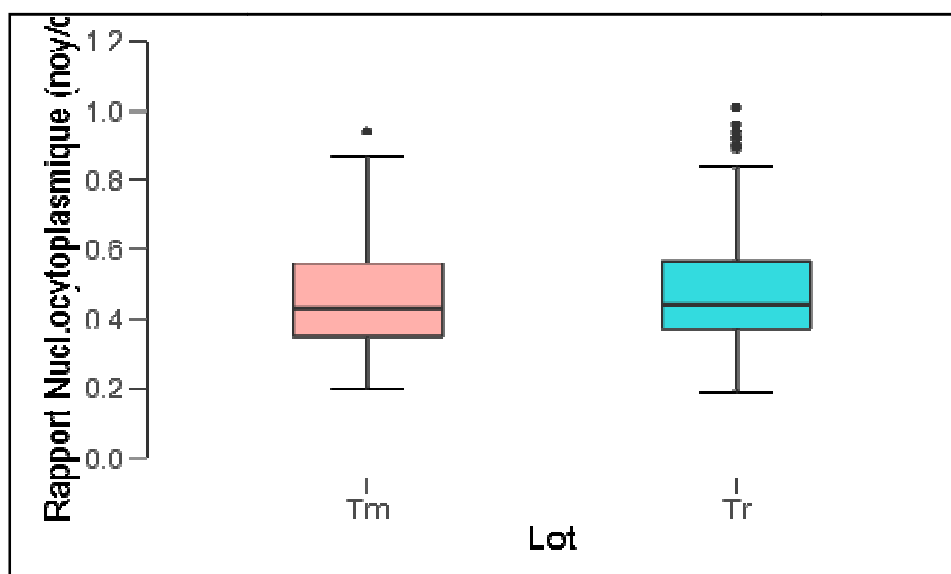


Figure 45: Rapport nucléo-cytoplasmique

2. Discussion

2.1. Variations pondérales des deux lots

Les résultats obtenus par (Khaloun Oularbi et al., 2015 ; 2017) chez le rat, ont montré que l'exposition à l'insecticide avermectine (abamectine ou emamectine benzoate) réduit significativement la prise de poids corporel. Des études antérieures réalisées chez le rat pubère femelle, afin d'explorer les effets toxicologiques de l'exposition chronique au plomb sur les fonctions de reproduction ont montré également une diminution significative du poids corporel (Dhir et Dhand, 2010). Ces résultats concordent avec ceux obtenus dans notre étude. En effet, le pesticide à base d'abamectine testé a un effet négatif sur les données pondérales (poids vifs et poids des glandes mammaires) de nos animaux.

Cependant, Aroun et al. (2021), ont rapporté qu'une exposition aiguë des lapines de souches synthétiques au *Voliam Trago*[®] provoquerait une augmentation du poids corporel et du poids de la glande mammaire.

2.2. Effet du pesticide testé sur les structures mammaires

Selon Manservisi et al. (2014), les perturbateurs endocriniens sont susceptibles d'avoir des effets néfastes sur la reproduction et le développement de la glande mammaire. Les résultats de l'étude histomorphométrique de la glande mammaire des lapines montrent une variation des différents paramètres mesurés. Nous avons constaté un développement des acini mammaires ainsi que du tissu épithélial mammaire plus important chez les lapines traitées par rapport aux lapines témoins, tandis que les sécrétions sont plus importantes chez ces dernières. Selon l'étude menée par Ventura et al. (2016), sur l'effet de l'exposition chronique (100 jours) au chlorpyrifos sur le développement de la glande mammaire des rats Sprague-Dawley femelles âgées de 40 jours, il a été démontré que ce pesticide provoquerait une hyperplasie des canaux alvéolaires ainsi que la prolifération des cellules épithéliales. Dans le même sens, les résultats de l'exposition postnatale précoce aux herbicides à base de glyphosate (GBH) induit des altérations à long terme de la morphologie de la glande mammaire des rats femelles mis en évidence par un pourcentage élevé de canaux hyperplasiques (Zanaradi et al., 2020). Cependant, LaPlante et al. (2017), ont rapporté que l'exposition chronique de souris CD-1 (jours 9 de gestation) au bisphénol S (BPS) réduisait la fraction de la glande mammaire ainsi que les unités de production du lait.

Le développement de la glande mammaire nécessite la coordination des voies de signalisation hormonales, qui jouent un rôle important à plusieurs étapes distinctes de la vie, notamment le développement embryonnaire/fœtal, la puberté, la grossesse, l'allaitement et la

vieillesse. Cela rend également la glande sensible aux perturbations des agents environnementaux (**Vandenberg, 2021**). La plupart de leurs effets nocifs sont attribués à leur interaction avec les récepteurs nucléaires (RN), ce sont des facteurs de transcriptions régulés par des ligands naturels qui au moment de leur liaison induisent des changements conformationnels qui permettent aux récepteurs de recruter des Co-activateurs transcriptionnels (**Balaguer et Bourguet., 2017**), ce qui peut expliquer la différence des taux de sécrétion observée dans la lumière des acini mammaires entre les deux lots (témoin et traité).

