



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE  
SCIENTIFIQUE  
UNIVERSITE MOULOU D MAMMERI DE TIZI-OUZOU  
FACULTE DES SCIENCES BIOLOGIQUES ET DES SCIENCES AGRONOMIQUES  
DEPARTEMENT DE BIOLOGIE

# Mémoire de fin d'études

En vue de l'obtention du diplôme de Master en Sciences Biologiques  
Option : Biologie et Physiologie de la Reproduction

## Thème

**Effets d'un pesticide associé à une huile essentielle de  
*Thym* sur la fonction ovarienne chez la lapine nullipare**

Réalisé par :

M<sup>lle</sup> MEBROUK Djura

M<sup>lle</sup> CHERFIOUI Matikilia

Soutenu devant le jury composé de :

M<sup>me</sup> AMROUN LAGA T.T

MCA

Présidente

M<sup>me</sup> ZERROUKI DAOUDI N.

Professeur

Promotrice

M<sup>lle</sup> CHAOUCHI O.

Doctorante

Co-promotrice

M<sup>me</sup> TALEB AIT MENGUELLET K.

MCA

Examinatrice

Promotion 2023/ 2024

# Remerciements

En premier lieu, Nous voudrions remercier Pr. DAOUDI ZERROUKI N., à la FSBSA pour sa disponibilité, ses conseils, ses enseignements mais aussi pour la confiance qu'elle nous a témoignée. Ce fut un honneur et plaisir de travailler avec vous.

Nous remercions également M<sup>me</sup> CHAOUCHI O. doctorante à UMMTO pour son aide, sa disponibilité, sa compréhension, son soutien, son sérieux. Je tiens à vous souhaiter bon courage et bonne réussite dans votre parcours.

Nos remerciements vont aussi à l'égard de la présidente du jury, Dr. AMROUN LAGA.T.T MCA à la FSBSA d'avoir accepté de présider ce jury, et d'apprécier ce travail.

Nous remercions aussi, Dr. TALEB AIT MENGUELLET K. MCA à la FSBSA pour sa disponibilité à examiner ce travail.

Enfin, nous remercions tout ce qui ont contribué à la réalisation de ce projet : M<sup>r</sup> Bouhadoun l'éleveur des lapins qui nous a aidé et conseillé, les agents de sécurité, les ingénieurs de laboratoire Mme HELIFI et Mme LATEB, M<sup>r</sup> BRAHIMI le coordinateur ainsi toute l'équipe de laboratoire d'Anatomie et Pathologie cellulaire de CHU Tizi-Ouzou et D<sup>r</sup> SAIDANI médecin Chef et les techniciennes de laboratoire d'Anapath de centre de lutte contre le cancer HAMDAD de DBK.

# Dédicaces

« A vous mes parents, je dis merci d'avoir fait de moi celle que je suis aujourd'hui, aucune dédicace ne pourra exprimer mes respects, mes considérations et ma grande admiration pour vous, puisse ce travail vous témoigne mon affection et mon profond amour »

A mes chères sœurs, Sabrina et Kahina, et à mon frère Momoh ; ma réussite est très importantes à leurs yeux, merci d'avoir été là pour moi Que dieu vous garde pour moi.

A mon cher binôme Djura, malgré les défis tu as été une partenaire exceptionnelle tout au long de ce projet.

A ma chère copine Thinhinane, qui m'a donné de l'aide chaque jour, merci pour ta présence, ton soutien inébranlable.

A mon soutien moral, source de joie et de bonheur mon fiancé DJAMEL pour l'encouragement et l'aide qu'il m'a toujours accordé ; merci de croire en moi et de m'avoir aidée à surmonter chaque défi.

A mes chers grands parents.

Je vous dédie ce mémoire avec gratitude et mon respect.

Matikilia

# Dédicaces

Je dédie ce travail :

- ⊗ A ma mère la prune de mes yeux, à mon père et à mon frère qui m'ont encouragé de continuer la réalisation de ce travail malgré les difficultés.
- ⊗ A mes grands-parents qui ont attendu ce jour avec impatience, je leurs souhaite une longue vie.
- ⊗ A mes tantes maternelles que j'aime beaucoup
- ⊗ A mon petit cousin « **Massinissa** » qui n'a pas cessé de faire de bêtises et me déranger tout au long de la rédaction de ce mémoire
- ⊗ A mon fiancé, ma belle-mère et ma belle-famille
- ⊗ A Ouardia qui a été à la place de ma grande sœur.

**Djura**

## Liste des abréviations

---

**3 $\beta$  HSD/  $\Delta$ 5,  $\Delta$ 4** : Hydroxysteroid dehydrogenase

**ADN** : Acide Désoxyribonucleique

**AMPc** : Adénosine Monophosphate Cyclique

**Ca** : Calcium

**CL50** : Concentration létale

**CYP17** : Cytochrome

**DAG** : DiacylGlycérol

**DBD** : DNA Binding Domain

**DHEA** : Déhydroépiandrostérone

**DJA** : Dose Journalière Admissible

**DL50** : Dose Létale 50

**E2** : œstradiol

**ER** : Estrogen Receptor

**ERK** : Extracellular signal-Regulated Kinase

**FSH** : Follicle Stimulating Hormone

**G** : gramme

**GnRH** : Gonadotropin-Releasing Hormone

**HDL** : High-Density Lipoprotein

**HHG** : Hypothalamo-hypophyso-gonadique

**HSP** : Heat Shock Protein

**IGF-1** : Insulin Growth Factor

**IP3** : Inositol triphosphate

**LDL** : Low-Density Lipoprotein

**LH** : Luteinizing Hormone

**min** : minute

**MPA** : Mitogen-Activated Protein

**P450scc** : Cytochrome P450 side-chain cleavage enzyme

**PE** : perturbateur endocrinien

**PKC** : Protein Kinase C

**RE** : Récepteur de l'œstradiol

## Liste des abréviations

---

**RE** : réticulum endoplasmique

**RP-A** : récepteur

**S** : seconde

**SF1** : Steroidogenic Factor 1

**SRY** : Sex-Determining region of Y chromosome

**StAR** : Steroidogenic Acute Regulatory

**µm** : micromètre

## Liste des figures

---

### Liste des figures

<b>Figure 2:</b> Anatomie de l'appareil reproducteur femelle ( <b>Lebas, 2000</b> ).....	2
<b>Figure 3:</b> Shéma de structure histologique d'un ovaire de mammifères ( <b>Gayrard,2007</b> ). ....	3
<b>Figure 4:</b> Micrographie d'un ovaire de mammifères ( <b>Marieb et Hoeh, 2013</b> ).....	5
<b>Figure 5:</b> Coupe Histologique d'un ovaire de lapine, montrant la zone corticale GX400 .....	5
<b>Figure 06:</b> Synthèse des follicules évolutifs <b>A:</b> Follicule primordiaux et primaires; <b>B:</b> Follicules secondaires; <b>C:</b> Follicule Cavitaire; <b>D:</b> Corps progestatif ( <b>Baud'huin,2018</b> ).....	7
<b>Figure 07:</b> Synthèse des follicules involutifs <b>A :</b> Follicules dégénératifs ; <b>B :</b> Follicules Atrésiques en organisation ; <b>C :</b> Follicule Déhiscent ( <b>Baud'huin 2018</b> ). ....	9
<b>Figure 08:</b> Schéma représentant l'ovaire et l'ovogénèse ( <b>Canu et al., 2016</b> ).....	12
<b>Figure 09:</b> Schéma récapitulatif des étapes de la phase folliculaire ( <b>Young et al.,1999</b> ).....	13
<b>Figure 010:</b> Schéma de l'ovulation ( <b>Marieb, 2005</b> ).....	14
<b>Figure 11:</b> Modèle bicellulaire de stéroïdogénèse ( <b>Heffner, 2003</b> ).....	15
<b>Figure 12:</b> Régulation hormonale de la fonction de reproduction ( <b>Inserm, 2011</b> ).....	17
<b>Figure 13:</b> Voie de signalisation des œstrogènes ( <b>Rouayrenc et Pujol, 2012</b> ).....	18
<b>Figure 143 :</b> Voie d'exposition aux pesticides ( <b>Calvet et al., 2005</b> ).....	23
<b>Figure 15:</b> Potentiels perturbateurs endocriniens ( <b>Nassouri, 2012</b> ). ....	24
<b>Figure 16:</b> Synthèse des voies des perturbateurs endocriniens chimiques induisant des effets indésirables sur la reproduction ( <b>Ma et al., 2018</b> ). ....	26
<b>Figure 17 :</b> Thym ( <b>Original 2024</b> ).....	30

## Liste des figures

---

<b>Tableau 1:</b> Synthèse des différents types folliculaires évolutifs ( <b>Baud'huin, 2018</b> ).....	6
<b>Tableau 2:</b> Synthèse des types folliculaires involutifs ( <b>Baud'huib, 2018</b> ).....	8
<b>Tableau 03:</b> Classification des pesticides par ravageurs cibles ( <b>Fishel et Ferrell, 2013</b> ). ....	21
<b>Tableau 04:</b> Localisation des principales espèces du Thym en Algérie ( <b>Mebarki, 2010</b> ). ....	31
<b>Tableau 05:</b> Classification botanique ( <b>Patil et al., 2021</b> ). ....	32

# Sommaire

Liste des abréviations  
Liste des figures  
Liste des tableaux

## **I Introduction.....1**

### **Chapitre I Rappels anatomo-histo-fonctionnels de l'appareil reproducteur chez la lapine**

1	Particularités de la reproduction chez la lapine .....	2
1.1	Anatomie et histologie de l'appareil génital de la lapine .....	2
1.2	Organes génitaux internes .....	3
1.2.1	Ovaires .....	3
1.2.2	Oviductes.....	3
1.2.3	Cornes utérines .....	3
1.2.4	Vagin .....	4
1.3	Organes génitaux externes .....	4
1.3.1	Vestibule.....	4
1.3.2	Clitoris.....	4
1.3.3	Vulve .....	4
2	Histologie de l'ovaire .....	4
2.1	Zone corticale.....	5
2.1.1	Un épithélium ovarien.....	5
2.1.2	Un tissu conjonctif .....	5
2.1.3	Des follicules évolutifs.....	6
2.1.4	Follicules involutifs.....	8
3	Vascularisation et innervation de l'ovaire.....	10

## Sommaire

---

3.1	Vascularisation .....	10
3.1.1	Artère.....	10
3.1.2	Veine .....	10
3.2	Innervation .....	10
4	Devloppement embryonnaire de l'appareil reproducteur de la lapine .....	10
4.1	Déterminisme génétique.....	10
4.2	Différenciation des gonades .....	10
5	PHYSIOLOGIE DE L'OVAIRE .....	11
5.1	Fonction exocrine .....	11
5.1.1	Ovogenèse .....	11
5.1.2	Cycle ovarien et le développement folliculaire.....	12
5.1.3	Phase folliculaire .....	13
5.1.4	Ovulation.....	13
5.1.5	Phase lutéale.....	14
5.2	Fonction endocrine .....	14
5.2.1	Stéroïdogenèse .....	14
6	Régulation hormonale de la fonction ovarienne .....	16
6.1	Régulation hypothalamique.....	16
6.2	Régulation hypophysaire.....	16
6.2.1	FSH.....	16
6.2.2	LH.....	16
6.3	Régulation ovarienne.....	16
6.3.1	Œstrogènes .....	16
6.3.2	Progestérone .....	17
7	Mode d'action des stéroïdes sexuels .....	17
7.1	Œstrogènes .....	17

## Sommaire

---

7.1.1	Voie de signalisation génomique .....	17
7.1.2	Voie de signalisation membranaire .....	18
7.2	Progestérone .....	19
7.2.1	Voie de signalisation génomique .....	19
7.2.2	Voie de signalisation membranaire .....	19

## Chapitre II Généralités sur les pesticides

1	Généralités sur les pesticides .....	20
1.1	Définition .....	20
1.2	Classification .....	20
1.2.1	Classification par groupe Chimique .....	20
1.2.2	Classification par cibles .....	21
1.2.3	Classification selon leur mode d'entrée .....	21
1.2.4	Classification par mode d'action .....	22
1.3	Voies d'exposition.....	22
1.3.1	Voie cutanée .....	23
1.3.2	Voie respiratoire (Inhalation) .....	23
1.3.3	Voie digestive.....	23
1.3.4	Voie oculaire .....	24
2	Perturbateurs endocriniens .....	24
2.1	Définition .....	24
2.2	Mécanismes d'action des perturbateurs endocriniens (PE).....	25
2.2.1	Mécanismes médiés par les enzymes et les récepteurs .....	25
2.2.2	Mécanismes épigénétiques .....	25
2.2.3	Autres mécanismes.....	25
3	Toxicité liée aux pesticides .....	27

## Sommaire

---

3.1	Toxicité aigüe .....	27
3.2	Toxicité subaigüe .....	27
3.3	Toxicité subchronique .....	27
3.4	Toxicité chronique.....	27
4	Impact des pesticides sur la santé humaine.....	28
5	Pesticides et troubles de reproduction.....	28
5.1	Effets perturbateurs endocriniens des pesticides.....	28
5.2	Reprotoxicité chez la femelle .....	28

## Chapitre III Huile essentielle de thym

1	Généralités sur le thym .....	30
1.1	Définition .....	30
2	Répartition géographique .....	31
2.1	Dans le monde.....	31
2.2	En Algérie .....	31
3	Position systemique .....	31
4	Propriétés médicinales .....	32

# Introduction

## Introduction

---

Selon la Food and Agriculture Organisation des Nations Unies (**FAO, 2019**) plus de 4 millions de tonnes de pesticides sont pulvérisés dans le monde chaque année, soit 146 kg de pesticides par seconde. Utilisés pour lutter contre les organismes jugés indésirables pour l'homme (insectes, bactéries, champignons, mauvaises herbes, etc.), ces pesticides offrent des avantages importants pour la santé publique, la production agricole, alimentaire, et l'esthétique (Bokreta et al., 2021). Cependant, ces produits chimiques présentent des effets nocifs potentiels, pouvant nuire à l'environnement, ainsi qu'à la santé humaine et animale. **Bouziati, M. (2007)**, rapporte que même l'usage immodéré des pesticides entraîne de graves conséquences sanitaires chez l'homme et l'animal.

En Algérie, environ 400 produits phytosanitaires sont homologués, dont une quarantaine de variétés sont largement utilisées par les agriculteurs. En plus de la production nationale, la loi n° 87-17 du 1er août 1987 relative à la protection phytosanitaire régit les aspects relatifs à l'homologation, l'importation, la fabrication, la commercialisation, l'étiquetage, l'emballage et l'utilisation des pesticides (**Bouziati, 2007**).

