

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
Ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche Scientifique
Faculté des sciences biologiques et des sciences Agronomiques
Département de Biologie.
Université Mouloud MAMMERRI de Tizi-Ouzou



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 histologique de la glande mammaire
après exposition à un pesticide chez la lapine.**

Réalisé par :

M^{elle} AMRANE Meliza

M^{elle} KHATIR Lynda

Membres de jury :

M^{me} AMROUN LAGA T.T.	MCA (UMMTO)	Présidente
M^{me} DAOUDI ZERROUKI N.	Professeur (UMMTO)	Promotrice
M^{elle} AROUN R.	Enseignante vacataire Doctorante (UMMTO)	Co-promotrice
M^{me} BOUAZIZ H.	MCA (UMMTO)	Examinatrice
M^{elle} CHAOUCHI O.	Enseignante vacataire Doctorante (UMMTO)	Examinatrice

Promotion : 2024/2025

Remerciements

Ce travail représente l'aboutissement d'un long parcours, jalonné d'apprentissages et d'expériences, au cours duquel nous avons eu la chance de bénéficier de l'accompagnement, du soutien et des encouragements de nombreuses personnes que nous tenons à remercier sincèrement.

*Nous exprimons notre profonde reconnaissance à **M^{me} ZERROUKI-DAOUDI N.**, professeure à l'Université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou, pour la qualité de son encadrement, ses précieux conseils, ainsi que l'intérêt constant et bienveillant qu'elle porte à ses étudiants.*

*Nos remerciements s'adressent également à notre co-promotrice, **M^{elle} AROUN R.**, doctorante à l'Université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou, pour son engagement, son soutien indéfectible et les efforts qu'elle a consacrés à la réalisation de ce travail.*

*Nous souhaitons exprimer notre gratitude aux membres du jury de soutenance : **M^{me} AMROUN-LAGA T.**, maître de conférences de classe A à l'Université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou, pour avoir accepté de présider notre soutenance ; **M^{me} BOUAZIZ H.**, maître de conférences de classe A à l'Université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou, ainsi que **M^{elle} CHAOUCHI O.**, doctorante à l'Université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou, pour l'honneur qu'elles nous font en acceptant d'évaluer notre travail.*

Nous tenons également à exprimer notre gratitude à l'ensemble de nos enseignants, dont les enseignements et l'accompagnement ont grandement enrichi notre parcours universitaire.

Nos remerciements s'adressent aussi à toutes les personnes qui, de près ou de loin, nous ont témoigné leur amitié, leur bienveillance, leurs encouragements et leur soutien tout au long de la réalisation de ce travail.

Qu'il nous soit permis ici de leur adresser, même sans pouvoir les nommer individuellement, l'expression sincère de notre profonde reconnaissance.

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail

*A la mémoire de ma grande mère maternelle **Ouardia** qui sera à jamais dans mon cœur, que Dieu l'accueille en son vaste paradis.*

*A mes chers parents **Madjid et Sadia** qui m'ont doté d'une éducation digne. J'implore le tout puissant pour qu'il vous accorde une bonne santé et une vie longue et heureuse.*

*A mes adorables tantes **Malika, Ouiza, Ghalia et Samia**, votre affection me couvre, votre bienveillance et présence me guident, et ont toujours été m'a source de force pour affronter les différents obstacles.*

*A ma très chère grande sœur **Leaticia**, avec tous mes vœux de rétablissement. Que Dieu te protège et veille sur toi.*

*A mon chère frère **Yanis** à qui je souhaite un avenir radieux plein de réussite.*

*A mes chers amies **Tina, Dalia, Celia, Sonia et Lamara** pour les moments riches en émotion, en rigolade, qui ont toujours cru en moi et qui m'ont toujours épaulées, je vous souhaite beaucoup de succès dans votre vie.*

A mes enseignants.

*A ma Co-promotrice **M^{elle} Aroun R.** pour sa patience, son soutien, ses conseils précieux, son encouragement et sa disponibilité.*

A tous mes amis de la promotion de 2eme année Mater BPR.

*A mon binôme **Meliza**, Je te souhaite beaucoup de réussite.*

A toutes les personnes qui m'ont soutenue de près ou de loin pour la réalisation de ce travail.

A vous chers lecteurs.

Lynda

Dédicaces

Ce travail est dédié en signe d'estime et de reconnaissance :

A mes chers parents :

Mon très cher papa AMRANE OMAR et ma tendre maman BEN YAHIA HAFIDHA, vous qui avez toujours été un exemple de parents respectueux, je voudrais vous remercier pour votre amour infini, vos sacrifices silencieux et votre foi en moi même dans les moments où je doutais, votre soutien a été la fondation solide de ce parcours, j'espère qu'il sera pour vous une raison de plus pour être fier de moi. Que Dieu vous protège et vous accorde une longue vie pleine de santé et de bonheur.

A mes sœurs :

LYNA et ANAIS Vous m'avez soutenue par vos rires, vos encouragements et votre énergie. Votre présence a été une lueur d'espoir dans les moments les plus difficiles.

A mon FRERE :

YANIS, Merci d'avoir toujours été là comme un guide, un exemple et un protecteur. Ton soutien discret mais solide m'a beaucoup apporté. Je suis fière d'être ta sœur.

A mon confident :

M.ADAM, Merci d'avoir été là dans les silences et dans les tempêtes. Merci pour tes mots justes, ton écoute, et Merci d'avoir cru en moi, de m'avoir soutenue avec patience et tendresse.

A mon binôme :

Lynda, pour sa patience et sa compréhension tout au long de ce projet. Je te souhaite beaucoup de réussite.

A ma Co-promotrice

R. AROUN, Merci pour ton aide, pour ta patience et pour ta disponibilité tout au long de l'élaboration de ce travail.

Je dédie ce travail, cette étape,

A toutes les personnes, qui m'ont soutenu et m'ont encouragé d'une quelconque manière, MERCI à vous et à toute la famille AMRANE.