Conclusion et perspectives

Durant la dernière décennie, la problématique liée aux pesticides suscite l'inquiétude de l'opinion publique en vue de leur impact sur la santé humaine et environnementale. Par ailleurs, de nombreuses études épidémiologiques suggèrent une corrélation entre l'utilisation professionnelle des pesticides et l'apparition de certaines pathologies chez les populations concernées.

Dans ce contexte, notre étude vise à mettre en évidence l'effet de l'administration répétée d'un pesticide à base d'abamectine sur l'épithélium de la glande mammaire des lapines de souche synthétique en phase de lactation.

A la fin de l'expérimentation, nous pouvons conclure que :

- L'administration continue de ce pesticide induit une diminution du poids corporel et de la glande mammaire plus importante chez les lapines traitées par rapport aux lapines témoins (non traitées).
- Au niveau microscopique, nous avons constaté des modifications histologiques des tissus épithéliaux des glandes mammaires des lapines traitées, tel que: une prolifération des cellules épithéliales mammaires, épaissement de l'épithélium mammaire et augmentation de la taille des acini.
- Les sécrétions sont moins intenses dans la lumière des acini des glandes mammaires des lapines traitées comparées aux lapines témoins. Ce pesticide semble avoir un effet sur la production lactée.

Ces résultats amènent quelques questionnements sur la suite à donner à ce travail, de ce fait ils ouvrent un certain nombre de recommandations qu'il serait souhaitable de réaliser :

- Réaliser cette étude dans un temps plus large et à différentes doses.
- Utiliser un effectif plus grand et à des stades de développement différents.
- Appuyer les résultats par des explorations hormonales, biochimiques et immuno-histochimiques.
- Effectuer une étude sur l'impact de ce pesticide testé sur l'axe hypothalamo-hypophysomammaire.
- Evaluer les effets sur la progéniture.
- Utiliser la microscopie électronique afin de détecter d'éventuelles lésions à l'échelle ultra-structurale.
- Explorer ses effets au niveau des autres parties de l'appareil reproducteur.

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

Références bibliographiques

- 1. Amroun-Laga Thilali Thanina, (2018).** Impact de la composition du lait sur la mortalité des lapereaux sous la mère dans deux types génétiques de lapines en Algérie: la population blanche et la souche synthétique. Thèse de doctorat en biologie de l'université MOULOUD MAMMERI de Tizi-Ouzou. Algérie.
- 2. Anderson Lynn C., Renard James G., Otto Glen M., Pritchett-Corning, Kathleen R. & Whary Mark T., (2015).** Biology and diseases of rabbits. In: Laboratory animal medicine. 2015. Elsevier. USA. Ed: 3. P: 422-423 (article main page 10).
- 3. Anne Waugh & Alisson Grant, (2011).** Ross et Wilson- Anatomie et physiologie normales et anatomiques. Elsevier. France. Ed: 11. P: 227.
- 4. Anne-Laure Barbotin, (2019).** Plasticité neuro-structurale de l'hypothalamus dans le syndrome des ovaires polykystiques. Thèse Pour l'obtention du grade de docteur de l'école doctorale Biologie – Santé. Université de Lille. France.
- 5. Aroun R., Tlili Th., Benamara L., Benabdeslam R., Khaldoun-Oularbi H., Daoudi-Zerrouki N., (2021).** Effet d'une exposition aigüe du Voliam targo ® sur la fonction de la glande mammaire chez la lapine de souchesynthétique « *Oryctolagus Cuniculus* ». 1^{er} séminaire international wibinaire « PerturbateursEndocriniens Environnement et Reproduction PEER ». Université SAAD DAHLAB Blida-1-du 07 au 08 Juillet 2021. Algérie.
- 6. Bairbre O'Malley, (2005).** Rabbits. In: Anatomie clinique et physiologie des espèces exotiques. Elsevier. Germany. ed:1. P:182.
- 7. Barone. R, Pavaux. C, Blin P.C., (1973).** Atlas d'Anatomie du Lapin. Edition : Masson.Paris P 220. France.
- 8. Bassi, A., Rison, J.L., & Wiles, J.A., (2009).** Chlorantraniliprole (DPX-E2Y45, Rynaxypyr®, Coragen®), a new diamide insecticide for control of codling moth (*Cydia pomonella*), Colorado potato beetle (*Leptinotarsa decemlineata*) and European grapevine moth (*Lobesia botrana*). Nova Gorica, 4(5), 39-45.
- 9. Batsch D., (2011).** L'impact des pesticides sur la santé humaine (Doctoral dissertation, UHP-Université Henri Poincaré).
- 10. Baxter F.O., Neoh K. et Tevendale M.C., (2007).** The beginning of the end: Death signaling in early involution. Springer science et Business media, 1-2.