La fonction ovarienne représente un véritable défi physiologique pour la survie d'un organisme. Elle consiste en un ensemble d'événements qui fournissent les moyens de produire de nouveaux descendants, permettant ainsi sa pérennité (**Tili et al, 2023**). La perturbation de cette fonction vitale chez l'humain ou chez l'animal constitue un problème majeur, notamment avec l'augmentation des taux d'infertilité et des cancers de l'appareil génital.

Aujourd'hui, alors que la thérapeutique moderne se développe, il y a une tendance croissante à la phytothérapie pour traiter divers problèmes de santé. Le recours au traitement par les plantes ainsi que la recherche de nouvelles substances à activités biologiques constituent une des plus grandes préoccupations scientifiques (**Bokreta, 2021**).

En ce sens, notre travail vise à étudier les effets d'un pesticide de première génération, administré à des lapines nullipares de souche synthétique, ainsi que l'effet inhibiteur et protecteur d'une huile essentielle de thym contre la toxicité de ce dernier et offrant ainsi une approche alternative et naturelle pour préserver la santé reproductive.

**Partie I**  
**Rappels bibliographiques**

# **Chapitre I**

## **Rappels anatomo-histo-fonctinnels de l'appareil reproducteur de la lapine**

La maîtrise de la reproduction chez la lapine nécessite la connaissance de son anatomie, sa physiologie et ses mécanismes de régulation. L'appareil reproducteur femelle est régi par deux régulations, à la fois hormonales et nerveuses (Marieb, 2005).

### 1 Particularités de la reproduction chez la lapine

Chez la plupart des mammifères domestiques, l'ovulation se produit à des intervalles réguliers pendant la période des chaleurs, ou œstrus. La période entre deux cycles œstraux représente la durée du cycle œstral, variant selon les espèces (4 jours chez la rate, 17 jours chez la brebis, 21 jours chez la truie et la vache) (Lebas, 2003). En revanche, la lapine se distingue des autres mammifères domestiques par l'absence de cycle œstral caractérisé par une période régulière de chaleur suivie d'ovulation spontanée (Lebas et al., 1996).

D'après Garcia-Garcia et al. (2020), chez la lapine l'ovulation est déclenchée par un stimulus neuro-hormonal provoqué par un accouplement ou par insémination artificielle.

#### 1.1 Anatomie et histologie de l'appareil génital de la lapine

L'appareil génital femelle est formé par l'ensemble des organes chargés de la production des gamètes femelles (les ovules), l'accueil de spermatozoïdes, la fécondation, le développement du fœtus et de son expulsion à la naissance (Gayrard, 2007).

La structure générale de l'appareil génital femelle chez la lapine est similaire à celle des autres mammifères avec quelques différences à savoir : utérus duplex .Il comprenant à la fois des organes génitaux internes et externes (Figure 1) (Marieb, 2005).

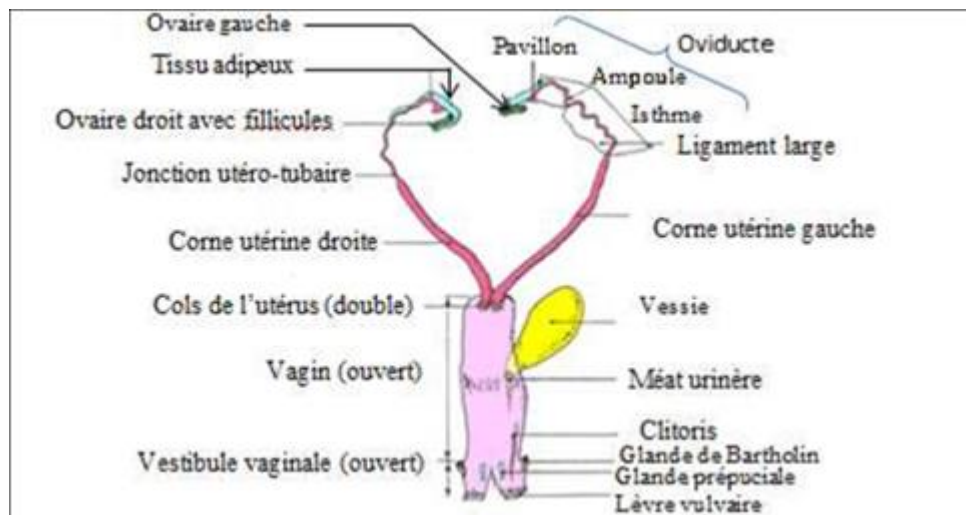


Figure 1: Anatomie de l'appareil reproducteur femelle (Lebas, 2000).

### 1.2 Organes génitaux internes

Les organes génitaux internes chez la lapine sont : les ovaires, les oviductes, les cornes utérines et le vagin (Salissard, 2013).

#### 1.2.1 Ovaires

Les ovaires sont des gonades femelles, siège d'ovulation et production d'hormones sexuelles (Mader et Windelspecht., 2014). Ils ont une forme ovoïde aplatie mesurant 1 à 2 cm de longueur sur 6 à 8 mm de largeur et pesant entre 0.10 à 0.35g (Hegelen et Thiriet, 2012). Ils se situent dans la cavité abdominale de chaque côté de la région lombaire (Figure 02) (Salissard, 2013).h

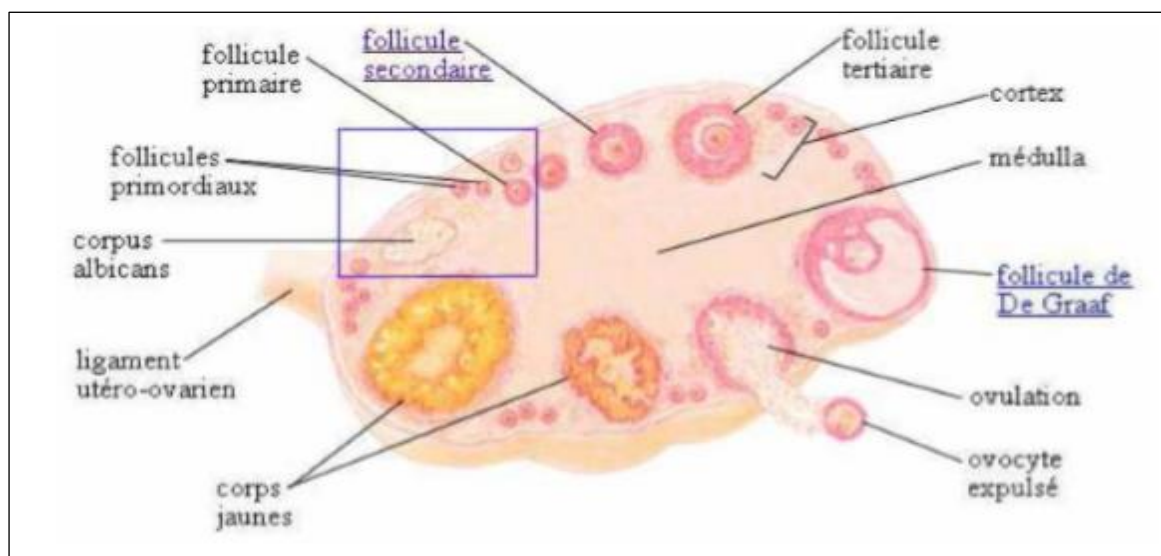


Figure 2: Schéma de structure histologique d'un ovaire de mammifères (Gayrard,2007).

#### 1.2.2 Oviductes

D'après Giraudet et Collinet, (2012) les oviductes ou trompes utérines sont deux conduits relativement longs de 8 à 10 cm composés de trois segments :

- Le pavillon qui reçoit l'ovule est un organe très développé recouvrant partiellement l'ovaire.
- L'ampoule qui est la partie la plus dilatée de la trompe et lieu de la fécondation.
- L'isthme, de forme étroite qui débouche dans la corne au niveau de la jonction uterotubaire.

#### 1.2.3 Cornes utérines

Selon Salissard (2013), la lapine présente deux cornes utérines de forme cylindriques. Chez les nullipares, elles mesurent de 10 à 12cm de longueur et 4 et 7 mm de diamètre. Les ovules fécondés s'implantent dans la muqueuse utérine. Le col de l'utérus est également double et mesure environ 2cm de long.

### 1.2.4 Vagin

C'est un conduit cylindrique musculo-membraneux qui s'étend du col de l'utérus à la vulve ou sinus uro-génital. Il est de forme aplatie avec une partie antérieure qui s'ouvre sur le méat urinaire dont la longueur varie de 4 à 8 cm pour une largeur de 1 à 1,2 cm (**Salissard, 2013**).

Le vagin constitue l'organe copulateur de la femelle et le siège de dépôt de la semence, il a un rôle mécanique : au cours du coït, il reçoit le pénis et par des contractions, favorise l'ascension des spermatozoïdes ; lors de la parturition, il se distend permettant le passage du nouveau-né (**Marieb, 2005**).

### 1.3 Organes génitaux externes

Les organes génitaux externes jouent un rôle crucial dans le cheminement du sperme à travers le tractus génital, la protection des organes génitaux internes et la stimulation du plaisir sexuel. Ces organes comprennent le vestibule, le clitoris et la vulve (**Heath et al., 2008**).

#### 1.3.1 Vestibule

Selon **Lebas (2016)**, le vestibule vulvaire (ou vestibule de la vulve ou canal vulvaire ou espace inter-labial) est la partie de la vulve située entre les petites lèvres et l'entrée du vagin.

#### 1.3.2 Clitoris

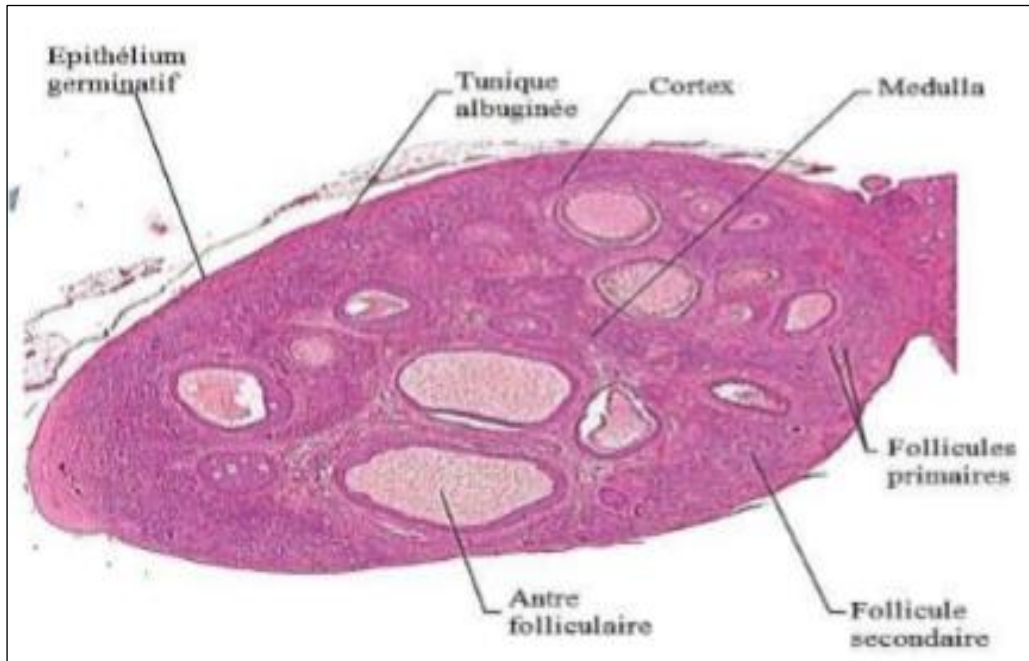
D'après **Marieb(2005)**, le clitoris mesure environ 2 à 3 cm de longueur et comprend deux parties : le corps qui s'étend sur la face ventrale du vagin au niveau du tiers postérieur et le gland qui se projette dans l'ouverture urogénitale et apparaît comme un pénis lorsqu'il sort de la commissure inférieure de la vulve.

#### 1.3.3 Vulve

La vulve est la partie commune à l'appareil uro-génital qui est délimitée par les lèvres dont la couleur varie selon l'état physiologique de l'animal. En temps normal elles sont rose pâles et en période de réceptivité sexuelle elles deviennent rouges violacés (**Foisseau et al., 2013**).

## 2 Histologie de l'ovaire

D'après **Humeau et Arnal (2007)**, les coupes d'ovaire ont une forme ovoïde, allongée, légèrement incurvée en forme de croissant. Leur surface est légèrement bosselée. A l'intérieur, deux zones distinctes sont observables : Une zone périphérique corticale ou cortex ovarien et Une zone interne, centrale dite zone médullaire (**Figure 03**).



**Figure 3:** Micrographie d'un ovaire de mammifères (Marieb et Hoeh, 2013).

## 2.1 Zone corticale

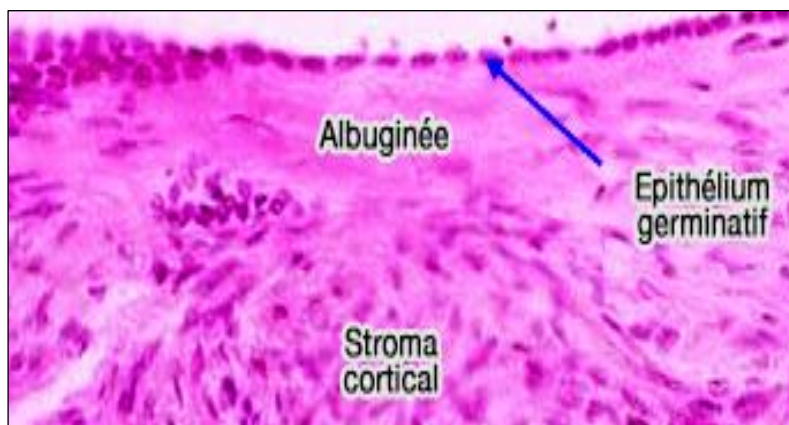
Selon **Baud'huin( 2018)**, le cortex ovarien comprenant de l'extérieur vers l'intérieur :  
(Figure 04).

### 2.1.1 Un épithélium ovarien

Epithélium plissé formé de cellules cubiques ou prismatiques, quelquefois aplaties.

### 2.1.2 Un tissu conjonctif

Comprenant des fibres collagènes et de nombreuses cellules conjonctives : albuginée.