Avec tout mon cœur

Meliza

Sommaire

Introduction	01
---------------------------	----

Chapitre I : Structure de la glande mammaire et son développement

1. Caractéristiques physiologiques de la reproduction chez la lapine	03
1.1. Ovulation et maturité sexuelle	03
1.2. Différenciation sexuelle et ovogenèse	03
1.3. Puberté.....	04
1.4. Gestation.....	04
1.5. Diagnostic de la gestation.....	05
1.6. Pseudos gestation	05
1.7. Mise bas (Parturition).....	06
1.8. Allaitement	06
2. Anatomie de la glande mammaire	07
3. Histologie de la glande mammaire	09
4. Développement de la glande mammaire	10
4.1. Mammogénèse.....	10
4.2. Lactogénèse.....	11
4.3. Galactopoïese.....	11
4.4. Involution	11

Chapitre II : Régulation de la fonction de la glande mammaire durant les différents cycles

1. Régulation endocrinienne de la glande mammaire	12
1.1 Œstrogènes	13
1.2 Progestérone (PR)	13
1.3 Hormone de croissance (GH).....	14
1.4 Hormone lactogène placentaire (PL).....	15
1.5 Prolactine (PRL).....	15
1.6 Glucocorticoïdes (GC)	16
1.7 Ocytocine (OT)	16
2. Régulation hormonale de la mammogénèse.....	16
3. Régulation neuroendocrinienne de la lactogénèse	17
4. Induction de la sécrétion du lait	18
5. Mécanisme d'entretien de la lactation.....	19
6. Mécanisme de la lactation	19
7. Facteurs de variation de la production laitière... ..	20

7.1 Facteurs liés à l'animal.....	20
7.1.1 Facteurs génétiques	20
7.1.2 Parité.....	21
7.1.3 Taille de la portée	21
7.2.4 Etat physiologique de la femelle.....	21
7.2 Facteurs liées à l'environnement	22
7.2.1 Alimentation	22
7.2.2 Effet saison	22

Chapitre III : Perturbateurs endocriniens

1. Perturbateurs Endocriniens	23
1.1.Définition.	23
1.2.Voie d'exposition aux perturbateurs endocriniens.....	23
1.3. Cible et mécanismes de perturbation	23
2. Pesticides.....	24
2.1.Définition	24
2.2.Classification des pesticides.....	24
2.2.1. Selon leur usage	24
2.2.1.1. Pesticides à usage agricole (produits phytopharmaceutiques)	24
2.2.1.2. Pesticides à usage non agricole (biocides)	25
2.2.2. Selon la cible biologique	25
2.2.3. Selon leur mode d'action	26
2.2.4. Selon la nature chimique	26
3. Sources d'exposition aux pesticides	27
4. Voies d'exposition aux pesticides	27
4.1. Voie oculaire	27
4.2. Voie orale (ingestion).....	27
4.3. Voie cutanée	27
4.4. Voie respiratoire	27
5. Toxicité aux pesticides	27
6. Effet sur la reproduction et le développement	29

Conclusion

Références bibliographiques

Résumé

Liste des figures

Figure 1: Glandes cutanées et mamelles de la lapine.....	07
Figure 2: Structure de mamelles simple (A) et composée (B).....	09
Figure 3: Acinus ou alvéole mammaire	10
Figure 4: Hormones hypophysaire et leurs organes cibles.....	12
Figure 5: Schéma du développement de la glande mammaire au cours d'un cycle de lactation et son contrôle hormonal	13
Figure 6: Régulation neuroendocrinienne de la mammogénèse	17
Figure 7: Régulation hormonal de la lactogénèse	18
Figure 8: Reflexe neuroendocrinienne d'entretien de la lactation	19
Figure 9: Reflexe neuroendocrinienne de l'éjection de lait	20

Liste des tableaux

Tableau I : Nombre et situation des mamelles chez les mammifères	08
Tableau II : Produits phytopharmaceutiques et biocides	25
Tableau III : Quelques familles chimiques de pesticides et leur classement selon leur cible	26
Tableau IV : Différents types de toxicités et leurs définitions.....	28

Liste des abréviations

91/414/CEE : Council Directive 91/414/EEC of 15 July 1991 concerning the placing of plant protection products on the market.

98/8/CE : Directive 98/8/EC of the European Parliament and of the Council of 16 February 1998 concerning the placing of biocidal products on the market.

2009/128/CEE : Directive 2009/128/EC of the European Parliament and of the Council of 21 October 2009 establishing a framework for Community action to achieve the sustainable use of pesticides

ADN : Acide désoxyribonucléique

ACTH : Adrénocorticotrophine

AhR : Aryl Hydrocarbon Receptor

AR : Androgen Receptor

ARN messenger : Acide ribonucléique messenger

CAR : Constitutive Androstane Receptor

CEM: Cellule épithéliale mammaire

Cemagref : Centre national du machinisme agricole, du génie rural, des eaux et des forêts

DES : Diethylstilbestrol

DDT : Dichlorodiphényltrichloroéthane

DL50 : Dose létale 50%

DSE : Dose Sans Effet ou NOAEL

EGF : Epidermal Growth Factor

ER : Estrogen Receptor

ERR : Estrogen Related Receptor

GC : Glucocorticoïdes surrénaliens

GH : Growth Hormone, ou Hormone de Croissance

IGF1: Insulin growth factor I

IGFs : Facteurs de Croissance Insuline-like

IGF-1 : Insulin-like growth factor-1

OMS : Organisation mondiale de la Santé

ONU : Organisation des Nations Unies

OT : Ocytocine

PR : Progestérone

PE : Perturbateurs endocriniens

PL : Hormone lactogène placentaire

INTRODUCTION

Ce travail de recherche s'inscrit dans le cadre des études doctorales menées par l'équipe du **Pr. DAOUDI ZERROUKI Nacira** au sein du laboratoire « Ressources Naturelles » de l'université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou. Il se concentre sur la glande mammaire, une structure exocrine essentielle du système reproducteur féminin bien que présente également chez le mâle (**Santos et al., 2023**). Caractéristique distinctive des mammifères, cette glande complexe, issue d'une double origine ectodermique et endodermique, est spécifiquement conçue pour la production de lait, un nutriment vital pour les nouveau-nés (**Begley et al., 1980**). Cependant, divers facteurs peuvent compromettre son fonctionnement optimal

De nombreuses substances chimiques sont reconnues pour leur capacité à interférer avec le système endocrinien. Ces composés, omniprésents dans notre environnement quotidien (pesticides, plastifiants, cosmétiques, emballages alimentaires), peuvent mimer, bloquer ou altérer l'action des hormones naturelles de l'organisme (**Stroustrup et Swan, 2024**). Désignés sous le terme de perturbateurs endocriniens (PE), ils incluent notamment les pesticides (**Vinggaard et al., 2011**). Un pesticide est défini comme une substance ou un mélange de substances destiné à prévenir, éradiquer ou contrôler tout organisme nuisible, y compris les vecteurs de maladies humaines ou animales, ainsi que les espèces végétales ou animales indésirables (**Hashmiet Khan, 2011**). En 2002, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et l'Organisation des Nations Unies (ONU) ont précisé que les pesticides sont des molécules chimiques, d'origine naturelle ou artificielle, susceptibles de perturber le système endocrinien et d'induire des effets délétères sur un organisme ou sa descendance.