11. **Beaudry M., Chiasson S. et Lauzière J., (2007).** Biologie de l'allaitement. Québec: Presse de l'université du Québec.
12. **Behir M., Ghilani M., Hamrouni A. & Mieses A., (2022).** Effet de l'utilisation aléatoire des pesticides sur le teneur de métaux lourds de la tomate (*Solanum lycopersicum* L.1554) et de la pomme de terre (*Solanum tuberosum* L.1568) dans la région du Souf. Mémoire de fin d'étude en vue de l'obtention du diplôme de master en sciences biologiques. Université Echahid Hamma Lakhdar El-Oued. Algérie
13. **Bentley, K. S., Fletcher, J. L., & Woodward, M. D., (2010).** Chlorantraniliprole: an insecticide of the anthranilic diamide class. In Hayes' Handbook of Pesticide Toxicology (pp. 2231-2242). Academic Press.
14. **Biserka Mulac-Jericevic, John P. Lydon, Francesco J. DeMayo, and Orla M. Conneely., (2003).** Defective mammary gland morphogenesis in mice lacking the progesterone receptor B isoform. Edited by Jean D. Wilson, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX, and approved June 30, 2003. Vol.100 N°17. P: 9744–9749.
15. **Biswas, S. K., Banerjee, S., Baker, G. W., Kuo, C. Y., & Chowdhury, I., (2022).** The Mammary Gland: Basic Structure and Molecular Signaling during Development. International Journal of Molecular Sciences, 23(7), 3883.
16. **Bokreta S., Khaldoun-Oularbi H., Ferhat M.A., Makhlouf C. et Daoudi-Zerrouki N., (2021).** Protective effects of thymus vulgaris essential oil against Voliam Targo induced kidney and brain toxicity in male rabbits. Egyptian academic journal of biological sciences histology and histochemistry. Vol.13 No1. P: 4.
17. **Bokreta Soumya épouse Touati, (2022).** Etude de la toxicité de Voliam Targo® (Abamectine + Chlorantraniliprole) chez le lapin d'une souche locale en Algérie. Thèse de doctorat en biologie de l'université MOULOUD MAMMARI de Tizi-Ouzou. Algérie.
18. **Bole-Festoy C., Goffin V., Edrey M., Binart N. et A-Kelly P., (1998).** Prolactin (PRL) and its receptor: action, signal transduction pathways and phenotypes observed in PRL receptor Knockout mice. Endocrine reviews, 19.
19. **Boussit D. (1989).** Reproduction et insémination artificielle en cuniculture. Association française de cuniculture Edition LEMPDES. Paris P 211-234.
20. **Bretveld, R.W. (2006).** Pesticide exposure: the hormonal function of the female reproductive system disrupted. Reproductive biology and endocrinologie, Vol 4, n° 30, pp 1-14.

21. **Brisken C., O'Malley B., (2010).** Hormone action in the mammary gland. *Cold Spring HarbPerspect Biol.* 2, 003178.
22. **Camargo-Pardo, J. A., (2010).** Systèmes injectables biodégradables pour la libération prolongée d'ivermectine (Doctoral dissertation, Université Henri Poincaré-Nancy 1)
23. **Carter, C. S., Kenkel, W. M., MacLean, E. L., Wilson, S. R., Perkeybile, A. M., Yee, J. R. & Kingsbury, M.A., (2020).** Is oxytocin “nature’s medicine”. *Pharmacological reviews*, 72(4), 829-861.
24. **Charles T. et Marie-Claire L., (2001).** Reproduction chez les mammifères et l’homme. Paris: INRA et Ellipses. France.
25. **Chen, Q., Xiong, L., Luo, M., Wang, J., Hu, C., Zhang, X., & Sun, D., (2015).** Synthesis, larvicidal activities and antifungal activities of novel chlorantranilprole derivatives and their target in the ryanodine receptor. *Molecules*, 20(3), 3854-3867.
26. **Clerget E., Sousa NM., Bella A., Maghuin-Rogister G., Beckers J-F.,(2007).** Les glycoprotéines placentaires chez les mammifères Placentalglycoproteins in the mammals. Elsevier, Belgique. P :5-6.
27. **Corine Pulce et Christine Hermouet., (2012).** Abamectine: étude rétrospective des expositions aux produits phytopharmaceutiques à base d’abamectine. Lyon: comité de coordination de toxicovigilance. P: 19.
28. **Damalas, C. A., & Eleftherohorinos, I. G., (2011).** Exposition aux pesticides, problèmes de sécurité et indicateurs d’évaluation des risques. *Revue internationale de recherche environnementale et de santé publique*, 8(5), 1402-1419.
29. **DeJaeger C., Voronska E., Fraoucene N & Cherin P., (2012).** Exposition chronique aux pesticides, santé et longévité. Rôle de notre alimentation. *Médecine & Longévité.* 4(2) : 75-92.
30. **Dejean C. et Richard D. (2013).** Mécanismes d’action des glucocorticoïdes. *La revue de médecine interne.* P: 2.
31. **Delouis C., Houdebine L M., Richerd P. (2001).** La lactation. *La Reproduction chez les Mammifères et l’Homme.* Thibault C, Levasseur MC, Ellipses-INRA Edition. P 580-620.
32. **Devinoy E. et Houdebine L.M., (1977).** Effects of glucocorticoids on casein gene expression in the rabbit. P: 1.
33. **Dhir V., & Dhand P., (2010).** Toxicological approach in chronic exposure to lead on reproductive functions in female rats (*Rattus norvegicus*). *Toxicology International*, 17(1), 1.