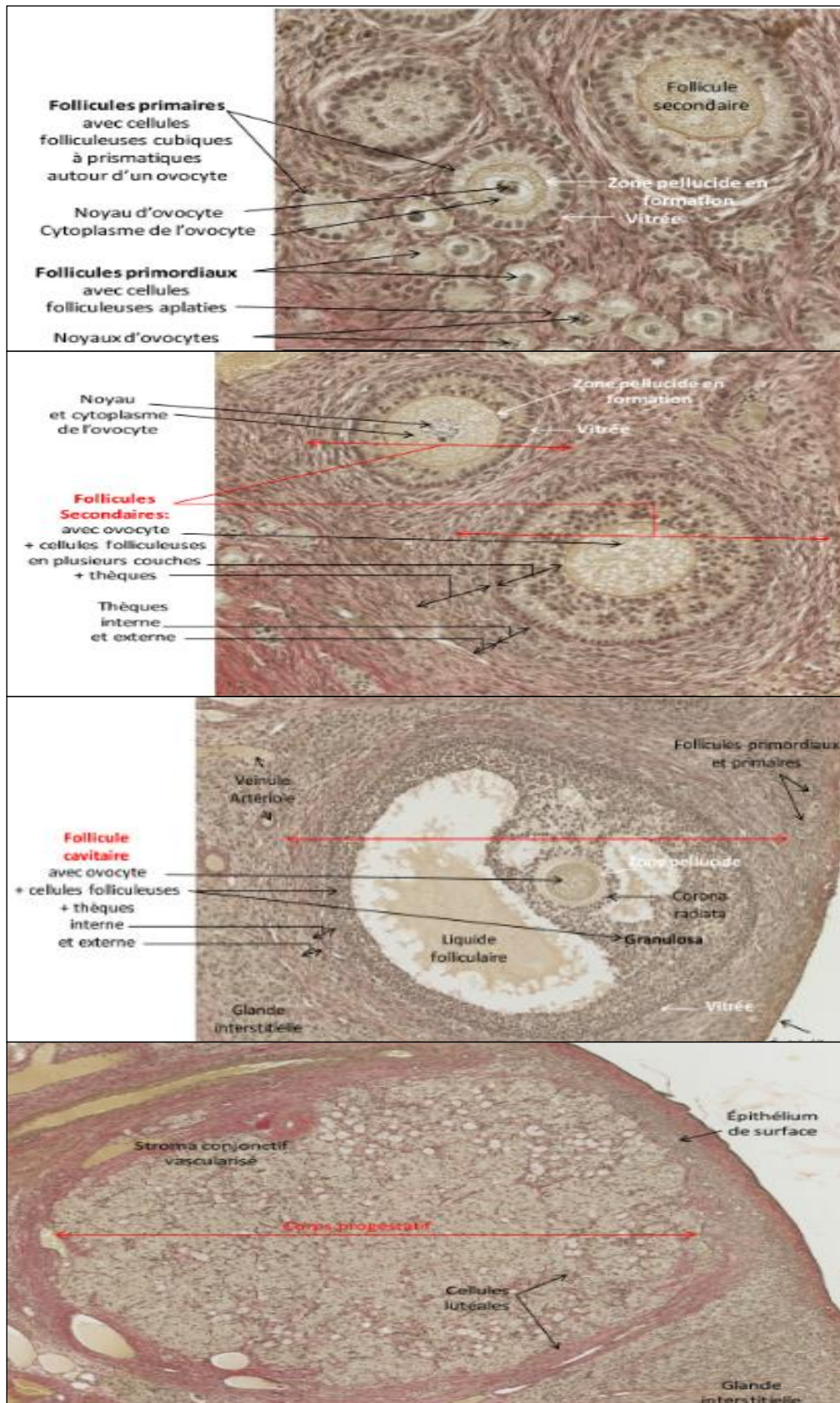
**Figure 4:** Coupe Histologique d'un ovaire de lapine, montrant la zone corticale GX400

2.1.3 Des follicules évolutifs

Chaque follicule durant sa durée de vie passe par plusieurs stades : follicule primordial, follicule secondaire, follicule tertiaire et enfin un follicule mature dit de De Graaf (**Tableau 01**).

**Tableau 1:** Synthèse des différents types folliculaires évolutifs (**Baud'huin, 2018**).

Types folliculaires	Structure cellulaire
<b>Follicule primordiaux</b>	périphériques et de petite taille. Ils sont formés de quelques cellules folliculeuses très aplaties et d'un ovocyte de 1 <sup>er</sup> ordre.
<b>Follicule primaires</b>	Sont de plus grande taille avec des cellules folliculeuses cubiques ou cylindriques qui reposent sur une membrane de Slavjanski autour de l'ovocyte de plus grande taille.
<b>Follicules secondaires</b>	Comprenant deux, trois ou quatre couches de cellules folliculeuses autour de l'ovocyte dont le diamètre a triplé, la zone pellucide est épaisse. Deux enveloppes distinctes autour follicules : une thèque interne et une thèque externe.
<b>Follicules cavitaires ou à antrum</b>	Sont de tailles très inégales, ils comprennent : <ul style="list-style-type: none"> <li>-Une granulosa constituée de cellules folliculeuses formant une couche de 4 à 5 assises contre la face interne.</li> <li>- Un <i>cumulus oophorus</i> faisant saillie dans la cavité folliculaire en un point du follicule. Il comprend l'ovocyte entouré de cellules folliculeuses.</li> <li>-Une thèque interne constituée de 3 à 4 couches de grosses cellules endocrines.</li> <li>-Une thèque externe se présentant comme un tissu conjonctif très vascularisé.</li> </ul>
<b>Corps progestatifs (Corps jaune)</b>	se présentant comme une masse arrondie, isolée du reste par une enveloppe conjonctive externe. Il n'y a plus de vitrée, les vaisseaux peuvent donc pénétrer à l'intérieur du corps progestatif lui donnant l'aspect général d'une glande endocrine réticulée.



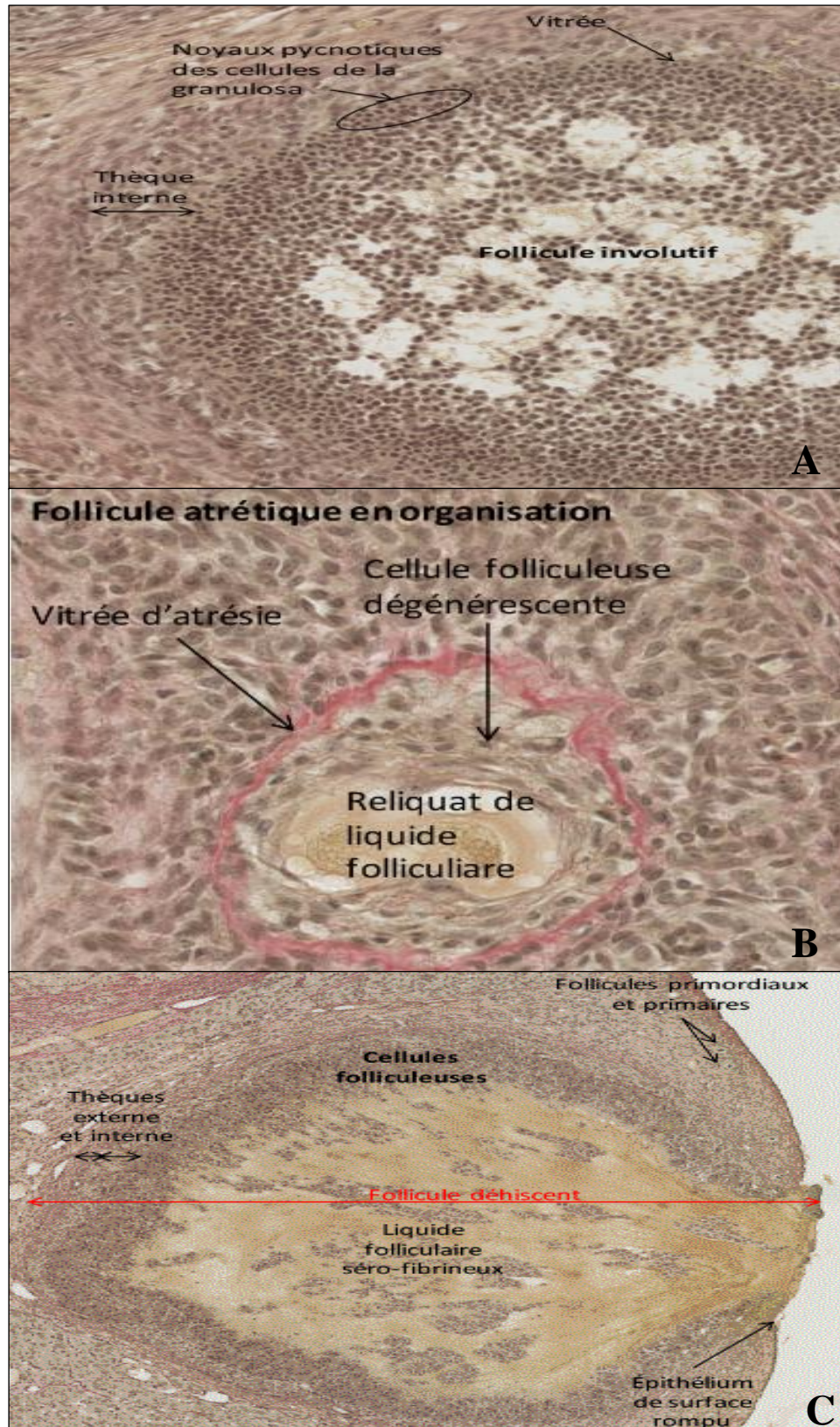
**Figure 05:** Synthèse des follicules évolutifs **A:** Follicule primordial et primaires; **B:** Follicules secondaires; **C:** Follicule Cavitaire; **D:** Corps progestatif (Baud'huin,2018).

**2.1.4 Follicules involutifs**

Les follicules peuvent involuer à tous les stades de leur maturation. Leur aspect est donc très variable (Tableau (Baud'huin, 2018)).

**Tableau 2:** Synthèse des types folliculaires involutifs (Baud'huib, 2018).

<b>Types folliculaires</b>	<b>Structure cellulaire</b>
<b>Follicules dégénératifs</b>	À divers stades (primordiaux, primaires, secondaires et cavitaires). Dans les trois premiers, la dégénérescence se manifeste par des altérations nucléaires et cytoplasmiques. Dans les follicules cavitaires, elle se caractérise par la pycnose des noyaux des cellules folliculeuses de la granulosa, et par l'histolyse de l'ovocyte. Finalement, le liquide folliculaire disparaît
<b>Follicules atrétiques en organisation</b>	Ils sont caractérisés par une cavité centrale remplie de liquide folliculaire coagulé. Après dégénérescence des cellules folliculeuses, la vitrée est refoulée et effondrée par le tissu conjonctif. Elle s'épaissit Elle est homogène, constitué de cellules différenciées de la thèque interne et d'une thèque externe normale.
<b>Follicule déhiscent</b>	À la surface de l'ovaire, une rupture vient de se produire pour permettre la libération de l'ovule. On peut observer que l'épithélium ovarien est en train de restaurer sa continuité, avec des cellules aplaties à cet endroit. L'antra folliculaire contient un exsudat séro-fibrineux qui dissocie partiellement les cellules folliculeuses de la granulosa et forme un œdème dans le stroma conjonctif au niveau de la rupture.



**Figure 06:** Synthèse des follicules involutifs **A** : Follicules dégénératifs ; **B** : Follicules Atrésiques en organisation ; **C** : Follicule Déhiscent (Baud'huin 2018).

### 3 Vascularisation et innervation de l'ovaire

Les vaisseaux sanguins, lymphatique et les nerfs, passent par le ligament large pour pénétrer dans l'ovaire au niveau du hile (**Barone, 1978**).

#### 3.1 Vascularisation

##### 3.1.1 Artère

Un vaisseau naissant de l'aorte entre au niveau du hile et qui est responsable de l'irrigation sanguine de l'ovaire : c'est l'artère ovarienne. Celle-ci se divise avant sa pénétration dans l'ovaire en branches pour former un plexus qui est à l'origine des vaisseaux irrigant le cortex (**Barone, 1978**).

##### 3.1.2 Veine

La veine ovarienne naît d'un réseau formé par l'ensemble des veines de l'ovaire qui drainent la zone corticale vers la zone vasculaire (**Barone, 1978**).

#### 3.2 Innervation

L'ovaire est innervé par des fibres sympathiques et parasympathiques. Le plexus ovarien est constitué de nombreux faisceaux anastomosés (**Barone, 1978**).

### 4 Développement embryonnaire de l'appareil reproducteur de la lapine

L'appareil génital, comprenant les gonades et le tractus génital, passe par une phase initiale de développement identique dans les deux sexes (**Manouvrier-Hanu., 2001**).

#### 4.1 Déterminisme génétique

La différenciation entre les organes sexuels masculins et féminins suit une série ordonnée d'événements régulés par des gènes spécifiques. En particulier, la présence de deux chromosomes X est cruciale pour le développement approprié des ovaires. Le gène SRY, localisé sur le chromosome Y, semble jouer un rôle essentiel dans la différenciation des gonades. Chez les individus de sexe féminin, l'absence du gène SRY conduit à l'expression d'un autre gène, le DAX1. Ce dernier inhibe l'activité du gène SF1, entraînant ainsi la transformation de la gonade primitive en ovaire (**Pepling., 2010**).

#### 4.2 Différenciation des gonades

Les gonades indifférenciées, constitués de cellules somatiques, se manifestent sous la forme d'une crête génitale d'origine méso-néphrotique (**Manouvrier-Hanu., 2012**).

Les crêtes génitales se forment à partir du mésonephros à l'extérieur et de l'ébauche gonadique sur le bord antéro-interne. La gonade indifférenciée présente des cordons cellulaires

somatiques colonisés par les gonocytes primordiaux. On distingue une partie corticale et une partie médullaire dans ces structures (**Barrière et al., 2007**).

La partie corticale de la gonade primitive, qui évoluera pour former l'ovaire, renferme des cordons sexuels primaires. Les cellules des cordons sexuels primaires subissent une dégénérescence et seront remplacées par des cordons sexuels secondaires qui entourent les ovogonies, donnant naissance aux follicules primordiaux. Les ovogonies amorcent la méiose et se transforment en ovocytes de premier ordre, également appelés ovocytes I (**Tachdjian., 2016 ; Kierszenbaum et Tres., 2020**).

Chez la lapine, la différenciation des gonades commence vers le 16<sup>ème</sup> jour après la fécondation, et les premières divisions des ovogonies sont observées environ 10 jours avant la naissance.

Contrairement à la plupart des mammifères (brebis, vache...), le stock de follicules primordiaux chez la lapine n'est pas déterminé pendant la vie fœtale, mais s'établit pendant la période néonatale lors des premières semaines qui suivent la naissance (**Lebas et al., 1996 ; Boiti, 2004**).

### 5 Physiologie de l'ovaire

L'ovaire remplit une double fonction : d'une part, il assure une fonction exocrine en élaborant et libérant les gamètes femelles, les ovules, et d'autre part, il assume une fonction endocrine en synthétisant des hormones telles que les œstrogènes et la progestérone (**Windelspecht, 2014**).

#### 5.1 Fonction exocrine

La fonction exocrine concerne le développement de plusieurs follicules ovariens à chaque cycle menstruel (**Nassar et al., 2004**).