La présente étude a été menée sur des lapines de souche synthétique, réparties en groupes homogènes : un groupe témoin et des groupes expérimentaux ayant reçu un pesticide de première génération à des doses différentes. L'objectif principal de cette recherche était d'évaluer l'impact de ces doses sur la structure mammaire chez ces lapines.

Chapitre I

Structure de la glande mammaire et son développement

1. Caractéristiques physiologiques de la reproduction chez la lapine

La lapine est une espèce polytoque avec une durée moyenne de gestation de 31 jours. Son ovulation est déclenchée par le coït et, contrairement à beaucoup de mammifères, elle n'a pas d'œstrus post-partum. Elle est extrêmement réceptive dans les heures suivant la mise bas (**Fortun-Lamothe et Gidenne, 2008**). D'après **Fortun-Lamothe et Bolet (1995)**, la réceptivité de la lapine diminue pour atteindre un point le plus bas entre 3 et 4 jours de lactation, puis elle augmente graduellement jusqu'à 12-14 jours de lactation. Cependant son état initial n'est retrouvé qu'après le sevrage. D'après **Lebas (2002)**, les femelles peuvent consentir à l'accouplement pour la première fois entre 10 et 12 semaines, pourtant, cet acte ne provoque pas encore l'ovulation.

1.1. Ovulation et maturité sexuelle

Chez la majorité des mammifères domestiques, l'ovulation survient de manière cyclique durant la période de chaleur, ou œstrus. La durée de ce cycle varie considérablement d'une espèce à l'autre (par exemple, 4 jours chez la rate, 17 chez la brebis, et 21 chez la truie ou la vache), définissant l'intervalle entre deux phases d'œstrus (**Lebas, 2003**). La lapine présente une particularité notable : son ovulation est induite par le coït, ce qui signifie qu'elle est quasi constamment réceptive à l'accouplement. Les termes « œstrus » et « dioœstrus » sont utilisés pour décrire respectivement les phases d'acceptation et de refus du mâle, également désignées par « lapine réceptive » ou « non-réceptive » (**Garcia et al., 2020 ; Lebas et al., 1996**). Des recherches ont révélé une alternance imprévisible entre ces périodes de réceptivité et de non-réceptivité. L'âge de la puberté chez la lapine est influencé par la race et le poids corporel, se manifestant plus précocement chez les races de petite et moyenne taille (4-6 mois) que chez les grandes races (5-8 mois). Une alimentation équilibrée peut favoriser une reproduction précoce, la lapine pouvant accepter l'accouplement dès 10-12 semaines, même si l'ovulation n'est pas encore systématiquement déclenchée à cet âge (**Fortun-lamothe et al., 2015**).

1.2. Différenciation sexuelle et ovogénèse

Chez le lapin, la gamétogenèse femelle (ovogénèse) se singularise par le début de la méiose après la naissance, contrairement à d'autres mammifères. L'ovaire d'une lapine de deux semaines présente un stade de développement équivalent à celui d'un fœtus ovin de trois mois ou d'un porcelet nouveau-né (**Hutt et al., 2006**), soulignant ainsi un développement ovarien post-natal chez cette espèce. Ce développement ovarien tardif confère à la lapine un intérêt particulier comme modèle d'étude pour des processus clés de l'ovogénèse, notamment la folliculogénèse, qui se déroule intégralement après la naissance, contrairement à d'autres

espèces où elle est partiellement intra-utérine. De surcroît, la lapine se caractérise par un œstrus prolongé, favorisé par des conditions environnementales et nutritionnelles optimales. Ces spécificités facilitent l'investigation des effets de substances toxiques sur l'ovogenèse et la folliculogenèse, offrant ainsi des perspectives d'extrapolation à l'espèce humaine.

Les lapines sauvages manifestent des variations saisonnières de leur activité sexuelle, un phénomène rarement observé chez les lapines domestiques (**Weisbroth et al., 2013**). La lapine domestique présente un cycle de reproduction monophasé avec une périodicité courte, qualifié de « poly-œstrus », lui permettant d'avoir plusieurs périodes de chaleur au cours de l'année, indépendamment des saisons (**Lebas, 2000**). **Bonne et al., (1988)**.

1.3. Puberté

Selon **Harcourt-Brown (2003)**, les lapines peuvent atteindre la puberté entre 4 et 9 mois, avec une grande variation qui dépend de leur race. Par conséquent, les Dutch Belted atteignent la maturité sexuelle vers 16 semaines, alors que les New Zealand le font généralement autour de 24 semaines (**Footecarney, 2000**). Pour déterminer le stade de développement des lapines, le poids est fréquemment un indicateur plus fiable que l'âge. Généralement, elles entrent dans la puberté lorsque leur poids atteint 70-75% de leur poids adulte. Toutefois, le comportement sexuel en soi, c'est-à-dire l'acceptation par le mâle, ne représente qu'un indicateur préliminaire chez la lapine et n'assure pas sa capacité à ovuler ni à mener une gestation (**Lebas et al., 1997**).

1.4. Gestation

La gestation chez la lapine, définie comme la période s'étendant de la fécondation à laparturition, dure en moyenne 30 à 32 jours, avec des variations possibles de 29 à 35 jours. Cette durée est influencée par la taille de la portée (**Lebas, 2000**). Une prolongation de la gestation à 33-34 jours est fréquemment observée pour les portées de petite taille (1 à 3 lapereaux), souvent associée à une augmentation du nombre de mort-nés (**Lebas, 1994 ; Lebas, 2002**). Des études suggèrent que la parité pourrait également influencer la durée de gestation, avec une moyenne de 31 jours rapportée entre la quatrième et la cinquième mise-bas **Marai et al., (2004)** et **Tuma et al., (2010)**. Bien que certains travaux aient indiqué une légère augmentation de la durée de gestation à la troisième parité, cet effet n'était pas statistiquement significatif (**Xiccato et al., 2004**). Il est plausible que la relation entre la durée de gestation et la parité soit indirectement liée à la taille de la portée, les lapines plus âgées ayant tendance à produire des portées plus importantes. La taille de la portée est également déterminée par des facteurs génétiques (race) et la parité. À titre d'exemple, les petites races comme le Néerlandais nain ont des portées de 4 à 5 lapereaux, tandis que les races plus

grandes, telles que le Blanc de Nouvelle-Zélande, peuvent atteindre 8 à 12 lapereaux (Donnelly, 2004). Environ 24 heures post-saillie, les embryons se localisent dans l'isthme utérin (Donnelly, 2004). Le processus de développement embryonnaire aboutit à la formation d'un fœtus une fois l'organogenèse achevée.