34. **Diao, X., Jensen, J., & Hansen, A. D., (2007).** Toxicity of the anthelmintic abamectin to four species of soil invertebrates. *Environmental Pollution*, 148(2), 514-519.
35. **Disner, G. R., Falcão, M. A. P., Andrade-Barros, A. I., Leite dos Santos, N. V., Soares, A.B.S., Marcolino-Souza, M., & Lopes-Ferreira, M., (2021).** Les effets toxiques du glyphosate, du chlorpyrifos, de l'abamectine et du 2, 4-D sur des modèles animaux: une revue systématique d'études brésiliennes. *Évaluation et gestion environnementales intégrées*, 17(3), 507-520.
36. **Donnelly, T.M.(2004).** Ferrets, Rabbits, and Rodents, *Clinical Medicine and Surgery in: Quesenberry, K.E., Carpenter, J.W. (Eds.). Ferrets, Rabbits, and Rodents, Clinical Medicine and Surgery, second ed.* WB Saunders, Philadelphia, PA.
37. **El MrabetKh. (2008).** Développement d'une méthode d'analyse de résidus de pesticides par dilution isotopique associé à la chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem dans les matrices céréalières après extraction en solvant chaud pressurisé. Thèse de doctorat de l'université Pierre et Marie Curie. France.
38. **El-SaberBatiha, G., Alqahtani, A., Ilesanmi, O. B., Saati, A. A., El-Mleeh, A., Hetta, H. F., & Magdy Beshbishy A., (2020).** Dérivés de l'ivermectine, pharmacocinétique, dosages thérapeutiques et toxiques, mécanisme d'action et leurs effets biologiques. *Pharmaceuticals*, 13(8), 196.
39. **Évain-Brion Daniele & Malassiné André., (2010).** Le placenta humain. Edition Lavoisier. <https://www.lavoisier.fr/livre/medecine/le-placenta-humain/evain-brion/descriptif-9782743012533>.
40. **Ezoe, K., Miki, T., Ohata, K., Fujiwara, N., Yabuuchi, A., Kobayashi, T., & Kato, K., (2021).** Prolactin receptor expression and its role in trophoblast outgrowth in human embryos. *Reproductive BioMedicine Online*, 42(4), 699-707.
41. **Fischer B., Chavatte-Palmer P., Vielbahn C., Narvarrete Santos A., Duranthon V., (2012).** Lapin en tant que modèle de reproduction pour la santé humaine. *La reproduction*, 144, 1-10, 2012. DOI: 10.1530/REP-12-0091.
42. **Fortun-Lamothe L., Bolet G., (1995).** Les effets de la lactation sur les performances de reproduction chez la lapine. *INRA Productions Animales*, 1995, 8(1), 49 – 56.
43. **Fortun-Lamothe L., Theau-Clément M., Combes S., Allain D., Lebas F., Le Normand B., Gidenne T., (2015).** Chapitre 2 : Physiologie. In Gidenne T., *Le Lapin : de la biologie à l'élevage*, Editions Quae Versailles, France, 39-83.
44. **Foubert A. (2012).** Biodiversité : victime silencieuse des pesticides, Section française de l'organisation mondiale de protection de la nature WWF, 81p.

45. **Freeman M.E., Kanyicska B., Lerant A. et Nagy G., (2000).** Prolactin: Structure, function, and regulation of secretion. *Physiol. Rev.* 80: 1523–1631.
46. **Gacem M., Zerrouki N., Lebas F., Bolet G., (2008).** Strategy for developing rabbit meat production in Algeria: creation and selection of a synthetic strain. *World Rabbit Congress: Italy.*
47. **Gacem M., Zerrouki Daoudi N., Lebas F., Bolet G., (2009).** Comparaison des performances de production d'une souche synthétique de lapins avec deux populations locales disponibles en Algérie. 13^{ème} Journées de la Recherche Cunicole, 17-18 Novembre 2009, Le Mans, France.
48. **Gayrard V. (2007).** *Physiologie de la reproduction des mammifères.* 198 p.
49. **Gerard J.T. et Bryan D., (2012).** *Principals of anatomy and physiology (ed.13).* United States of America: John Willey and Sons, Inc.
50. **Gerard J.T., Sophie B., Anne-Marie C., Damien S. et Lucie T., (2016).** *Embryologie et histologie humaine.* Issy-les-Moulines Cedex: Elsevier Masson. P: 210-211.
51. **Gimpl G., et Fahrenholz F., (2001).** *The Oxytocin Receptor System: Structure, Function, and Regulation.* *Physiological Reviews : USA.*
52. **Girard, L., Reix, N., & Mathelin, C., (2020).** Impact des pesticides perturbateurs endocriniens sur le cancer du sein. *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie*, 48(2), 187-195.
53. **Giulianelli S., Molinolo A., Lanari C., (2013).** Targeting Progesterone Receptors in Breast Cancer. In: *Vitamins and Hormones.* Elsevier: USA. Vol: 93. P170.
54. **Goffin V., Tourain P., Binart N. et Kelly P.A., (2001).** Vers une nouvelle perception de la prolactine en physiopathologie humaine. http://nanopdf.com/download/n-o-u-v-e-l-l-e-vers-une-nouvelle-perception-de-la-prolactine-en-physiopatholo_pdf#embed.
55. **Grange D., Camard J-P., Host S. et Grémy I., (2008).** Les pesticides: considérations sanitaires. *Observatoire régionale d'île de France.* Paris. P: 1-3.
56. **Grasse P. P., (1949).** *Traité de zoologie Anatomie, Systématique, Biologie.* -Paris : Ed.Masson et Cie : 979 p.
57. **H. H. Head, C. Delouis, J. Fevre, G. Kann, M. Terqui, J. Djiane, J. Pont, M.Marcel, P. Bolifraud, B. Bonicel.,(1982).** Hormone levels in plasma of ewes induced into lactation. *Reproduction Nutrition Development.* 22 (4), p: 641-650.
58. **Hafid Maazouzi, (2018).** Hormone lactogène placentaire (hPL) : fabrication d'anticorps anti-hPL et recherche des épitopes : l'hPL est-elle une kinase? *Biochimie [q-bio.BM].* Université Henri Poincaré - Nancy 1, France.