##### 5.1.1 Ovogenèse

Elle correspond au processus par lequel sont produits les ovocytes. Ce processus se produit à travers des mitoses et des méioses. En effet ; les ovogonies subissent des mitoses et deviennent des ovocytes. Ces derniers entrent en division de méiose I et restent bloqués au stade diplotène de la prophase I. Le pic ovulatoire de LH induit la reprise de la méiose aboutissant au développement de l'ovocyte primaire en ovocyte secondaire. La deuxième division de méiose commence juste après l'achèvement de la première, cependant, elle est bloquée en métaphase II. La deuxième division de méiose s'achève si une fécondation se produit (**Bahr et Milich., 2014**).

Chez la lapine, c'est suite à l'ovulation provoquée que l'ovocyte I termine sa division méiotique pour donner l'ovocyte II (Marieb et Keller., 2018).

### 5.1.2 Cycle ovarien et le développement folliculaire

Il correspond aux événements mensuels se déroulant dans l'ovaire et associés à la maturation d'un l'ovocyte (Marieb., 2005).

Chaque ovocyte de 1<sup>er</sup> ordre s'entoure d'une simple couche de cellules folliculaires et forme un follicule primordial. Sous l'influence de la FSH, les cellules folliculaires entourant l'ovocyte I se mettent à croître, deviennent cuboïdes et se développent en cellules granuleuses formant ainsi le follicule primaire. A ce stade de développement, il est noté la sécrétion d'œstrogènes et la formation de la zone pellucide. Le développement du follicule primaire en follicule secondaire est caractérisé par l'apparition d'un antre folliculaire et la formation de la corona radiata. Le follicule secondaire se développe considérablement et devient le follicule mûr qui fait saillie dans la surface externe de l'ovaire (Mader et Windelspecht., 2014)

(Figure 09).

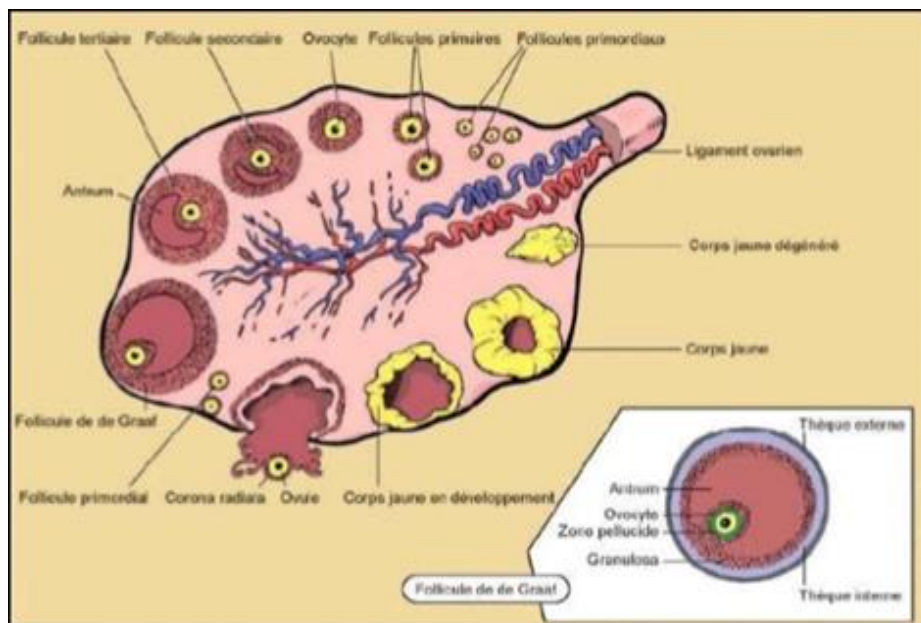


Figure 07: Schéma représentant l'ovaire et l'ovogénèse (Canu et al., 2016).

L'activité ovarienne au cours du cycle peut être divisée en 4 phases anatomiques et fonctionnelles : la phase folliculaire ; la phase ovulatoire et la phase lutéale (Marieb., 2005).

5.1.3 Phase folliculaire

Elle est marquée par la croissance et la maturation du follicule primordial sélectionné qui est destiné à devenir un follicule ovulatoire (Marieb., 2005). La croissance folliculaire se déroule en 4 grandes étapes : l'initiation ; la croissance folliculaire basale ; la sélection et la maturation pré ovulatoire avec acquisition de la dominance (Young et al., 1999).

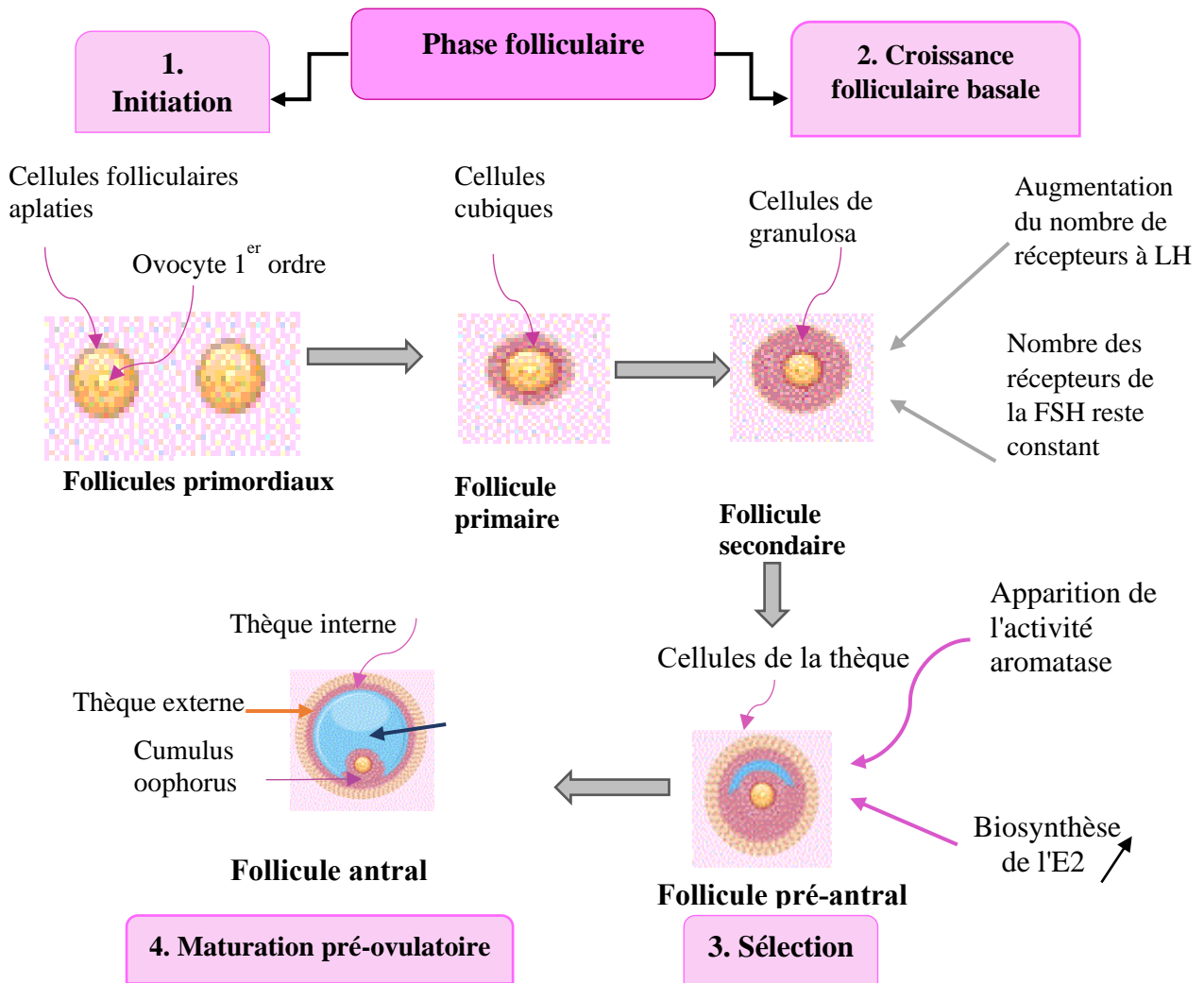
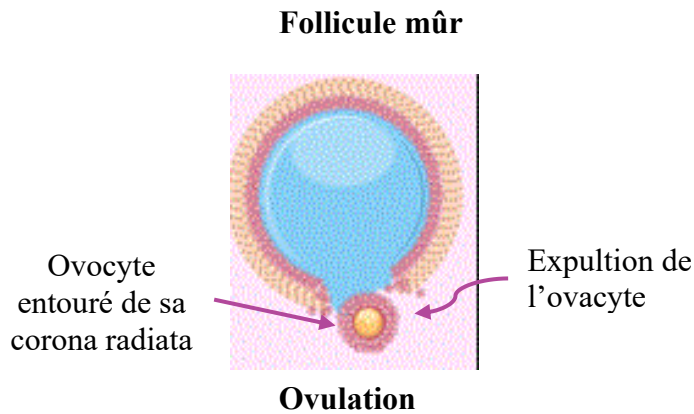


Figure 08: Schéma récapitulatif des étapes de la phase folliculaire (Young et al.,1999).

5.1.4 Ovulation

Durant le développement folliculaire, un des follicules surpasse les autres et devient le follicule dominant, il sera le seul à être tout à fait mûr au moment où le pic ovulatoire de LH est émis (Marieb., 2005).



**Figure 09:** Schéma de l'ovulation (Marieb, 2005).

Chez la lapine, l'ovulation est provoquée et survient en présence de stimuli extérieurs, principalement l'accouplement dans les conditions naturelles mais aussi par stimulation mécanique soit par chevauchement entre femelles ou entre femelle et males stérilisés. Chez les espèces à ovulation provoquée comme la lapine il n'existe pas de rétrocontrôle induisant l'ovulation et la production d'œstrogènes n'agit que sur le comportement sexuel (Tortora et Derrickson., 2012).

### 5.1.5 Phase lutéale

Après l'ovulation, le follicule mûr s'effondre. La membrane basale entre la granulosa et la thèque interne se désagrège et les cellules de la thèque interne se mélangent à celles de la granulosa formant le corpus luteum. Stimulé par la LH, le corpus luteum sécrète de la progestérone, des œstrogènes et de l'inhibine. Si l'ovocyte expulsé n'est pas fécondé, l'activité sécrétoire du corps jaune cesse et il dégénère en corpus albicans (Tortora et Derrickson., 2012).

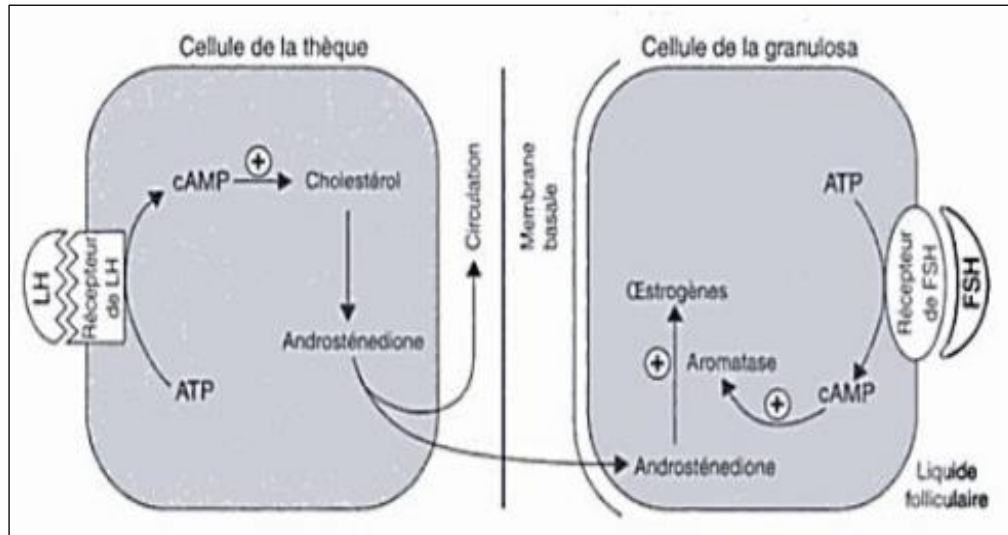
## 5.2 Fonction endocrine

La fonction endocrine de l'ovaire est ainsi le lieu de production de deux principaux types d'hormones stéroïdiennes (Bahr et Milich, 2014).

### 5.2.1 Stéroïdogénèse

L'ovaire constitue le principal site de production des stéroïdes. Les hormones stéroïdiennes agissent aussi bien sur l'ovaire que sur d'autres sites ; ils sont responsables des cycles ovariens. Les principaux produits de la stéroïdogénèse sont la progestérone et les œstrogènes et en moindre mesure, l'androstenedione et la testostérone (Bahr et Milich., 2014).

Au niveau de l'ovaire, la production des stéroïdes se déroule dans un système bicellulaire où les cellules théciales produisent les androgènes qui diffusent ensuite vers la couche granuleuse du follicule où ils sont convertis en œstrogènes. La LH stimulent les cellules de la thèque afin d'accroître le nombre de récepteurs aux LDLs et stimule également l'activité du système P450<sub>scc</sub> afin de produire d'importantes quantités d'androgènes. La FSH stimule les cellules granuleuses et induit l'activation de l'aromatase, stimulant ainsi la conversion des androgènes en œstrogènes (**Figure 10**). (**Heffner., 2003**).



**Figure 10:** Modèle bicellulaire de stéroïdogénèse (**Heffner, 2003**).

Le cholestérol pris dans la circulation périphérique sous forme de LDL ou de HDL est stocké dans les cellules stéroïdogènes sous forme d'esters de cholestérol. La molécule de carbone 27 de ce dernier entre dans la mitochondrie de la cellule grâce à la protéine StAR ; à ce stade, le cholestérol est converti en pregnenolone au niveau de la molécule de carbone 21. Le CYP 11A constitue l'enzyme clé de la régulation de cette étape. Le pregnenolone diffuse par la suite de la mitochondrie vers le cytoplasme où il est converti en présence du RE en progestérone par la  $3\beta$  HSD/ $\Delta 5$ ,  $\Delta 4$ . La voie  $\Delta 5$  permet la conversion du pregnenolone en  $17\alpha$ OH-pregnenolone par le CYP17 et par la suite en DHEA. Ce dernier est transformé par la  $3\beta$  HSD en androsténone. Le CYP17 transforme la progestérone en androsténone qui sera converti à son tour en testostérone par la  $17\beta$  HSD. Le CYP19 (aromatase) convertit irréversiblement et respectivement l'androsténone en œstrone et la testostérone en  $17\beta$ -œstradiol (**Bahr et Milich., 2014**).