1.5. Diagnostic de la gestation

Le diagnostic de gestation peut être réalisé par palpation abdominale entre le 9^{ème} et le 14^{ème} jour (Lebas et al., 1991; Lebas, 2002). Cependant, l'échographie permet un diagnostic plus précoce, dès le 7^{ème} jour (Chavatte Palmer et al., 2005 ; Gutierrez et Zamora, 2004) et le comptage des fœtus est réalisable au 9^{ème} jour pour les petites portées (≤ 6) (Chavatte-Palmer et al., 2005). Par ailleurs, Anderson et al., (2015) indiquent que les examens radiographiques peuvent confirmer la gestation dès le 11^{ème} jour de gestation.

Durant la gestation, les lapines reproductrices connaissent des changements importants dans leur composition corporelle, leurs réserves de tissus et leur niveau d'énergie (Parigi-Bini et al., 1990). Une étude de Rommers et al., (2002) a démontré une importante fluctuation du poids corporel des lapines tout au long de leur cycle reproductif, depuis la première insémination jusqu'à la seconde mise bas.

Néanmoins, la dynamique du poids corporel des lapines reste comparable, indépendamment de leur poids initial lors de la première insémination. Selon les observations de Parigi-Bini et al., (1990), ces variations de poids sont particulièrement prononcées chez les lapines primipares. Leurs observations indiquent qu'au début de la gestation (0 à 21 jours), le poids vif des lapines gestantes est comparable à celui des lapines non gestantes. Toutefois, en fin de gestation (21 à 30 jours), le poids corporel des lapines gestantes tend à diminuer en raison de la mobilisation des réserves énergétiques et protéiques et du transfert d'énergie vers les fœtus. À l'inverse, les lapines non gestantes continuent de prendre du poids, l'énergie étant stockée dans leur corps, principalement sous forme de graisses.

1.6. Pseudo gestation

La pseudo-gestation est un état physiologique chez la femelle où elle présente des signes comportementaux et hormonaux mimant ceux de la gestation, en l'absence de fécondation. Cet état se caractérise notamment par la persistance d'un corps jaune post-ovulation et, occasionnellement, par une lactation. Dans ce contexte, des stimuli sensoriels tels que les signaux visuels et olfactifs sont suffisants pour induire l'ovulation (Caba et al., 2018; Darwish, 2008; Fortun-Lamothe, 2006; Sellix, 2013). Le développement mammaire observé durant la pseudo-gestation chez la lapine est comparable à celui de la première moitié

de la gestation réelle. Cette similitude rend le tissu mammaire pseudo-gestant particulièrement pertinent pour les études expérimentales « ex vivo » (**Strong et al., 1972**).

1.7. Mise bas (Parturition)

Enfin de gestation, la lapine prépare un nid douillet en s'arrachant les poils du ventre, du fanon et des cuisses pour les mélanger à la litière, bien que ce comportement puisse être absent lors d'une première portée. En parallèle à la construction du nid, la lapine prépare son corps pour l'allaitement en dégageant ses mamelles afin de faciliter l'accès des futurs lapereaux à la source de lait (**González-Mariscal, 1994**). Ce comportement physiologique est étroitement lié aux changements hormonaux de fin de gestation, notamment une augmentation du rapport œstrogènes/progestérone et la sécrétion de prolactine (**Lebas, 2002**). L'ocytocine, hormone clé de la parturition, atteint son pic de concentration juste avant la mise bas. La durée de cette dernière varie généralement entre 15 et 30 minutes, en fonction du nombre de jeunes dans la portée (**Lebas et al., 1996**). On pense que les corticostéroïdes produits par les glandes surrénales des fœtus jouent un rôle de signal hormonal pour déclencher la naissance (**Lebas, 2002; Theau-Clément, 2008**).

La mise-bas chez la lapine survient le plus souvent tôt dans la matinée, bien que la naissance des lapereaux puisse s'échelonner sur plusieurs heures, voire des jours (**Bairbre O'Malley, 2005**). Dans certains cas, la parturition peut même se dérouler en deux phases distinctes, espacées de 8 à 12 heures (**Boussit, 1989; Lebas, 2002**). En l'absence de complications, le processus est généralement rapide, ne dépassant pas 30 minutes, et ce, quelle que soit la taille de la portée (**Salissard, 2013**).

1.8. Allaitement

Les lapereaux nouveau-nés se distinguent par une immaturité sensorielle et motrice prononcée: ils naissent sourds et aveugles, avec des capacités de mouvement encore rudimentaires. Leur alimentation est exclusivement lactée durant les deux premières semaines de vie (**Delouis et al., 2001; Hassan, 2005**). La période d'allaitement peut s'étendre de 5 à 10 semaines post-partum, bien que les jeunes lapereaux soient aptes à consommer des aliments solides dès l'âge de trois semaines (**Anderson et al., 2015**). La tétée de l'ensemble de la portée s'effectue généralement tôt le matin et ne dure que quelques minutes, indépendamment de la taille de la portée (**Morimoto, 2009**). La production laitière quotidienne de la lapine varie habituellement entre 160 et 220 grammes (**Anderson et al., 2015**). Compte tenu de la fréquence unique de l'allaitement quotidien chez la lapine, la survie des lapereaux dépend de leur capacité à localiser rapidement les mamelles maternelles (**Lebas, 2002**). Cette reconnaissance est facilitée par des phéromones spécifiques émises par les glandes situées

dans la région mammaire de la mère (Coureaud *et al.*, 2000). Malgré la brièveté de chaque tétée, les jeunes lapins ingèrent une quantité de lait pouvant atteindre 20% de leur poids corporel, ce qui assure la couverture de leurs besoins nutritionnels quotidiens (Salissard, 2013).