59. **Hans H Z., et Stephane A L., (2003).** The oxytocin receptor. Elsevier : Montreal. P1-2.
60. **Hassaan M.A. et El Nemr A., (2020).** Pesticides pollution: classification, human health impact, extraction and treatment techniques. Egyptian journal of aquatic research. Elsevier. Egypt. P: 3.
61. **Hector M. et Lindsay H., (2012).** Mammary gland development. Willey Periodical, 1. P: 2-6-7-11 (533-538-539-543).
62. **Heldring N, Pike A, Andersson S, Matthews J, Cheng G, Hartman J, Tujague M, Stro'm A, Treuter E, WarnerM, Gustafsson J-A., (2007).** Estrogen Receptors: How Do They Signal and What Are Their Targets. *Physiol Rev* 87: 905–931.
63. **Hélène Jammes, Jean Djiane., (1988).** Le développement de la glande mammaire et son contrôle hormonal dans l'espèce bovine. *Productions animales, Institut National de la Recherche Agronomique*, 1988, 1(5), pp.299-310.
64. **Heusser S et Dupuy H.G., (2015).** Atlas de biologie animale. Ed : Dunod, 2015. P : 180-182. Paris. France.
65. **Hewitt S C., Winuthayanon W., Korach KS., (2016).** What's New in Estrogen Receptor Action in the Female Reproductive Tract. *J Mol Endocrinol: États-Unis*.
66. **Houdbine L.M. (1986).** Contrôle hormonal du développement et de l'activité de la glande mammaire. *Laboratoire de physiologie de la lactation*. P: 524-525-526.
67. <http://www.cuniculture.info/Docs/indexbiol.htm>. consulté le: 12/08/2022.
68. **Ishwar Chandra Yadav et Ningombam Linthoingambi Devi., (2017).** Pesticides classification and its impact on human and environment. Dans: *environmental science and engineering*. USA: Studium Press LLC. Vol: 6. P: 6-7-9.
69. **Iskandar I., As'ada S, Mappaware N., Alasirya E., Hendartoc H., Budua, Hattaa M., Juliatya A., Ahmadd M. & Syame A., (2021).** Gene prolactine receptor (PRLR) and signal transducer and activator of transcription 5 (STAT5) on milk production. *Medicina Clínica Práctica*, 4, 100223.
70. **Jayaraj R., Megha P. & Sreedev P., (2016).** Organochlorine pesticides, their toxic effects on living organisms and their fate in the environment. *Interdisciplinary toxicology*, 9(3-4), 90-100.
71. **Jean-Claude Parent, Sandra Reynolds Grabowski, Gerard J. Tortora., (1995).** *Biologie humaine*. Centre éducatif et culturel inc, 1995. Québec.