### 6 Régulation hormonale de la fonction ovarienne

La fonction de reproduction et donc celle de l'ovaire, est régulée par l'axe hypothalamo-hypophysio-gonadique. Chaque étage de l'axe HHG synthétise et libère des hormones (**Gore., 2002**). (**Figure 11**).

#### 6.1 Régulation hypothalamique

Le décapeptide GnRH synthétisé par le noyau arqué et l'aire pré-optique de l'hypothalamus est transporté le long des axones des cellules neuroendocrines et déversé dans la circulation porte hypophysaire. La GnRH est sécrétée de manière pulsatile pour stimuler la sécrétion de LH et de FSH. De plus, les fréquences pulsatiles rapide de la GnRH favorisent l'expression de LH et les fréquences lentes celle de FSH (**Heffner., 2003**).

#### 6.2 Régulation hypophysaire

##### 6.2.1 FSH

La FSH est sécrétée de manière pulsatile par les cellules gonadotropes de l'antéhypophyse sous la régulation de la GnRH. La FSH est un hétérodimère de nature glycoprotéique constitué de deux sous unités  $\alpha$  et  $\beta$ . La FSH agit via ses récepteurs spécifiques au niveau des cellules de la granulosa des follicules ovariens dont elle induit la croissance et le développement (**Empereire., 2013**).

##### 6.2.2 LH

La LH est également un hétérodimère constitué de la même sous unité  $\alpha$  que la FSH et d'une sous unité  $\beta$  spécifique (**Empereire., 2013**). En fin de phase folliculaire, elle provoque l'ovulation et induit la formation du corps jaune (**Scanlon et Sanders., 2006**).

#### 6.3 Régulation ovarienne

##### 6.3.1 Œstrogènes

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

### 6.3.2 Progestérone

Produite par le corps jaune durant la phase lutéale, elle exerce un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion des gonadotrophines par l'antéhypophyse (Marieb et Hoehn., 2013) (Figure 11).

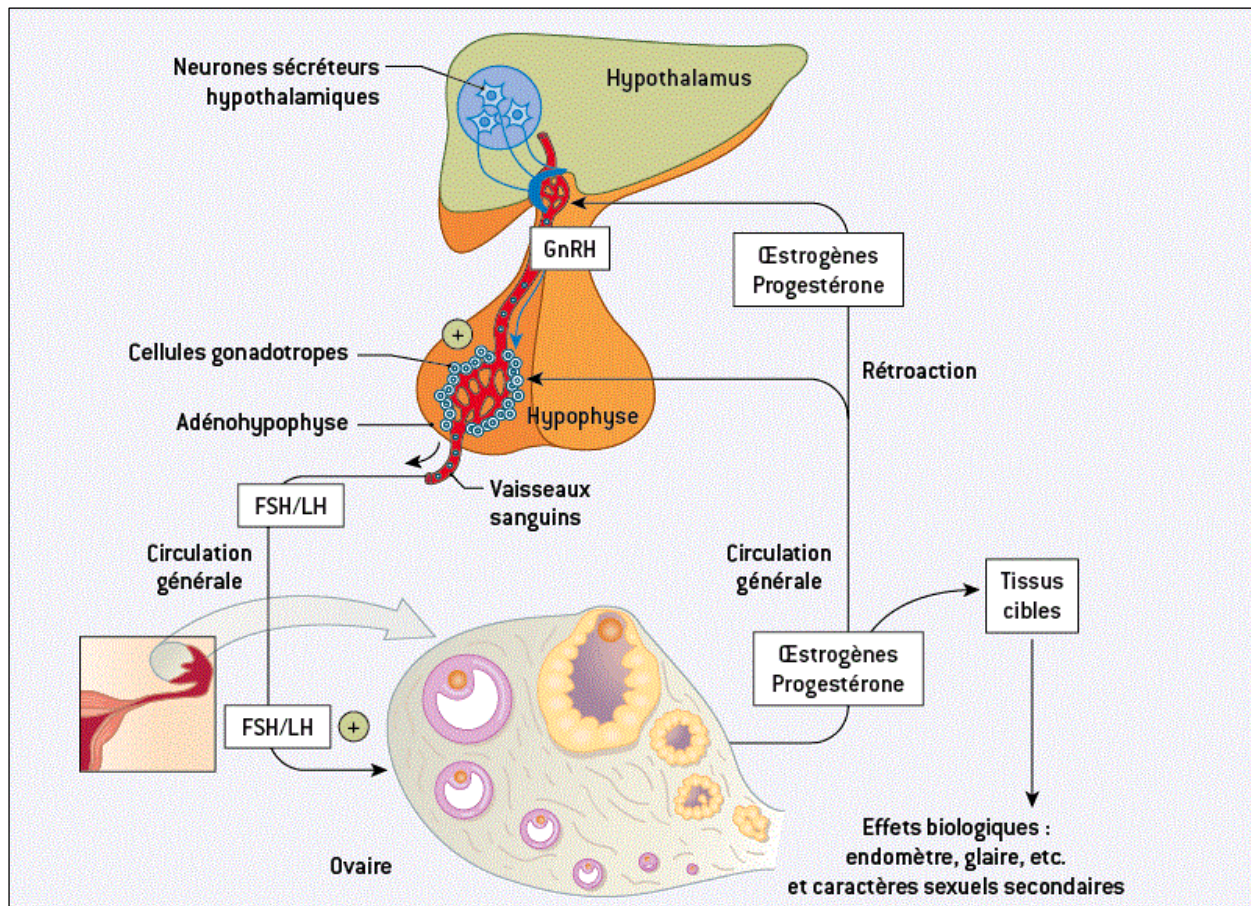


Figure 11: Régulation hormonale de la fonction de reproduction (Inserm, 2011).

## 7 Mode d'action des stéroïdes sexuels

Les stéroïdes agissent principalement via des récepteurs nucléaires ou cytoplasmiques (Mader et Windelspecht., 2012). Cependant, ils peuvent aussi agir par des effets rapides non génomiques via l'intermédiaire de seconds messagers (Marieb et Keller., 2018).

### 7.1 Œstrogènes

#### 7.1.1 Voie de signalisation génomique

En l'absence de ligand, le récepteur  $ER\alpha$  des œstrogènes est localisé dans le noyau sous forme de complexe inactivé contenant des HSP. La liaison de l'œstradiol aux  $ER\alpha$ , induit un changement de conformation de  $ER\alpha$  et la liaison du complexe hormone-récepteur à l'ADN via le DBD. La formation de complexes sur les promoteurs des gènes cibles de l'œstradiol génère

une activité histone acetyltransferase conduisant au relâchement de la chromatine permettant ainsi l'expression des gènes cibles (Adlanmerini et al., 2015).

### 7.1.2 Voie de signalisation membranaire

Ce mécanisme de signalisation des œstrogènes est plus rapide, notamment dans les vaisseaux, le sein, l'os, l'ovaire et le tissu nerveux. De plus, les mécanismes de transduction du signal sont analogues à ceux des facteurs de croissance et des hormones peptidiques (Rouayrenc et Pujol., 2002).

L'activation du récepteur membranaire commence par l'hydrolyse du phosphatidylinositol 4,5-biphosphate par une phospholipase C générant deux seconds messagers intracellulaires, l'IP3 et le DAG. L'IP3 se lie à des récepteurs spécifiques dans le RE et mobilise le Ca<sup>++</sup>, alors que le DAG active la PKC qui à son tour va phosphoryler des protéines (Rouayrenc et Pujol., 2002).

Un autre effet non génomique des œstrogènes est l'élévation de l'AMPc consécutive à l'élévation de l'adénylcyclase membranaire, notamment dans le cas des cellules cancéreuses du sein et dans les cellules myoépithéliales de l'utérus (Rouayrenc et Pujol., 2002).

La voie de signalisation membranaire des œstrogènes peut aboutir à la stimulation rapide de la voie des MAP kinases dans plusieurs types cellulaires. Dans le cas de l'ovaire, l'E2 active la kinase ERK permettant de transmettre les signaux extracellulaires vers leurs cibles intracellulaires (Rouayrenc et Pujol., 2002), (Figure 12).

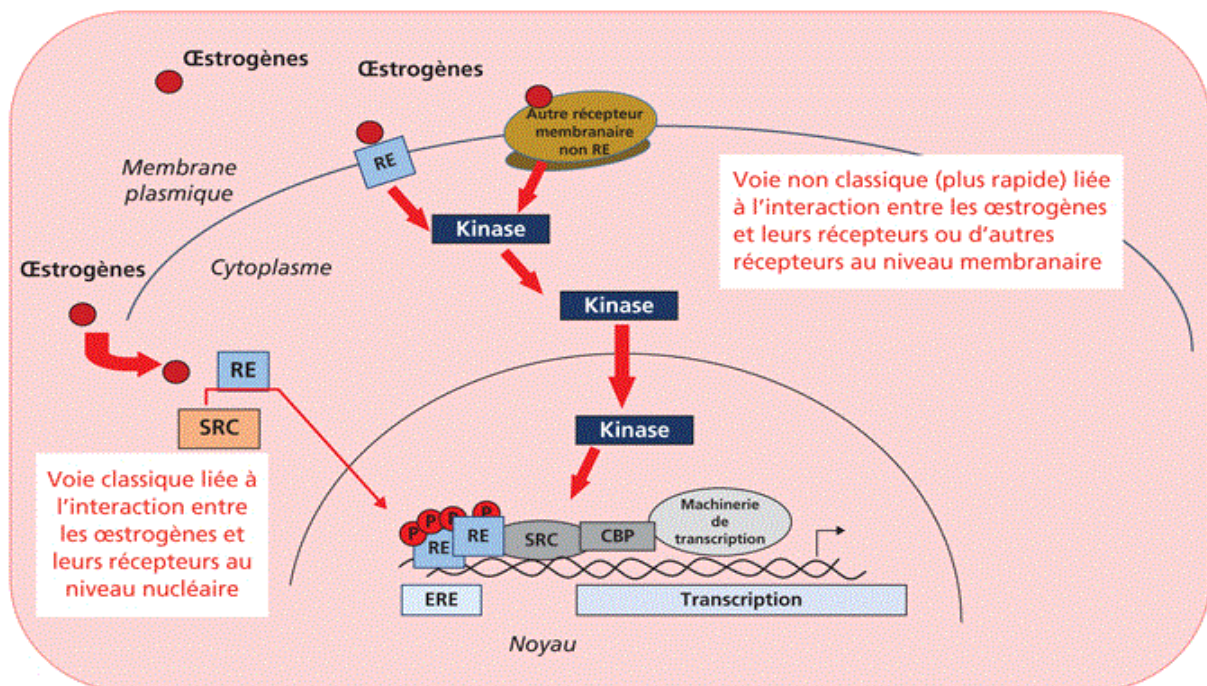


Figure 12: Voie de signalisation des œstrogènes (Rouayrenc et Pujol., 2012).

### 7.2 Progestérone

#### 7.2.1 Voie de signalisation génomique

La progestérone, compte trois récepteurs nucléaires, RP-A, RP-B et RP-C provenant du même gène. Une fois activé par la progestérone, le RP se fixe à l'ADN au niveau de la région ERP et permet l'expression des gènes cibles (**Maudelonde., 2008**).

#### 7.2.2 Voie de signalisation membranaire

La progestérone peut également avoir des effets rapides non génomiques, cependant le mécanisme mis en jeu n'est pas encore identifié. Des récepteurs membranaires liés à la membrane cytoplasmique ont été identifiés chez le Xénope et des protéines de structure voisine ayant une forte affinité pour la progestérone ont été identifiées chez l'homme. Ce mode de signalisation de la progestérone utiliserait la voie des facteurs de croissance en stimulant la production d'IGF-1 et d'EGF-R (**Maudelonde., 2008**).

# **Chapitre II**

## **Généralités sur les pesticides**

## 1 Généralités sur les pesticides

Tout au long de sa vie, l'homme est confronté à une multitude de substances polluantes provenant de différentes sources dans son environnement. Parmi ces agents polluants, les pesticides. Ces derniers occupent une place prépondérante, étant largement employés dans divers secteurs agricoles pour augmenter les rendements, améliorer la qualité et l'apparence des produits en éliminant les organismes nuisibles (**Bortoli et Coumoul, 2018**).

### 1.1 Définition

Etymologiquement, le terme pesticide signifie « Tueur de fléau ». Les pesticides sont des substances chimiques ou biologiques utilisées dans le but de tuer ou de contrôler les organismes nuisibles à la croissance des plantes (**Cottard., 2008 ; Milne, 2009**).

### 1.2 Classification

Les pesticides disponibles sur le marché présentent une diversité impressionnante en termes de structure chimique, de groupes fonctionnels et d'activités, rendant ainsi leur classification complexe. Généralement, les pesticides sont classés selon leur cible principale, mais également en fonction de la nature chimique de leur substance active principale (**He et al. 2013**).

#### 1.2.1 Classification par groupe Chimique

Cette méthode de classification se base sur la composition chimique du pesticide et la nature de ses principes actifs (**Kaur et al., 2019**).

- **Les organochlorés** : sont des composés hydrocarbonés contenant du chlore, souvent employés pour combattre les insectes et les acariens (**Kaur et al., 2019**).
- **Les organophosphates** : sont des composés dérivés de l'acide phosphorique et représentent l'un des groupes de pesticides à large spectre d'utilisation en raison de leurs nombreuses applications fonctionnelles (**Kaur et al., 2019**). La majorité des organophosphates sont des insecticides extrêmement toxiques (**Anonyme, 2017**).
- **Les organophosphorés** : sont une catégorie de substances couramment employées dans l'agro-industrie. Ils se caractérisent par leur nature hydrophobe et leur non-volatilité (**Ricardo, 2018**).
- **Les carbamates** : sont des pesticides organiques issus de l'acide carbamique (**Abubakar et al., 2020**).
- **les pyréthrinés** : sont des pesticides synthétiques appartenant au groupe des pyréthroïdes organiques, pouvant être créés en imitant la structure des pyréthrinés naturelles. Ils présentent

généralement une stabilité accrue et des effets résiduels plus durables par rapport aux pyréthrines naturelles (Ishwar et al., 2017).

### 1.2.2 Classification par cibles

Cette classification se base sur l'organisme ravageur à éliminer et sur la fonction du pesticide (Akashe et al., 2018) (Tableau 01).