2. Anatomie de la glande mammaire

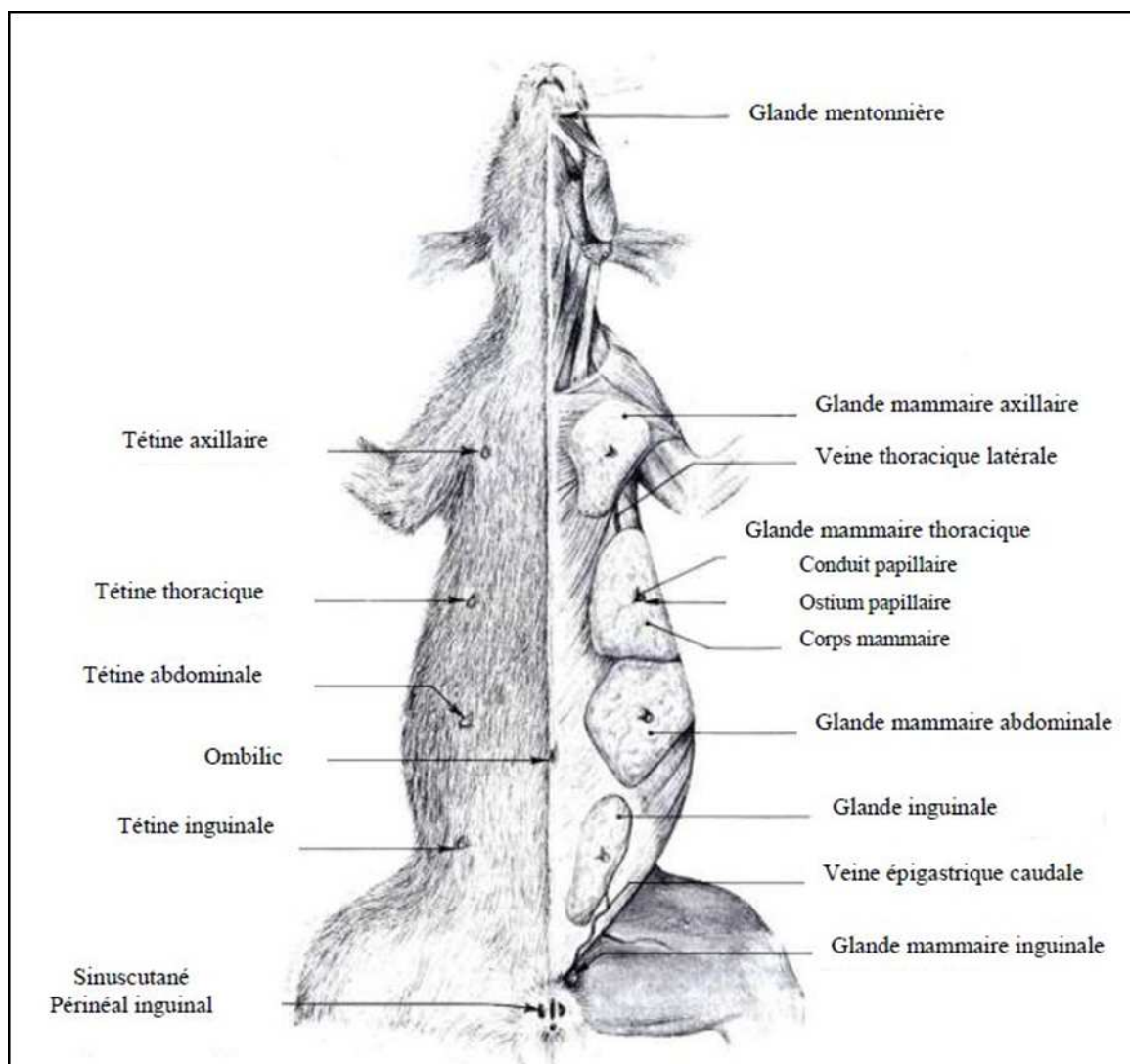


Figure 1 : Glandes cutanées et mamelles de la lapine (Barone *et al.*, 1973).

La glande mammaire est une glande exocrine accessoire du système reproducteur féminin, également présente chez le mâle, et constitue une caractéristique propre aux mammifères. Cette structure complexe, d'origine ectodermique et endodermique, est spécifiquement adaptée à la production de lait, un aliment nutritif de haute qualité (Heusser et Dupuy, 2015). Le développement des glandes mammaires est similaire chez les deux sexes jusqu'à la puberté. Par la suite, chez la femelle, leur développement est régulé par les

hormones, entraînant des modifications structurelles en réponse aux fluctuations hormonales (Gérard et Bryan, 2012 ; Michea, 2011). Chez la lapine, le nombre de mamelles actives peut varier le long du cordon mammaire, et leur disposition ventrale n'est pas toujours symétrique, pouvant présenter un nombre pair (8 ou 10) ou impair (9, voire exceptionnellement 11) de tétines (Boussit, 1989). Un cas de 12 tétines a même été rapporté récemment (Hue-Beauvais, 2014). Chaque tétine est associée à 5 ou 6 canaux de drainage distincts, correspondant à une glande mammaire individuelle. Ces glandes sont capables d'allaiter un ou plusieurs lapereaux (Levasseur, 2001). Le tissu glandulaire mammaire est soutenu par du tissu conjonctif et est situé entre la peau et les muscles pectoraux (Fortun-lamothe, 2015). Indépendamment du nombre total de tétines, la lapine possède toujours une paire axillaire, localisée entre les pattes antérieures au niveau des 7ème et 8ème côte, et une paire inguinale, positionnée entre les cuisses. Les variations concernent les paires ventrales, qui sont les plus accessibles pour les lapereaux (Arvy, 1974 cité par Vaissaire, 1977). La survie des lapereaux est fortement corrélée au nombre de tétines fonctionnelles, particulièrement lorsque ce nombre est inférieur à celui des nouveau-nés vivants (Morces et al., 2000). En raison de la brève durée des tétées et de la restriction des mamelles, les lapereaux les plus faibles peuvent ne pas réussir à se nourrir adéquatement, ce qui les rend plus vulnérables et peut entraîner leur mort par inanition (Rochambeau, 1998). Le nombre de glandes mammaires varie selon les espèces : l'humain possède une paire pectorale, la souris cinq paires thoraco-inguinales, tandis que la lapine en a entre quatre et six paires ventrales. De même, la quantité de lait produite diffère considérablement entre les espèces et les individus (Amroun- Laga, 2018) (Tableau I).

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

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

D'après **Raynaud (1969)**, deux types principaux de mamelles peuvent être identifiés : les mamelles simples, qui présentent une glande unique avec un unique canal excréteur et des citernes situées au niveau du trayon et de la glande. Les mamelles composées, que l'on observe chez la majorité des espèces placentaires telles que le lapin, n'ont pas de citernes. Chaque lobe simple maintient sa propre individualité et débouche par un canal galactophore dans l'axe du mamelon, présentant autant de canaux excréteurs que de glandes élémentaires (**figure 2**).