72. **Jerome-Majewska LA, Jenkins GP, Ernstoff E, Zindy F, Sherr CJ & Papaioannou VE., (2005).** Tbx3, the ulnar mammary syndrome gene, and Tbx2 interact in mammary gland development through a p19Arf/p53-independent pathway. *Dev Dyn* 2005, 234:922–933.
73. **Johnson, M. H., & Everitt, B. J., (2001).** Reproduction. De Boeck Supérieur.
<https://books.google.dz/books?hl=fr&lr=&id=OzKIdNcKUzoC&oi=fnd&pg=PR7&dq=Johnson+M+H.,+Everitt+B+J.+2002.+Reproduction+De+Broeck&ots>
74. **Jurek B., et Neumann I D., (2018).** The oxytocin receptor: from intracellular signaling to behavior. American Physiological Society: Germany.
75. **Kamenicky, P., Lombès, M., & Chanson, P., (2010).** Nouveaux aspects de la physiologie et de la physiopathologie de l'hormone de croissance. In *Annales d'endocrinologie* (Vol. 71, pp. S25-S32). Elsevier Masson.
76. **Kamina P. (2013).** Anatomie clinique. Neuroanatomie. Maloine. France. Ed: 2. P :293.
77. **Kaur G.M., Rajveer K., Raghav S. and Khan I., (2019).** Pesticides classification and its impact on environment. *International journal of current microbiology and applied sciences*. Volume 8 N03. India. P: 3.
78. **Kelly P.A., Boutin J.M. et Edry M., (1990).** La structure des récepteurs de la prolactine et de l'hormone de croissance est maintenant connue. *Médecine/science*.
79. **Khaldoun Oularbi, H., Allorge, D., Richeval, C., Lhermitte, M., & Djennas, N., (2015).** Emamectin benzoate (Proclaim®) mediates biochemical changes and histopathological damage in the kidney of male Wistar rats (*Rattus norvegicus*). *Toxicologie Analytique et Clinique*, 27(2), 72-80.
80. **Khaldoun-Oularbi, H., Richeval, C., Djennas, N., Aissani, H., Zerrouki-Daoudi, N., & Allorge, D., (2015).** Néphrotoxicité d'un biopesticide, l'abamectine, chez le rat Wistar. *Toxicologie Analytique et Clinique*, 27(2), S66.
81. **Khaldoun Oularbi, H., Richeval, C., Lebaili, N., Zerrouki-Daoudi, N., Baha, M., Djennas, N., & Allorge, D., (2017).** Améliorative effect of vitamin C against hepatotoxicity induced by emamectin benzoate in rats. *Human & experimental toxicology*, 36(7), 709-717.
82. **Kugler Peter, (2014).** Anatomie, physiologie et pathologie du corps humain. Traduit par Christophe Prudhomme. Ed : 2. P : 372. Maloine. France.
83. **LaPlante, C. D., Catanese, M. C., Bansal, R., & Vandenberg, L. N., (2017).** Bisphenol S alters the lactating mammary gland and nursing behaviors in mice exposed during pregnancy and lactation. *Endocrinology*, 158(10), 3448-3461.

- 84. Lebas F. (2002).** Taxonomie et Origine du Lapin. Dans : Biologie du lapin.
- 85. Lebas F., Coudert P., Rochambeau H. et Thébault R.G., (1996).** Reproduction: Elevage et pathologie. Rome: FAO. P. 91.
- 86. Liu, H., Gruber, C. W., Alewood, P. F., Möller, A., & Muttenthaler, M., (2020).** The oxytocin receptor signalling system and breast cancer: A critical review. *Oncogene*, 39(37), 5917-5932.
- 87. Liu, T., Wang, X., Chen, D., Li, Y., & Wang, F., (2018).** Growth, reproduction and biochemical toxicity of chlorantraniliprole in soil on earthworms (*Eisenia fetida*). *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 150, 18-25.
- 88.** Liver, Kidney and Testis of male albinos rats. The Egyptian German Society for Zoology. Elsevier. Egypt. P: 1.
- 89. Macias, H., & Hinck, L., (2012).** Mammary gland development. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Developmental Biology*, 1(4), 533-557.
- 90. Manservigi F., Gopalakrishnan K., Tibaldi E., Hysi A, Iezzi M., Lambertini L., Teitelbaum S., Chen J. & Belpoggi F., (2014).** Effect of maternal exposure to endocrine disrupting chemicals on reproduction and mammary gland development in female Sprague-Dawley rats, *Reproductive Toxicology*, <http://dx.doi.org/10.1016/j.reprotox.2014.12.013>.
- 91. Marie S.D., Sylvie C.M. & Coord., (2014).** La reproduction animale et humaine. Ed : Quae. France. P : 448-450.
- 92. Marisa M.F., Hosseraye, I.T.D., Jérôme T., Marie-Ange M., Jean-Paul T. et Glukhova M.A., (2006).** Développement de la glande mammaire: rôle des cellules myoépithéliales. *Journal de la Société de Biologie*. P: 1
- 93. Marisa M.F., Hosseraye, I.T.D., Jérôme T., Marie-Ange M., Jean-Paul T. et Glukhova M.A., (2006).** Développement de la glande mammaire: rôle des cellules myoépithéliales. *Journal de la Société de Biologie*. P: 1.
- 94. Martinet J., Houdebine L.M., (2006).** Glande mammaire, mammogénèse, facteurs de croissance, lactogénèse. In: Martinet J, Houdebine LM (Eds), *Biologie de la lactation*, INRA-INSERM, Paris, 1993, p 3-29.
- 95. Mattioli, S., Maranesi, M., Castellini, C., Dal Bosco, A., Lorenzo, P. L., Rebollar, P. G., & García-García, R. M., (2021).** Physiology and modulation factors of ovulation in rabbit reproduction management. *World Rabbit Science*, 29(4), 221-229.
- 96. Maudelonde T. (2008).** Les récepteurs de la progestérone. Progestatifs et cancer du sein : Montpellier. P : 1.