**Tableau 03:** Classification des pesticides par ravageurs cibles (Fishel et Ferrell, 2013).

Type de pesticide	Cible des ravageurs / Fonction	Exemple
<b>Insecticides</b>	Tuer les insectes et d'autres arthropodes	Aldicarb
<b>Fongicides</b>	Tuer les champignons (y compris les flétrissures, les oïdiums, les moisissures et les rouilles)	Azoxystrobine
<b>Bactéricides</b>	Tuer les bactéries ou agir contre les bactéries	Complexe de cuivre
<b>Herbicides</b>	Tuer les mauvaises herbes et autres plantes qui poussent là où elles ne sont pas souhaitées	Atrazine
<b>Acaricides</b>	Tuer les acariens qui se nourrissent de plantes et d'animaux	Bifenazate
<b>Raticides</b>	Contrôler les souris	Warfarine
<b>Algicides</b>	Contrôler la croissance des algues	Sulfate de cuivre
<b>Larvicides</b>	Inhibe la croissance des larves	Méthoprnère
<b>Desséchants</b>	Agir sur les plantes en asséchant leurs tissus	Acide borique
<b>Ovicides</b>	Inhibe le développement des œufs d'insectes et d'acariens	Benzoxazine
<b>Virucides</b>	Elimine les virus	Scytovirine
<b>Molluscicides</b>	Tuer les mollusques	Métaldéhyde
<b>Nematicides</b>	Elimine les nématodes qui agissent comme parasites des plantes	Aldicarb
<b>Avicides</b>	Tuer les oiseaux	Avitrol

### 1.2.3 Classification selon leur mode d'entrée

Le mode d'entrée des pesticides peut être systémique ou non systémique.

#### 1.2.3.1 Pesticides de contact systémique

Les pesticides ayant un contact systémique sont absorbés par les animaux ou les plantes et transférés aux tissus qui ne sont pas traités. Les herbicides systémiques traversent la plante et peuvent atteindre les zones des feuilles, des tiges ou des racines qui ne sont pas traitées. Ils

sont efficaces pour tuer les mauvaises herbes même avec une couverture de pulvérisation partielle du pesticide (Abubaker et al. , 2017).

D'après Abubaker et al. (2017), peu de pesticides sont considérés comme systémiques localement et ne se transmettent qu'à une distance qui n'est pas lion du point de contact.

### 1.2.3.2 Pesticides de contact non systémiques

Les pesticides de contact non systémiques sont appelés également pesticides, car ils produisent l'effet désiré lorsqu'ils entrent en contact avec le ravageur. Ils doivent entrer en contact physique avec le ravageur pendant qu'il soit actif (Abubaker et al.,2017).

Selon Abubaker et al.( 2017), le pesticide pénètre dans le corps des parasites via leur épiderme lors d'un contact qui entraîne la mort par empoisonnement .

### 1.2.4 Classification par mode d'action

Les pesticides peuvent agir de différentes manières sur leur cible comme l'explique cette classification (Yadav et Devi, 2017).

- **Poison physique** : provoquent la mort en exerçant un effet physique sur le parasite comme l'argile activée.
- **Poison protoplasmique** : ces pesticides sont responsables de la précipitation des protéines. L'arsenic en est un exemple.
- **Les poisons respiratoires** sont des produits chimiques qui induisent l'inactivation des 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.

### 1.3 Voies d'exposition

Les pesticides sont plus ou moins toxiques à l'égard de l'homme qui peut les absorber par contact (voie cutanée et voie oculaire), inhalation (voie respiratoire) ou ingestion (voie digestive) (Figure 13) (Calvet et al., 2005) .



**Figure 133 :** Voie d'exposition aux pesticides (Calvet et al., 2005).

### 1.3.1 Voie cutanée

Les pesticides peuvent être absorbés à travers la peau, sur toute la surface corporelle. L'ampleur de cette absorption cutanée varie en fonction des propriétés physico-chimiques des produits, ainsi que d'autres facteurs externes qui peuvent influencer le degré d'intoxication par voie cutanée (Cherin et al., 2012).

Selon Cherin et al. (2012), ces facteurs comprennent le manque de protection lors de l'utilisation des pesticides, ainsi que des conditions environnementales telles que l'humidité, le vent ou la température, et le laps de temps entre les périodes d'exposition.

### 1.3.2 Voie respiratoire (Inhalation)

L'exposition par les voies respiratoires représente la voie d'intoxication la plus rapide et la plus directe aux pesticides. Ceux-ci, souvent utilisés sous forme d'aérosol, de brouillard ou de gaz, peuvent être facilement inhalés. De plus, ils peuvent se fixer sur des particules de poussière en suspension, voire sur la fumée de cigarette (Cherin et al., 2012).

Selon Cherin et al. (2012), le risque d'exposition par les voies respiratoires est particulièrement élevé dans les environnements confinés, tels que les serres ou les tunnels de culture.

### 1.3.3 Voie digestive

D'après Piche (2008), les intoxications les plus graves surviennent lorsqu'un pesticide est ingéré accidentellement. Cette absorption accidentelle se produit principalement par la contamination des mains ou des aliments, soulignant ainsi l'importance de se laver les mains après avoir manipulé des pesticides ou être entré en contact avec des surfaces contaminées.

### 1.3.4 Voie oculaire

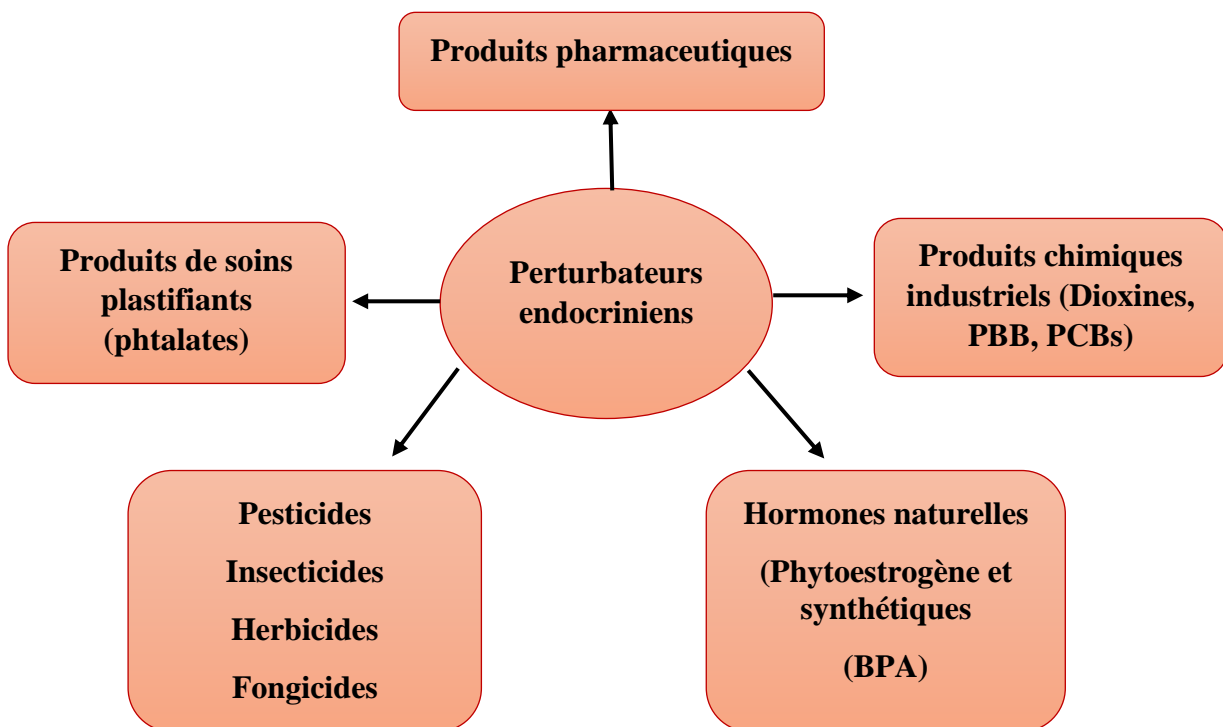
Selon **Kim et al., 2017**, les tissus oculaires présentent un risque élevé de lésions chimiques. Il est donc indispensable de respecter les consignes de sécurité et d'utiliser les équipements de protection appropriés.

## 2 Perturbateurs endocriniens

Au cours de notre vie quotidienne, nous sommes exposés à une multitude de substances chimiques à travers divers produits de consommation et équipements. Même à des doses faibles, certaines de ces substances peuvent perturber le fonctionnement hormonal de notre corps. Il s'agit de perturbateurs endocriniens (**Camard et al., 2019**).

### 2.1 Définition

Les perturbateurs endocriniens sont des composés chimiques naturels ou de synthèse, capables d'interférer avec les systèmes hormonaux de notre organisme et pouvant entraîner des effets nuisibles immédiats ou à long terme (**Bezanson., 2017**) (Organigramme d'une synthèse des perturbateurs endocriniens (**figure 14**)).



**Figure 14:** Potentiels perturbateurs endocriniens (**Nassouri, 2012**).

## 2.2 Mécanismes d'action des perturbateurs endocriniens (PE)

Les perturbateurs endocriniens exercent principalement leurs effets néfastes sur trois axes hormonaux principaux : l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique, l'axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien et l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (**figure 15**), (Pillière, 2005).

Leur action peut se manifester à différents niveaux, notamment la synthèse des hormones, le transport, le métabolisme ou la liaison avec les récepteurs nucléaires (Bezanson., 2017).

### 2.2.1 Mécanismes médiés par les enzymes et les récepteurs

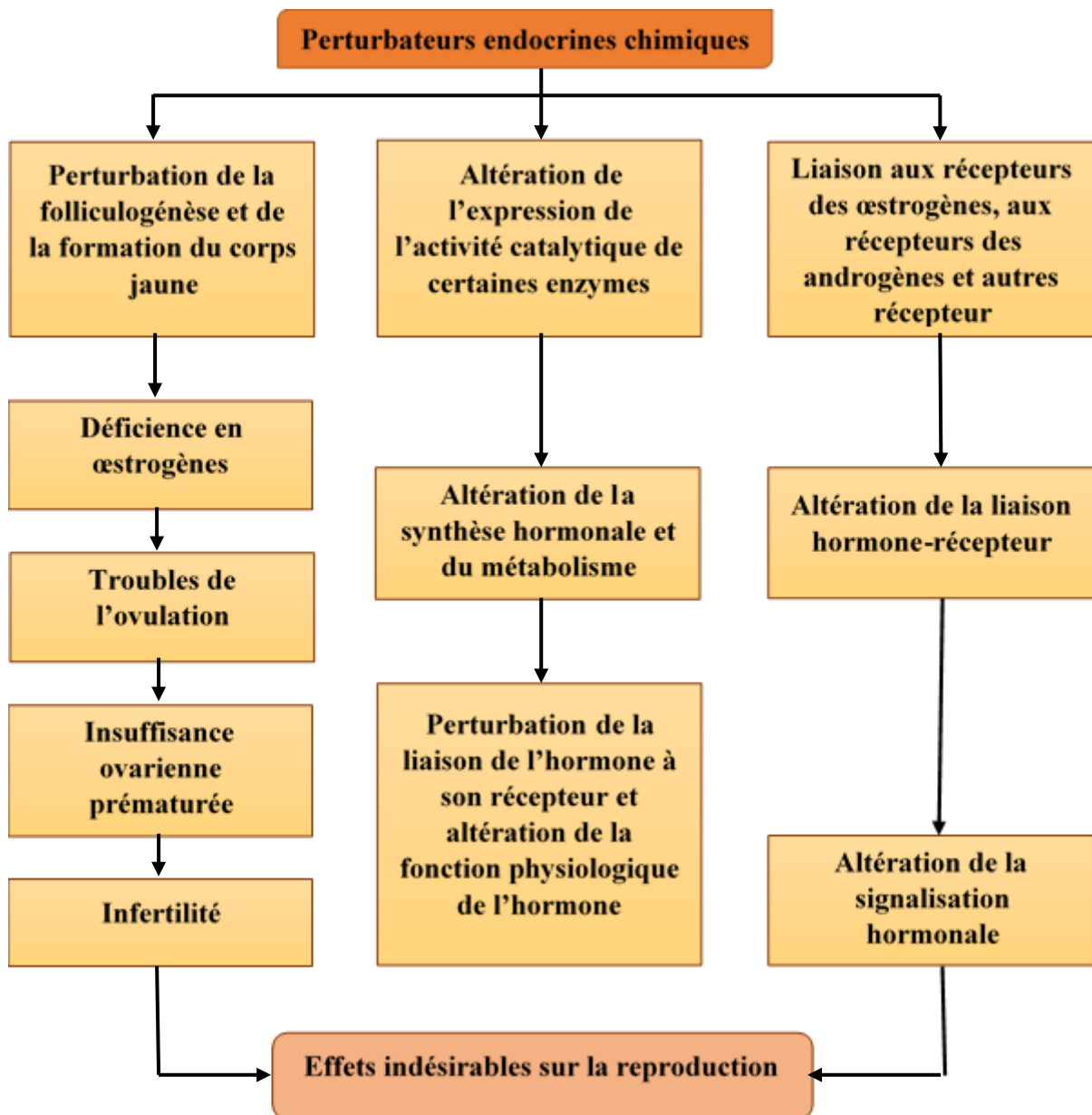
Plusieurs études ont signalé que divers perturbateurs endocriniens, notamment des pesticides, agissent par le biais du récepteur ER (récepteur des œstrogènes) et induisent deux types de réponses : une réponse hormonale agoniste, similaire à celle observée avec l'hormone endogène, et une réponse antagoniste, se traduisant par une absence de réponse hormonale (Sifakis et al., 2017). Par exemple, l'endosulfan entre en compétition avec l'E2 (estradiol) pour se lier au récepteur ER, entraînant une régression des ovaires. D'autre part, certains organochlorés peuvent inhiber la stéroïdogénèse ovarienne en agissant sur les enzymes du cytochrome P450 (Sifakis et al., 2017).

### 2.2.2 Mécanismes épigénétiques

Les perturbateurs endocriniens agissent à travers des mécanismes épigénétiques qui sont associés à d'autres voies de signalisation, entraînant l'activation ou l'inactivation de plusieurs gènes. Dans l'ovaire, par exemple, le MXT provoque une hyperméthylation de plusieurs CpGs au niveau du promoteur de Er $\beta$  (Sifakis et al., 2017).

### 2.2.3 Autres mécanismes

Les perturbateurs endocriniens agissent à travers des mécanismes épigénétiques qui sont associés à d'autres voies de signalisation, entraînant l'activation ou l'inactivation de plusieurs gènes. Dans l'ovaire, par exemple, le MXT provoque une hyperméthylation de plusieurs CpGs au niveau du promoteur de Er $\beta$  (Sifakis et al., 2017) (**Figure 15**).



**Figure 15:** Synthèse des voies des perturbateurs endocriniens chimiques induisant des effets indésirables sur la reproduction (Ma et al., 2018).