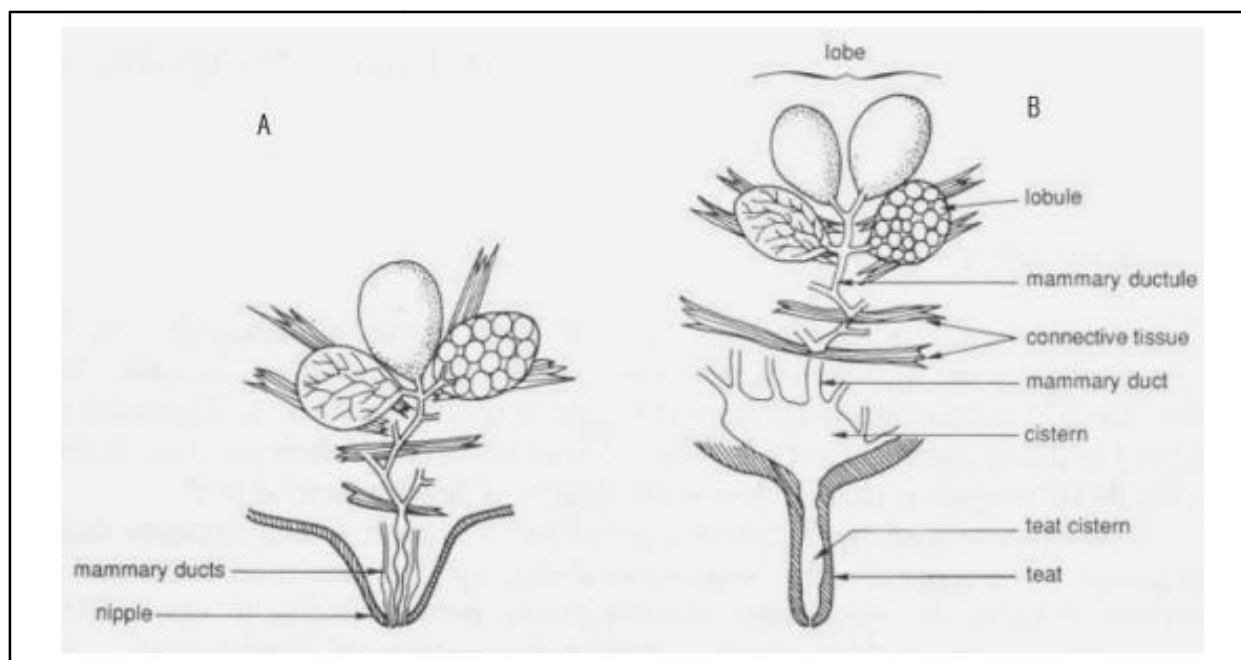


Figure 2 : Structure de mamelles composée(A) et simple(B) (D'après **Delouis et al., 2001**).

3. Histologie de la glande mammaire

La glande mammaire est une glande exocrine caractérisée par une structure tubulo-alvéolaire. Son épithélium est bicouche, composé de cellules luminales sécrétantes et de cellules myoépithéliales basales (**Heusser et Dupuy, 2015 ; Marisa et al., 2006**). En dehors de la gestation, le volume de la glande mammaire est principalement déterminé par la quantité de tissu adipeux (**Gayrard, 2007**). Elle est organisée en 15 à 25 unités glandulaires autonomes, appelées lobes mammaires. Chaque lobe est subdivisé en multiples lobules (20 à 40), et chaque lobule contient des tubulo-alvéoles (10 à 100 alvéoles ou acini), qui constituent la portion sécrétrice de la glande, responsable de la production de lait maternel (**Figure 3**). Le tissu conjonctif de la glande mammaire est structuré en un tissu conjonctif interlobaire dense, riche en faisceaux épais de fibres de collagène et en lobules graisseux (**Turner, 1939**). En contraste, le tissu conjonctif intra-lobulaire (ou tissu conjonctif palléal) est lâche, fortement

vascularisé et riche en plasmocytes, mais dépourvu de cellules graisseuses (Sylvia et Michael, 2014).

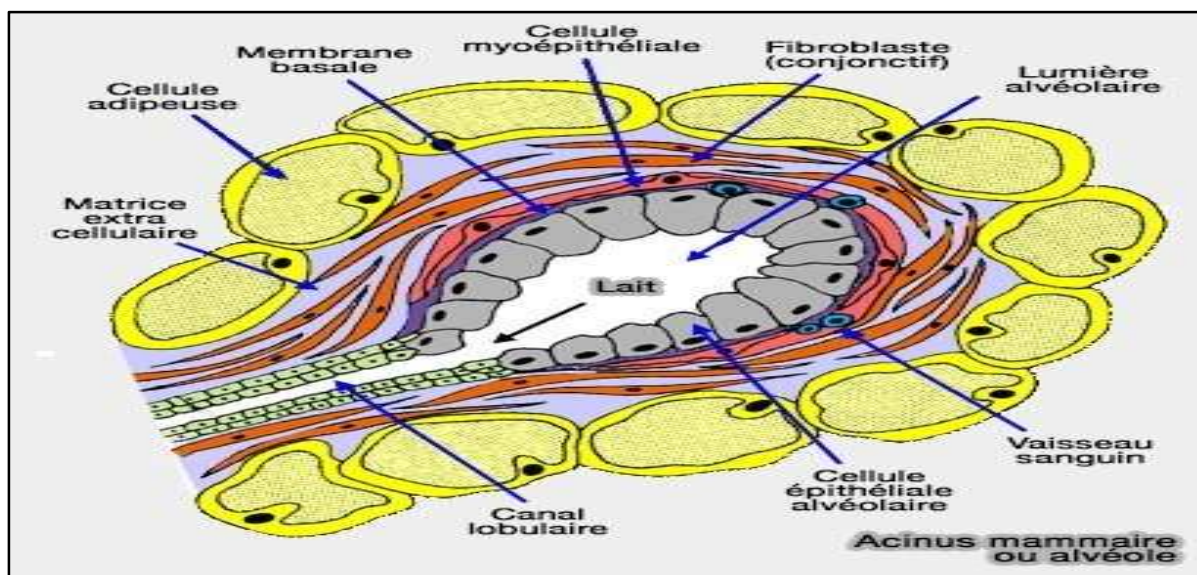


Figure 3 : Acinus ou alvéole mammaire (D'après Delouis et al., 2001).

4. Développement de la glande mammaire

Le développement de la glande mammaire est un processus dynamique qui se déroule en quatre phases distinctes : la mammogénèse, la lactogénèse, la galactopoïèse et l'involution.