- 97. Meng, Z., Cui, J., Li, R., Sun, W., Bao, X., Wang, J., ... & Chen, X., (2022).** Systematic evaluation of chiral pesticides at the enantiomeric level: A new strategy for the development of highly effective and less harmful pesticides. *Science of The Total Environment*, 157294. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.157294>
- 98. Michea L.H. (2011).** *Histology a text and atlas* (ed.6). Chine: Wolters Kluwer Santé.
- 99. Moberg, K. U., Handlin, L., Kendall-Tackett, K., & Petersson, M., (2019).** Oxytocin is a principal hormone that exerts part of its effects by active fragments. *Medical Hypotheses*, 133, 109394.
- 100. Mojiri A., Zhou J. L., Robinson, B., Ohashi A., Ozaki, N., Kindaichi, T., Farraji H. & Vakili, M., (2020).** Pesticides in aquatic environments and their removal by adsorption methods. *Chemosphere*, 253, 126646.
- 101. Nadia Alfaidy, Sophie Brouillet., (2015).** Le placenta, un organe endocrine clé de la grossesse, in *Correspondances en Métabolismes Hormones Diabètes et Nutrition - Vol. XIX - n° 9*. P : 250-255.
- 102. Nessaib A., Fares A. & Aissaoui A., (2022).** Evaluation de la relation entre l'utilisation des pesticides et l'apparition des maladies neurodégénératives dans la wilaya de Tébessa. Mémoire en vue d'obtention de diplôme en master Université de Larbi Tebessi –Algérie.
- 103. Omura, S. (2008).** Ivermectine: 25 ans et toujours aussi fort. *Revue internationale des agents antimicrobiens*, 31(2), 91-98.
- 104. Onil S. & Saint-Laurent L., (2001).** Guide de prévention pour les utilisateurs de pesticides en agriculture maraîchère. Institut national de santé publique du Québec-Canada.
- 105. Pirasath, S., Nageswaran, B., Vasana Karunasena, R. P., & Gevakaran, M., (2021).** Acute abamectin toxicity: a case report. *Toxicology Communications*, 5(1), 66-68.
- 106. PubChem, (2022).** <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/11271640>
- 107. Raccurt, M. (2003).** L'hormone de croissance: une cytokine (Doctoral dissertation, Ecole pratique des hautes études-EPHE PARIS). France.
- 108. Rani, L., Thapa, K., Kanojia, N., Sharma, N., Singh, S., Grewal, A. S., ... & Kaushal, J., (2020).** An extensive review on the consequences of chemical pesticides on human health and environment. *Journal of Cleaner Production*, 124657.
- 109. Raynaud A. (1969).** *Traite de zoologie*, P.P Grassé. t.XVI. Fasc. Vi –Paris : MASSON
- 110. Régis Bordet, Louise Carton, Julie Deguil, Thibaut Dondaine., (2019).** *Neuropsychopharmacologie*. Elsevier. <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/medecine/pharmacologie-du-systeme>

- 111.Rocher, F. (2004).** Lutte chimique contre les champignons pathogènes des plantes: évaluation de la systémiephloémienne de nouvelles molécules à effet fongicide et d'activateurs de réactions de défense (Doctoral dissertation, Université de Poitiers) -France.
- 112.Roumestan C .,Gougat C., Jaffuel D. et Mathieu D., (2004).** Les glucocorticoïdes et leur récepteurs: mécanismes d'action et conséquences cliniques. *Revue de médecine interne*.P: 3.
- 113.Saint-Dizier M., Coord. (2014).** La reproduction animale et humaine. Edition Quæ. P : 448-450.
- 114.Salissard M. (2013).** La lapine, une espèce à ovulation provoquée. Mécanismes et dysfonctionnement associé R la pseudo-gestation. Thèse d'exercice, Médecine vétérinaire,Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse - ENVT, 102p.
- 115.Sapin, R. (2011).** La prolactine. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*, 2011, vol. 26, no 2, p. 76-81.
- 116.Sharma, A., Shukla, A., Attri, K., Kumar, M., Kumar, P., Suttee, A. &Singla, N., (2020).** Global trends in pesticides: A looming threat and viable alternatives. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 201, 110812.
- 117.Sherwood Lauralee, (2015).** *Physiologie Humaine*. Traduction de Fabien Ectors. de boeck. Ed : 3. P : 498- France.
- 118. Suraj B. Ade, Omprakash S. Chavan&ArshiaParveen (2022).** *Advances in chemicalsciences*, Volume II. Bhumi Publishing- India.
- 119.Sylvia S.M. et Michael W., (2014).** *Biologie humaine* (ed. 2). (O. Johanne, Ed., F, Jules., et M Lucie, Trads).Monterial, Canada: Chenelière.
- 120.Vaissaire, (1977).** *Sexualité et reproduction des mammifères domestiques et de laboratoire*.Edition MALOINE S.A .P 200.
- 121.Valente, M., Liguori, R., Baldessari, M., Tolotti, G., Allegri, A., Manucci, F., ... &Scannavini, M., (2012).** VoliamTargo, une nouvelle solution contre les lépidoptères, les psylles et les acariens : efficacité et délai dans les fruits à pépins. *GiornateFitopatologiche 2012, Milano Marittima(RA), 13-16 mars 2012.* , p109-118.
- 122.Vandenberg, L. N., (2021).** Endocrine disrupting chemicals and the mammary gland. In *Advances in Pharmacology* (Vol. 92, pp. 237-277). Academic Press.<https://doi.org/10.1016/bs.apha.2021.04.005>
- 123.Veltmaat J., Mailleux A.A., Thiery J.P. et Bellusci S., (2003).** Mouse embryonic mammogenesis as a model for the molecular regulation of pattern formation. *Pub med.gov*. P: 3-4-5.