### 3 Toxicité liée aux pesticides

D'après **Marliere (2000)**, le critère utilisé pour évaluer la toxicité d'un pesticide pour l'homme est la dose journalière admissible (DJA), également connue sous le nom de dose journalière tolérable. Elle est exprimée en mg/kg de poids corporel par jour et représente la dose maximale qui, si elle est ingérée quotidiennement, n'entraîne pas d'effets nocifs chez l'homme. Les effets de l'exposition aux pesticides chez l'homme nécessitent de distinguer différents types ou degrés de toxicité à savoir :

#### 3.1 Toxicité aiguë

La toxicité aiguë est associée à une pénétration importante du produit dans l'organisme, ce qui entraîne l'apparition rapide des symptômes peu de temps après le contact (généralement entre 24 et 48 heures). Cette forme de toxicité est généralement bien étudiée et évaluée à l'aide de la DL50 ou de la CL50 (dose ou concentration létale 50), ainsi que par des études sur les propriétés irritantes et allergisantes (**Le Clech, 1998**).

#### 3.2 Toxicité subaiguë

Les intoxications subaiguës sont plus facilement observées avec des substances toxiques à effet cumulatif, telles que certains organophosphates et les organochlorés les plus nocifs. Elles se caractérisent par l'apparition des symptômes toxiques sur une période de plusieurs semaines, mais toujours relativement courte par rapport à la durée de vie totale de l'animal ou de l'être humain (**Fournier, 1970**).

#### 3.3 Toxicité subchronique

Impliquant l'exposition des animaux à la substance sous test sur une période prolongée, généralement de 28 ou 90 jours, ces tests sont couramment réalisés avec une exposition quotidienne. Ils fournissent des informations sur les organes cibles affectés par le composé ainsi que sur les principaux effets toxiques (**Timbrell, 2002**).

#### 3.4 Toxicité chronique

La toxicité chronique survient suite à une exposition répétée ou prolongée de l'individu à des doses faibles. Les symptômes sont souvent difficiles à identifier, et il peut s'écouler un laps de temps considérable avant l'apparition de la maladie (**Le Clech, 1998**).

#### 4 Impact des pesticides sur la santé humaine

Les pesticides sont des xénobiotiques dangereux susceptibles de provoquer des effets délétères. En effet, il existe de plus en plus de preuves scientifiques établissant un lien causal entre l'exposition aux pesticides et le développement de plusieurs pathologies humaines, y compris le cancer, le diabète, les troubles respiratoires, les troubles neurologiques, les syndromes reproductifs et les maladies cardiovasculaires (**Rani et al., 2021**).

Les pesticides possèdent des effets génotoxiques (Kapeleka et al., 2019). En dehors des effets cancérigènes, trois types d'effets font l'objet d'une attention particulière : les troubles neurologiques causant des troubles psychologiques, en particulier des syndromes dépressifs ; les troubles de la reproduction et du développement et les perturbations endocriniennes (**Kori et al., 2018**).

L'exposition continue à certains pesticides augmente le risque de cancer de la prostate, du sein, de la vessie, des poumons, du côlon, de la leucémie et du myélome multiple suite à l'exposition continue à certains pesticides. (**Kori et al., 2018**).

Les résultats d'études expérimentales, en l'occurrence sur l'homme, ont confirmé la corrélation entre l'exposition aux pesticides et le développement du diabète (**Saldana et al., 2007 ; Everett et al., 2017 ; Juntarawijit et Juntarawijit, 2018 ; Lind et Lind, 2018 ; Joshi et Sukumaran, 2019**).

#### 5 Pesticides et troubles de reproduction

De nombreuses études chez l'homme ont examiné le lien entre les pesticides et les troubles de la reproduction (**Hanke et Jurewicz, 2004 ; Bretveld et al., 2007 ; Roeleveld et Bretveld, 2008 ; Saadi et Abdollahi, 2012 ; DeJaeger, 2012**).

##### 5.1 Effets perturbateurs endocriniens des pesticides

Les pesticides ont des effets perturbateurs endocriniens. Les altérations fonctionnelles du système endocrinien induites par les perturbateurs peuvent conduire à des effets toxiques tels que la reprotoxicité (**DeJaeger, 2012**).

##### 5.2 Reprotoxicité chez la femelle

La reprotoxicité englobe la perturbation des fonctions et/ou de la capacité de reproduction. Elle peut se manifester par des altérations de la fertilité en induisant les effets nocifs sur la libido, le comportement sexuel (**Stadler, 2014**).

Certains perturbateurs endocriniens interfèrent avec l'activité hormonale ou les réponses physiologiques susceptibles de perturber les différentes étapes de la gamétogenèse ainsi que la folliculogénèse, entraînant notamment une déficience en œstrogènes, des perturbations de l'ovulation et la formation du corps jaune (**Ma et al., 2018**).

La reprotoxicité peut entraîner également des effets néfastes sur la descendance en engendrant des perturbations de la fécondation ou l'implantation ainsi que des anomalies du développement embryonnaire, mort fœtale, d'avortement et de malformations congénitales (**DeJaeger, 2012**).

# **Chapitre III**

## **Huile essentielle de Thym**

Les huiles essentielles, extraites de plantes aromatiques, sont reconnues pour leurs nombreuses propriétés bénéfiques, notamment leurs effets antioxydants. Ces substances naturelles contiennent des composés bioactifs qui neutralisent les radicaux libres et réduisent les dommages oxydatifs induits par les pesticides au niveau cellulaire (**Bokreta, 2022**).

## 1 Généralités sur le thym

Le thym est cultivé et utilisé depuis l'Antiquité pour ses nombreux bienfaits. Son parfum caractéristique et son goût prononcé en font un ingrédient populaire dans de nombreuses cuisines à travers le monde, tandis que ses propriétés antiseptiques et médicales (**Morales, 2000**).

### 1.1 Définition

Le terme "thym" dérive du mot grec "thymos", signifiant odeur (**Stahl-Biskup ;Venskutonis, 2012**) . Le thym est un sous-arbrisseau vivace mesurant entre 10 et 30 cm de hauteur, de couleur vert blanchâtre ou grisâtre, et très aromatique. Il présente des tiges ligneuses, dressées ou ascendantes, non radicales et tortueuses, formant un petit buisson dense. Les feuilles, petites et persistantes, ont une forme ovale à rectangulaire (**Figure 16**). Certains composants aériens charnus sont utilisés pour la production de l'huile volatile (**Prasanth Reddy et al., 2014 ; Dauqan et Abdullah, 2017**). Les feuilles sont de couleur gris-vert, opposées, oblongues-lancéolées à linéaires, mesurant de 5 à 10 mm de long et de 0,8 à 2,5 mm de large (**Figure 16**). Les fleurs, de couleur violet clair ou blanche, mesurent environ 5 mm de long, à deux lèvres, avec un calice glandulaire poilu. Elles sont portées soit par des bractées foliaires sur les rameaux, soit elles sont trouvées en têtes terminales ovales ou arrondies (**Goetz et Ghedira, 2012 ; Stahl-Biskup et Venskutonis, 2012 ; Hosseinzadeh et al., 2015**)



y

**Figure 16 : Thym (Original 2024).**

## 2 Répartition géographique

### 2.1 Dans le monde

Le thym est composé de plantes originaires d'Europe et d'Afrique du Nord. Il existe plus de 350 espèces réparties dans le monde, dont plusieurs espèces sont endémiques à leurs régions (Nickavar et al., 2005).

Selon Nickavar et al. (2005), il existe environ 110 espèces différentes dans les régions chaudes et arides du bassin méditerranéen.

### 2.2 En Algérie

Ce groupe comprend principalement onze espèces (tableau 1), réparties dans le nord du pays. Cependant, la détermination de nombreuses espèces est difficile en raison de leur variabilité et de leur proportion à s'hybrider facilement (Hazit et al., 2009) (Tableau 02).

**Tableau 04:** Localisation des principales espèces du Thym en Algérie (Mebarki, 2010).

Espèces	Localisation
<i>Thymus capitatus</i>	Rare dans la région de Tlemcen
<i>Thymus fontanesii</i>	Endémique dans l'est Algérie-Tunisie
<i>Thymus commutatus</i>	Endémique Oran
<i>Thymus Numidicus</i>	Assez rare dans : Le sous-secteur de l'atlas tellien, la grande et petite Kabylie, de Skikda à la frontière tunisienne
<i>Thymus guyonni</i>	Rare dans les sous-secteurs des hauts plateaux Algérois, Oranais et Constantinois
<i>Thymus Lancéolatus</i>	Rare dans : Le secteur de l'atlas tellien et dans le sous-secteur des hauts plateaux Algérois, Oranais et Constantinois
<i>Thymus pallidus</i>	Très rare dans le sous-secteur de l'Atlas Saharien et Constantinois
<i>Thymus hirtus</i>	Commun sauf sur le littoral
<i>Thymus glandulosus</i>	Très rare dans le sous-secteur des hauts plateaux Algérois
<i>Thymus algériensis</i>	Très commun dans le sous-secteur des hauts plateaux Algérois et Oranais
<i>Thymus munbyanus</i>	Endémique dans le secteur Nord Algérois

## 3 Position systématique

Le thym appartient à la famille des Lamiacées, l'une des familles botaniques les plus utilisées comme source mondiale d'épices et d'extraits à fort pouvoir antioxydant et antibactérien. Cette famille regroupe 250 genres et plus de 7000 espèces (Stankovic, 2020). Le genre *Thymus* est l'un des huit genres les plus importants en termes de nombre d'espèces au

sein de la famille des Lamiacées, comprenant environ 350 espèces (Patil et al., 2021) (Tableau 03).

**Tableau 05:** Classification botanique (Patil et al., 2021).

Règne	Plante
Division	<i>Spermaphytes</i>
Subdivision	<i>Angiospermes</i>
classe	<i>Dicotylédone</i>
ordre	<i>Lamiales</i>
famille	<i>Lamiacées</i>
Genre	<i>Thymus</i>

#### 4 Propriétés médicinales

Le thym offre un soulagement efficace pour un large éventail de maladies respiratoires, en calmant les quintes de toux, notamment dans des affections telles que la coqueluche, la bronchite, la pharyngite, la pleurésie et d'autres affections pulmonaires comme l'emphysème, grâce à son effet spasmolytique. (Pinn, 2001 ; Basch et al., 2004) Il est également utilisé pour traiter l'asthme ou le rhume des foins, car il aide à dégager plus facilement les voies respiratoires. De plus, le thym agit comme un stimulant bénéfique pour les bronches (Patil et al., 2021 ; Rizwan et al., 2021).

Reconnu pour ses propriétés antiseptiques et antifongiques, le thym commun apaise les inflammations de la sphère bucco-pharyngée, y compris les caries et divers soins dentaires, lorsqu'il est utilisé sous forme de bains de bouche. Son efficacité antibactérienne a été démontrée dans la lutte contre *Helicobacter pylori*, une bactérie souvent associée aux ulcères d'estomac (Esmaeili et al., 2012). Traditionnellement, le thym a également été prescrit aux enfants comme un puissant vermifuge pour éliminer les parasites intestinaux (Rizwan et al., 2021).

En outre, le thym est efficace pour soulager les troubles intestinaux tels que la diarrhée, les ballonnements, les flatulences et diverses formes de colopathies. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) reconnaît l'utilisation du thym "contre les dyspepsies (digestions difficiles) et autres troubles gastro-intestinaux". De plus, le thym est utilisé pour traiter les gastro-entérites sous forme d'infusions (Direkvand-Moghadam et Khosravi, 2012 ; Hosseinzadeh et al., 2015 ; Rizwan et al., 2021).

Les vertus antivirales, antimicrobiennes et antiseptiques du thym sont largement exploitées dans le traitement de nombreuses pathologies dermatologiques, notamment les mycoses, les plaies, la gale, l'herpès et divers problèmes cutanés, y compris le zona (**Dursun et al., 2003**). L'Organisation mondiale de la santé (OMS) reconnaît ses propriétés antiseptiques et cicatrisantes pour les plaies superficielles de la peau et contre les irritations de la bouche telles que l'inflammation des amygdales et la laryngite (**Rhind et Pirie, 2012 ; Rizwan et al., 2021**). Certaines variétés de thym, notamment le thym à p-cymène, sont utilisées pour soulager les affections ostéo-articulaires telles que les rhumatismes ou l'arthrose (**Stahl-Biskup et Sáez, 2002 ; Rizwan et al., 2021**).

- Abubakar, Y., Tijjani, H., Egbuna, C., Adetunji, C.O., Kala, S., Kryeziu, T., Ifemeje, J.C., Iwuanyanwu, K.C.P. (2020). Pesticides, history and classification. In: Egbuna. C et Sawicka. B. Natural remedies for pest, diseases and weed control. Pologne, Academic Press, pp 29-42.
- Adlanmerini, M., Fabre, A., Boudou, F., Riant, E., Fontaine, C., Laurel, H., Goudry, P., Lenfant, F., Arnal, J-F. (2015). Effets du recepteur alpha; une question de specificite tissulaire. in m/s, vol 31, n°12, pp 1083-1091.
- Akashe. M.M. (2018). Classification of pesticides: A review. Int. J. Res. Ayurveda pharm, Vol 9, n°4, 2018, pp 144-150.
- Anonyme (2017). Centre canadien d'hygiène et de securité au travail. [En ligne]. Mise à jour le (03/04/2017). Disponible ne ligne sur <<https://www.cchst.ca/oshanswers/chemicals/pesticides/general.html>>. Consulté le 05/05/2021
- Bahr J., Gardner R., Schenck P. and Shahabi N. (1980). Follicular steroidogenesis: effects of reproductive condition. Biol. Reprod. 22: 817-26.
- Bahr, J. M. et Milich, K. M. (2014). Ovarian physiology. In: Ovarian toxicology. USA, CRC Press, pp 1-11.
- Barone R. (1978). Anatomie comparée des mammifères domestiques. Tome3 : Splanchnologie, Fascicule2, appareil urogénital : 89-447p.
- Barriere, P., Langlois, M-L., Mirallié, S., Jean, M. (2007). Embryologie de l'appareil reproducteur genital feminin. In : EMC, Gynecologie. Paris, 10-A-08.
- Bezanson. C. (2017). Perturbateurs endocriniens.Revue francophone d'orthoptie, Vol 10, pp 1-3
- Boiti C. (2004). Underlying physiological mechanisms controlling the reproductive axis of rabbit does. Proceedings of the 8th World Rabbit Congress, Puebla (Mexico), Vol: 86- 206
- Bretveld, R., Brouwers, M., Ebisch, I., & Roeleveld, N. (2007). Influence of pesticides on male fertility. Scandinavian journal of work, environment & health, 13-28.
- CALVET R., BARRIUSO E., BEDOS C., BENOIT P., CHARNAY M-P et COQUET Y. (2005). Les pesticides dans le sol : Conséquences agronomiques et environnementales. Ed.France Agricole, Paris. 637 p.
- Camard J.P et Colombier., C. (2019). FOCUS SANTÉ EN ÎLE-DE- FRANCE : PERTURBATEURS ENDOCRINIENS EFFETS SUR LA SANTE ET LEVIERS D'ACTION EN REGION, 20 mars 2019, la Région Île-de-France.
- Cherin P., Voronska E., Fraoucene N. et De Jaeger, C., (2012). Toxicité aiguë des pesticides chez l'homme. Médecine & Longévité, 4(2), pp.68-74
- classification and its impact on human and environment. Dans : environmental science and
- Cottard C. (2008). Les pesticides encore appelés produits phytosanitaires, [en ligne]. Mise à jour du 25/03/2008. Disponible sur <http>

[://www.eduterre.enslyon.fr/nappe/html/ressources/pesticides/pesticides#classification](http://www.eduterre.enslyon.fr/nappe/html/ressources/pesticides/pesticides#classification) (Consulté le 24/04/2021)

-Dauqan, E. M., & Abdullah, A. (2017). Medicinal and functional values of thyme (*Thymus vulgaris* L.) herb. *Journal of Applied Biology & Biotechnology*, 5(02), 017-022.