4.1. Mammogénèse

La mammogénèse représente la période de développement mammaire qui s'amorce durant l'embryogenèse et se poursuit jusqu'à la première gestation (Fortun-Lamothe et al., 2015). Cette phase est caractérisée par la formation du réseau de canaux mammaires, entouré par un stroma composé de cellules mésenchymateuses. À ce stade précoce, ce réseau est également cerné par des adipocytes et des cellules endothéliales d'origine mésodermique (Delouis et al., 2001 ; Hector et Lindsay, 2012). Durant la phase prépubertaire (de la naissance à la puberté), la glande mammaire connaît une croissance « isométrique », c'est-à-dire qu'elle se développe à un rythme comparable à celui des autres organes du corps (Martinet et Houdebine, 2006). À la puberté, qui survient chez la lapine entre 10 et 12 semaines et est régulée par les stéroïdes ovariens, les modifications principales concernent l'expansion de l'épithélium mammaire et le développement des canaux (Delouis et al., 2001). Après la puberté, le développement mammaire entre dans une phase de « croissance allométrique » où l'organe se développe plus rapidement que le reste du corps. Des cellules épithéliales commencent à bourgeonner à l'extrémité des canaux, formant les précurseurs des

alvéoles. Le tissu adipeux joue un rôle de réserve énergétique, fournissant un soutien métabolique aux cellules épithéliales durant la gestation (**Briskin et O'Malley, 2010 ; Macias et Hinck, 2012**). Au cours de la seconde moitié de la gestation, les cellules épithéliales mammaires (CEM) prolifèrent et s'organisent en acini, entraînant la formation d'un réseau dense de lobules et d'alvéoles, tandis que le tissu adipeux régresse (**Neville et al., 1998**).

4.2. Lactogénèse

La lactogénèse est un processus complexe, principalement régulé par la prolactine, qui englobe l'ensemble des phénomènes initiant la lactation et la synthèse du lait (**Johnson et Everitt, 2002**). Elle se manifeste par une série de transformations de l'épithélium mammaire, permettant à la glande de passer d'un état non différencié en début de gestation à un état de lactation fonctionnelle dans les jours suivant la mise basse (**Beaudry et al., 2007**). Quelques jours avant la parturition, les CEM subissent une différenciation et une polarisation, leur permettant d'absorber les précurseurs du lait par leur pôle basal et d'acquérir les caractéristiques structurales nécessaires à une synthèse protéique intense et une sécrétion active (**Deloui et al., 2001**).

4.3. Galactopoïèse

La galactopoïèse correspond à la phase de maintien de la lactation tout au long de l'allaitement. Ce processus est le résultat d'une action neurohormonale déclenchée par le stimulus de la succion ou la stimulation du mamelon (**Lebas, 2002 ; Tucker, 2000**).

4.4. Involution

L'involution désigne le mécanisme par lequel la glande mammaire se restructure, en réaction à l'accumulation de lait, provoquant la régression du tissu alvéolaire par apoptose (**Macias et Hinck, 2012**). Une fois l'involution achevée, la glande mammaire retourne à un état de repos, présentant une morphologie proche de celle post-pubertaire, en attendant une éventuelle gestation (**Watson, 2006**).

L'involution est le mécanisme par lequel la glande mammaire se restructure après la fin de la lactation. En réponse à l'accumulation de lait, le tissu alvéolaire régresse par apoptose (**Macias et Hinck, 2012**). Une fois l'involution achevée, la glande mammaire retrouve un état de repos morphologiquement similaire à celui post-pubertaire, en attente d'une nouvelle gestation (**Watson, 2006**).

Chapitre II

La régulation de la fonction de la glande mammaire durant les différents cycles

1. Régulation endocrinienne de la glande mammaire

Différentes recherches sur les ablations d'organes accompagnées de traitements hormonaux ont démontré l'importance des stéroïdes ovariens (œstrogènes et progestérone=PR), des hormones hypophysaires (prolactine=PRL et hormone de croissance=GH) ainsi que des glucocorticoïdes surrénaliens (GC) dans le développement de la glande mammaire durant les différentes phases de la vie de l'animal (foetale, juvénile et post-pubertaire) (Hélène et Djiane, 1988) (figure 4).

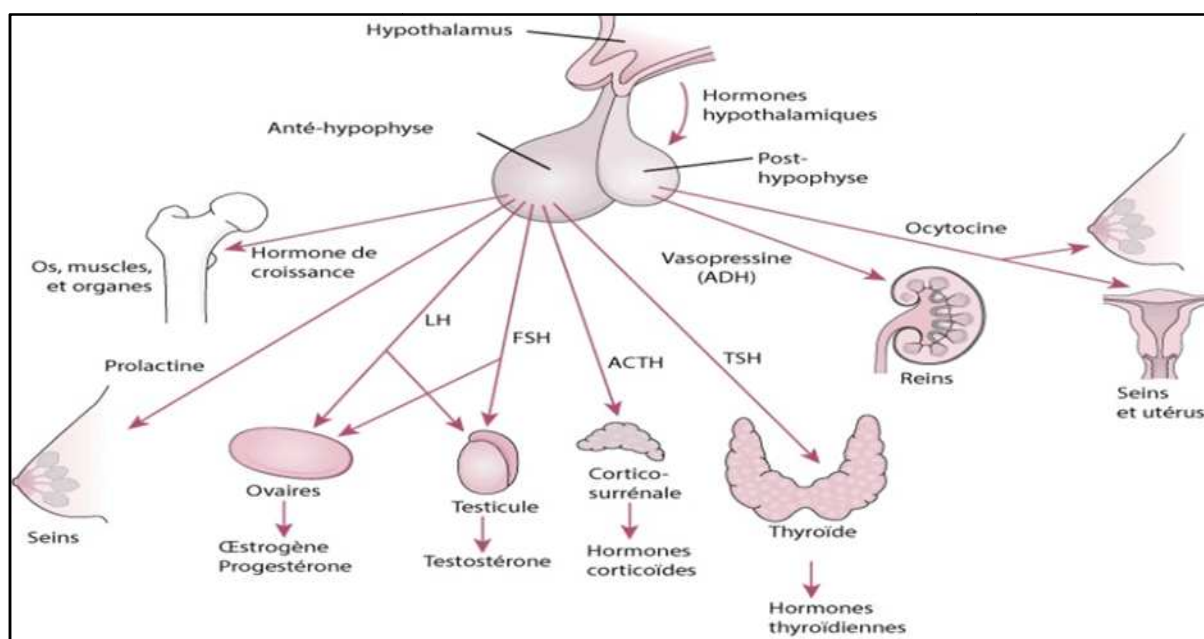


Figure 4 : Hormones hypophysaire et leurs organes cibles (Young, 2022).