- 124. Ventura, C., Nieto, M. R. R., Bourguignon, N., Lux-Lantos, V., Rodriguez, H., Cao, G., ... & Núñez, M., (2016).** Pesticide chlorpyrifos acts as an endocrine disruptor in adult rats causing changes in mammary gland and hormonal balance. *The Journal of steroidbiochemistry and molecularbiology*, 156, 1-9.
- 125. Waters, M. J., (2016).** The growth hormone receptor. *Growth Hormone & IGF Research*, 28, 6-10.
- 126. William F. Young, Jr (2022).** Revue générale du système endocrinien. MD, MSc, Mayo Clinic College of Medicine. Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, États-Unis. <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-endocriniens-et-m%C3%A9taboliques/principes-endocrinologie/revue-g%C3%A9n%C3%A9rale-du-syst%C3%A8me-endocrinien>.
- 127. Wilson-Magdy B., El Sayed Mohamed F., Seleem Amin A. and Sarhan-Rana S., (2016).** Ameliorative effect of antioxidants (vitamine C and E) against abamectin toxicity in Liver, Kidney and Testis of male albinos rats. The egyptiangermany society for zoology. Elsevier. Egypt. P: 1.
- 128. Wolfgang K., (2003).** Color atlas of cytology, histology, and microscopic anatomy. (ed.4). New York: Thieme Stuttgart.
- 129. Yart L., (2012).** Rôle des stéroïdes ovariens dans la dynamique cellulaire et moléculaire de la glande mammaire bovine - Implications dans la persistance de la lactation. Institut Supérieur des Sciences Agronomiques, Agro-alimentaires, Horticoles et du Paysage, Rennes.
- 130. Yusuf Abubakar, Habibu Tijjani, Chukwuebuka Egbuna, Charles Oluwaseun Adetunji, Smriti Kala, Toskë L. Kryeziu, Jonathan C. Ifemeje and kingsley C. Patrick Iwuanyanwu., (2020).** Pesticides, history, and classification. Dans: *Natural remedies for pest, disease and weed control*. Amsterdam: Elsevier & Academic Press. P: 2.
- 131. Zanardi, M. V., Schimpf, M. G., Gastiazoro, M. P., Milesi, M. M., Muñoz-de-Toro, M., Varayoud, J., & Durando, M., (2020).** Glyphosate-based herbicide induces hyperplastic ducts in the mammary gland of aging Wistar rats. *Molecular and cellular endocrinology*, 501, 110658.
- 132. Zerrouki N., Lebas F., Gacem M., Mefti I., Bolet G., (2014).** Performances de reproduction d'une lignée synthétique de lapin et de lapins de populations locales en Algérie, dans deux sites de reproduction. *World Rabbit Sci.*, 22: 269-278, doi: 10.4995/wrs.2014.2129.

Résumé

La présente étude vise à évaluer les effets de l'administration d'un pesticide, formulation à base d'abamectine, matière active appartenant à la famille chimique des avermectines sur le développement du tissu mammaire des lapines. L'expérimentation a été réalisée sur douze lapines de souche synthétique âgées de quatre mois avec des poids corporels homogènes. Ces lapines ont été réparties en deux lots constitués de six lapines chacun; un lot témoin ayant reçu de l'eau distillée et un lot traité ayant reçu une solution de pesticide à testé dilué, quotidiennement et suivi durant la lactation. A la fin de l'expérimentation, les animaux ont été sacrifiés et les glandes mammaires ont été récupérées après dissection pour une étude histomorphométrique. Les résultats ont montré que le pesticide à base d'abamectine testé a un effet négatif sur le poids corporel ainsi que le poids des glandes mammaires des lapines du lot traité. De plus, il a provoqué un développement des acini et du tissu épithélial mammaire plus important chez les lapines traitées comparé à celles du lot témoin, alors que les sécrétions sont plus importantes chez ces dernières. On conclue que ce pesticide a induit des modifications histologiques du tissu épithélial des acini mammaires des lapines traitées ainsi que la diminution de leurs sécrétions.

Mots clés: Lapines, souche synthétique, Pesticide, Abamectine, glande mammaire, histomorphométrie.

Abstract

The present study aims to evaluate the effects of the administration of a pesticide, formulation based on abamectin, an active ingredient belonging to the chemical family of avermectins, on the development of the mammary tissue of rabbits. The experiment was carried out on twelve synthetic rabbits of four months of age with homogeneous body weights. These rabbits were divided into two batches of six rabbits each; a control batch that received distilled water and a treated batch that received a diluted pesticide solution to test, daily and followed during lactation. At the end of the experiment, the animals were sacrificed and the mammary glands were recovered after dissection for histo-morphometric study. The results showed that the abamectin pesticide tested has a negative effect on the body weight as well as the weight of the mammary glands of the rabbits of the treated lot. In addition, it caused greater development of acini and mammary epithelial tissue in treated rabbits compared to control rabbits, while secretions were greater in the latter. It is concluded that this pesticide induced histological changes in the epithelial tissue of the mammary acini of treated rabbits as well as the decrease in their secretions.

Key words: Rabbits, synthetic strain, Pesticide, Abamectin, mammary gland, histomorphometry.