-De Jaeger, C., Voronska, E, Fraoucene, N, Cherin, P. (2012). Exposition chronique aux pesticides, santé et longévité. Rôle de notre alimentation. *Médecine et longévité*, 2012, Vol 4. p 75-92.

-El Mrabet, K., 2007. Développement d'une méthode d'analyse de résidus de pesticides par dilution isotopique associée 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: Université pierre et marie curie, 292 p

-Empereire, J-C. (2013). *Pratique de la stimulation ovulatoire par les gonadotrophines*. Paris, Springer, 175 P.

engineering . USA: Studium Press LLC. Vol: 6. P: 6-7-9.

-Esmaeili, D., Mobarez, A. M., & Tohidpour, A. (2012). Anti-helicobacter pylori activities of shoya powder and essential oils of *thymus vulgaris* and *eucalyptus globulus*. *The open microbiology journal*, 6, 65.

et pathologie. Rome: FAO. P. 91.

Études et assistance médicales, INRS. Elsevier. Paris, France. P: 3.

-Everett, C. J., Thompson, O. M., & Dismuke, C. E. (2017). Exposure to DDT and diabetic nephropathy among Mexican Americans in the 1999–2004 National Health and Nutrition Examination Survey. *Environmental Pollution*, 222, 132-137

-Foisseau J., Selin I. et Vergonzonne G. (2013). *Reproduction des animaux d'élevage*. 3ème édition. Leborgne M.et Tanguy J éditeurs, France : 466p

-Fournier E. (1970). *Toxicologie humaine des pesticides. Qualitasplantrum et materiavegetable*. Paris. P : 2-26.

-Garcia- Garcia, R M., Arias-Alvarez,M., Sanchez-Rodriguez,A., Lorenzo,P L.,

-Gayraud V. (2007). *Physiologie de la reproduction des mammifères*, Ecole Nationale Vétérinaire. Toulouse : 198p.

-Giraudet G. et Collinet P. (2014). *Anatomie descriptive et fonctionnelle de l'annexe*. CNGOF Gyneco-pathologie

-Goetz, P., & Ghedira, K. (2012). Mécanisme d'action antibactérienne des huiles essentielles. In *Phytothérapie anti-infectieuse* (pp. 193-208). Springer, Paris.

-Gore, A.C. (2002). *GnRH: The master molecule of reproduction*. New York. Springer, 324 P.

-Hanke, W., & Jurewicz, J. (2004). The risk of adverse reproductive and developmental disorders due to occupational pesticide exposure: an overview of current epidemiological

- evidence. *International journal of occupational medicine and environmental health*, 17(2), 223-243
- He, F., Sun, S., Tan, H., Sun, X., Qin, C., Ji, S., ... & Jiang, X. (2019). Chlorantraniliprole contre le ver-gris noir *Agrotis ipsilon* (Lepidoptera : Noctuidae) : Des réponses biochimiques /physiologiques aux réponses démographiques. *Rapports scientifiques*, 9(1), 1-17.
- Heffner, L.J. (2003). *Reproduction humaine*. Traduction de la 8<sup>ème</sup> éd par Fernand, L. Paris, De Boeck, 123 P
- Hosseinzadeh, S., Jafarikukhdan, A., Hosseini, A., & Armand, R. (2015). The application of medicinal plants in traditional and modern medicine: a review of *Thymus vulgaris*. *International Journal of Clinical Medicine*, 6(09), 635.
- Ishwar Chandra Yadav et Ningombam Linthoingambi Devi (2017). *Pesticides*
- Joshi, A. K. R., & Sukumaran, B. O. (2019). Metabolic dyshomeostasis by organophosphate insecticides: insights from experimental and human studies. *EXCLI journal*, 18, 479-484.
- Juntarawijit, C., & Juntarawijit, Y. (2018). Association between diabetes and pesticides: a case-control study among Thai farmers. *Environmental health and preventive medicine*, 23(1), 1-10.
- Kaur, R., Mavi, G.K., Raghav, S. *Pesticides classification and its impact on environment*, (2019). *Int. J. Curr. Microbiol. App. Sci.* 8(3) : 1889-1897.
- Kerszenbaum.A.L et Tres.L.L. (2020). *Histology and cell biology ; an introduction to pathology*, 5<sup>ème</sup> ed. Philadelphie, Elsevier. 804 P.
- Kim K.H., Kabir E et Jahan, S.A. (2017). Exposure to pesticides and the associated human health effects. *Science of The Total Environment*, 575, pp.525-535.
- Kori, R. K., Singh, M. K., Jain, A. K., & Yadav, R. S. (2018). Neurochemical and behavioral dysfunctions in pesticide exposed farm workers: A clinical outcome. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 33(4), 372-381
- LE CLECH, (1998). *Environnement et agriculture*, Ed. Synthèse Agricole, France,
- LEBAS F. (2003). *Biologie du lapin*. <http://www.cuniculture.info/Docs/indexbiol.htm>
- Lebas F. (2016). *Biologie du lapin* [en ligne]. Disponible sur : <http://www.cuniculture.info/Docs/Biologie/biologie-07-3.htm#1>. (Consulté le 24/01/2016).
- Lebas F., Coudert P., Rochambeau H. et Thébault R.G. (1996). *Reproduction: Elevage*
- Lebas F., 2000. *Physiologie générale du lapin* J.M. RsaleEbs, Mundi prensa1 45-46.
- Lind, P. M., & Lind, L. (2018). Endocrine-disrupting chemicals and risk of diabetes: an evidence-based review. *Diabetologia*, 61(7), 1495-1502
- Ma, Y., He, X., Qi, K., Wang, T., Qi, Y., Cui, L., Wang, F., Song, M, (2018). Effects of environmental contaminants on fertility and reproductive health. *J. Environ.* <https://doi.org/10.1016/j.jes.2018.07.015>

- Mader.S.S et Windelspecht.M. (2012). Biologie humaine. 2ème ed. Montréal : McGrawHill, 2012, P 502
- Managing Pesticide Drift1F. M. Fishel and J. A. Ferrell2
- Manouvrier-Hanu.S. (2012). Faire un garçon ou une fille: Mécanismes et genes impliqués dans le determinisme du sexe et la differenciation sexuelle. In : Le Tombe.B. et al. Endocrinologie en gynecologie et obstetrique, Elsevier, Desmouloins, pp 3-11.
- Marieb E. N. (2005). Anatomie et physiologie humaine : Edition De Boeck Université.
- Marieb, E.N et Hoehn, K. (2013). Human anatomy and physiology, 9ème ed. USA, Pearson, 1107 P.
- Marieb, E.N et Keller, S.M, (2018). Essentiale of human anatomy and physiology, 11ème ed. New York, Pearson, 656 P
- MARLIERE F. (2000). Mesure des pesticides dans l'atmosphère, Institut National de L'Environnement Industriel et des Risques INERIS, 55 p.
- Maudelonde. T. (2008). Les recepteurs de la progesterone. La lettre du senologue, n°41, 6-12.
- OCDE, (2008). OECD Test Guideline for testing of chemicals, Section 4:Health Effects, OECD. Guideline 407, Repeated Dose 28-Day Oral Toxicity Study in Rodents
- Patil, S. M., Ramu, R., Shirahatti, P. S., Shivamallu, C., & Amachawadi, R. G. (2021). A systematic review on ethnopharmacology, phytochemistry and pharmacological aspects of *Thymus vulgaris* Linn. *Heliyon*, 7(5), e07054.
- Pepling.M. (2010). Differentiation and function of the femal reproductive system. In: McQueen.A.A. Comprehensive toxicology, 2ème ed, Elsevier, Oxford, Vol 11. Pp 347366.
- PICHE M., (2008). La dérive des pesticides : Prudence et solutions, Centre de référence en agriculture et agroalimentaire au Québec, Agriculture, Pêcherie et Alimentation n°08-0075, 15 p.
- Pillière F. (2005). Perturbateurs endocriniens et risques professionnels. Département
- Pinn, G. (2001). Herbal therapy in respiratory disease. *Australian family physician*, 30(8). 262.
- Pitterna, T., Cassayre, J., Hüter, O. F., Jung, P. M., Maienfisch, P., Kessabi, F. M., ... & Tobler, H. (2009). New ventures in the chemistry of avermectins. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 17(12), 4085-4095 rabbits: A review. Elsevier : Madrid. P :2.
- Prasanth Reddy, V., Ravi Vital, K., Varsha, P. V., & Satyam, S. (2014). Review on *Thymus vulgaris* traditional uses and pharmacological properties. *Med Aromat Plants*, 3(164), 2167-0412.
- Rani, L., Thapa, K., Kanojia, N., Sharma, N., Singh, S., Grewal, A. S., ... & Kaushal, J. (2021). An extensive review on the consequences of chemical pesticides on human health and environment. *Journal of Cleaner Production*, 124657.
- Rebollar,P G. (2020). Role of nerve growth factor in the reproductive physiology of female

- Ricardo A, Torres-Palam, Efraim A, Serna-Galvi. (2018). Advanced Oxidation Processes for Wastewater Treatment. In: Encyclopedia of Toxicology. [En ligne], « <https://www.sciencedirect.com/topics/earth-and-planetary-sciences/organophosphorus-pesticide> ». Consulté le 07/05/2021.
- Roeleveld, N., & Bretveld, R. (2008). The impact of pesticides on male fertility. *Current opinion in Obstetrics and Gynecology*, 20(3), 229-233.
- Rouayrenc. J.F et Pujol. P. (2002). Voies de signalisation membranaires des oestrogènes : Le mode d'action des oestrogènes revisité. *Act-Méd-Int*. Vol 6, n°5, pp 220-228.
- Saadi, R., Boukazouha A., Bouzenad, M., Dis, S., Meklati, F., Sid, S. (2014). Standard de la souche synthétique de lapin ITEL V 2006. Norme algérienne. Edition : 01 NA : 19403 Alger 2014.
- Saldana, T. M., Basso, O., Hoppin, J. A., Baird, D. D., Knott, C., Blair, A., ... & Sandler, D. P. (2007). Pesticide exposure and self-reported gestational diabetes mellitus in the Agricultural Health Study. *Diabetes care*, 30(3), 529-534
- Salissard M. (2013). La lapine, une espèce à ovulation provoquée. Mécanismes et dysfonctionnement associé : la pseudogestation. Thèse d'exercice, Médecine Vétérinaire de Toulouse. ENV T : 102p.
- Scalon, V.C et Sanders, T. (2006). *Essential of anatomy and physiology*. 5ème ed. New York, Davis Company, 603 P.
- Sifakis, S. (2017). Human exposure to endocrine disrupting chemicals : effects on the male and female reproductive systems. *Environmental toxicology and pharmacology*, 2017, Vol 51, pp 56-70
- Stadler J., (2014). Toxicologie de la reproduction : intérêt et interprétation. *Thérapie*, 69 : 25-30
- Stahl-Biskup, E., & Venskutonis, R. P. (2012). Thyme. In *Handbook of herbs and spices* (pp. 499-525). Woodhead Publishing.
- Stankovic, M. (2020). *Lamiaceae Species*. MDPI: Basel, Switzerland. 310. Stevens, A., Lowe, J.S. (1997). *Histologie humaine*, De Boeck Université, 2ème édition, Paris.
- Tachdjian, G., Brisset, S., Courtot, A-M., Schoevaert, D., Tosca, L. (2016). *Embryologie et histologie humaines*. Paris, Elsevier, 539 P.
- Tortora.G.J et Derrickson.B. (2012). *Principles of anatomy and physiology*, 13ème ed. USA. Wiley, 1222 P.
- Ullah. M.S, Ahmad. M, Ahmad. N, Khan. M.Z et Ahmad. I. (2006). Toxic effects of cypermethrin in female rabbits. *Pakistan Vet Journal*, 26(4) : 193-196.
- Yadav I.C et Devi N.L., 2017. Pesticides Classification and Its Impact on Human and Environment. *Environmental science and engineering*. Volume 6 : 140-158
- Young, J., Gougeon, A., Schaison, G. (1999). Le cycle ovarien. in *m/s*, vol 15, n°2, pp 183-190.

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

## **Résumé**

Notre travail a pour objectif d'évaluer les effets d'une exposition subaiguë à un pesticide de première génération associée sur la fonction ovarienne chez la lapine nullipare de souche synthétique. Notre étude a été réalisée sur 30 lapines réparties en 5 lots ; deux lots témoins , et 3 lots traités. Tous les lapines sont suivies et pesés sur une période d'acclimatation de 14 jours et une période de traitement de 14 jours. A la fin de l'expérimentation, les lapines ont été euthanasiées par décapitation et les ovaires ont été prélevés et fixés dans du formol à 10% pour l'étude histologique l'observation des échantillons a été réalisée à l'aide d'un microscope optique à différents grossissements . Des analyses statistiques ont été réalisées et porteront sur des variables mesurées : données pondérales poids vifs des animaux durant la période d'acclimatation et de traitement Poids vif après sacrifice, poids des organes cibles (ovaires), consommation journalière d'aliment exprimée en g / jour, consommation journalière d'eau exprimée en ml / jour ; ainsi des variables calculées : poids moyens / jour / période, consommation moyenne / jour / période.

## **Abstract**

Our work aims to evaluate the effects of subacute exposure to a first-generation pesticide on ovarian function in nulliparous synthetic strain rabbits. Our study was conducted on 30 rabbits divided into 5 groups; two control groups and three treated groups. All rabbits were monitored and weighed over a 14-day acclimation period and a 14-day treatment period. At the end of the experiment, the rabbits were euthanized by decapitation, and the ovaries were collected and fixed in 10% formalin for histological study. The samples were observed using an optical microscope at different magnifications. Statistical analyses were performed and focused on measured variables: body weight data, live weight of the animals during the acclimation and treatment periods, live weight after sacrifice, weight of target organs (ovaries), daily food consumption expressed in g/day, daily water consumption expressed in ml/day; as well as calculated variables: average weight/day/period, average consumption/day/period.