Plusieurs hormones et facteurs ayant des fonctions cruciales ont été identifiées dans le processus de mammogenèse (œstradiol, PR, PRL, EGF, TGF) et stimulent la multiplication de ces cellules (Houdebine, 2007). Le développement mammaire est également influencé par d'autres éléments tels que l'hormone de croissance (GH), les GC, l'insuline et les androgènes (Nelson et Bissell, 2006). Néanmoins, leurs fonctions spécifiques demeurent compliquées et pas entièrement clarifiées (Hue-Beauvais, 2014 ; Roux, 2013) (figure 5).

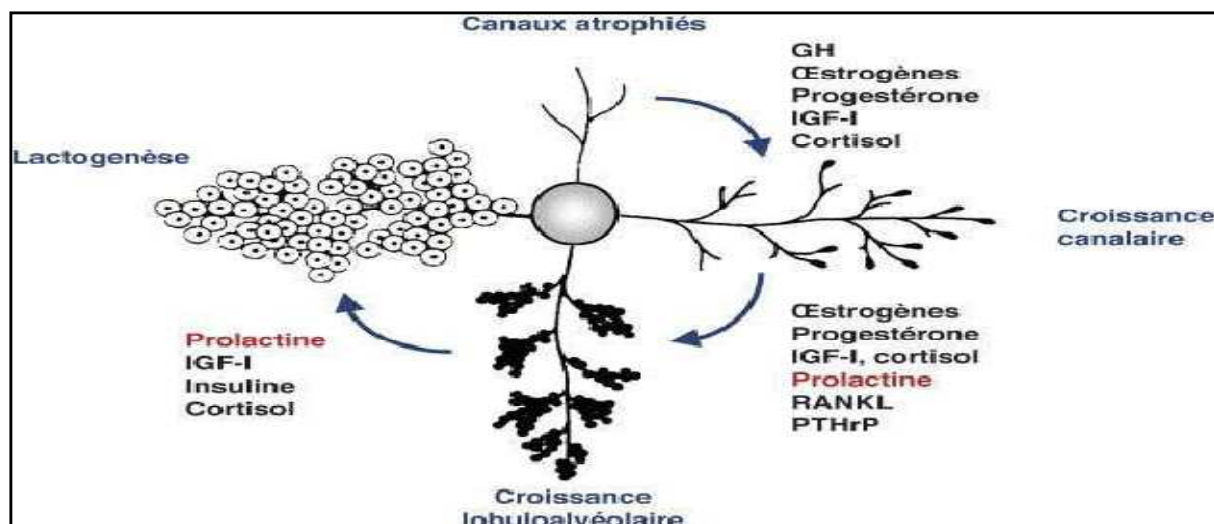


Figure 5 : Schéma du développement de la glande mammaire au cours d'un cycle de lactation et son contrôle hormonal. **IGF1**: Insulin growth factor I, **GH**: Growth hormone, **PTHrP**: Parathyroid hormone-related peptide, **T3**: 3,3',5-triiodothyronine (d'après Cherifi, 2014).

1.1. Œstrogènes

Le développement significatif du tissu mammaire débute à la puberté. C'est sous l'influence des stéroïdes ovariens, dont les niveaux augmentent cycliquement après la puberté, que la glande mammaire commence son développement. Cependant, cette croissance est initialement limitée, se manifestant principalement par l'établissement d'un réseau de canaux chez la plupart des espèces (Head et al., 1982). Les œstrogènes stimulent la prolifération cellulaire des canaux, du tissu conjonctif et du tissu adipeux (Briskin & O'Malley, 2010). L'œstradiol est l'hormone prédominante dans la croissance mammaire, son action principale étant la dégradation de la matrice extracellulaire, laquelle, en état de repos, inhiberait la division cellulaire.

En outre, les œstrogènes favorisent la synthèse de leurs propres récepteurs ainsi que ceux de la progestérone, et augmentent la vascularisation du tissu palléal (Roux, 2013).

1.2 Progestérone (PR)

Durant la gestation, les niveaux plasmatiques de progestérone, principalement sécrétée par le placenta, sont élevés. Cette hormone est reconnue pour stimuler le développement de la glande mammaire, bien que son activité soit maintenue à un niveau modeste (Houdebine et al., 1983). Il a été démontré que la progestérone, même inactive seule, potentialise l'effet des œstrogènes sur la sensibilité du tissu mammaire aux facteurs de croissance et aux hormones lactogènes (Head et al., 1982 ; Nicholas et al., 1981).

La progestérone joue un rôle central dans les processus reproductifs, notamment dans l'établissement et le maintien de la grossesse. Elle est essentielle pour l'induction des ramifications latérales et de l'alvéologénèse, étapes indispensables à la formation d'une glande mammaire fonctionnelle pour la lactation. Au niveau des cellules épithéliales mammaires, la progestérone interagit avec deux récepteurs, PR-A et PR-B ; cependant, seul le récepteur PR-B est indispensable pour son effet proliférant sur ces cellules (**Mulac-Jericevic et al., 2003**).

1.3. Hormone de croissance (GH)

L'hormone de croissance (GH), également connue sous le nom d'hormone somatotrope (STH), est une hormone polypeptidique synthétisée par les cellules somatotropes de l'antéhypophyse (**Chilliard, 1988 ; Kugler, 2014**). Sa fonction principale est de promouvoir la croissance du squelette et des tissus mous (**Kelly et al., 1990**). La GH pourrait également stimuler directement le développement de la glande mammaire. En effet, le complexe mammogène optimal *in vitro* contient cette hormone (**Lyons et al., 1958**), et la GH stimule la production d'un facteur de croissance spécifique aux cellules épithéliales dans les adipocytes mammaires (**Rudland et al., 1984**). Il semblerait donc que l'action de la GH au niveau mammaire requière un intermédiaire physiologique. Les somatomédines, ou facteurs de croissance insuline-like (IGFs), sont susceptibles de jouer ce rôle médiateur, leur production hépatique étant dépendante de la GH (**Hélène et Djiane, 1988**).

Les mécanismes par lesquels la GH exerce un effet galactopoïétique restent à élucider. La GH favorise la lipolyse en s'opposant à la lipogénèse induite par l'insuline et en stimulant la dégradation des lipides dans les adipocytes (**Peel et Bauman, 1987**). De plus, la GH participe à la redistribution des nutriments vers la glande mammaire et augmente significativement le flux sanguin mammaire (**Johnsson et Hart 1986**). Cette augmentation de l'apport en nutriments, due à une circulation sanguine accrue, entraîne une hausse notable de la production et de la sécrétion de lait par la glande mammaire. Ces diverses actions de la GH sur les tissus périphériques contribuent à l'amélioration de l'activité synthétique de la mamelle.

Sécrétée par l'hypophyse antérieure, la GH stimule la croissance et la multiplication cellulaire. À la puberté, la GH active son récepteur situé dans le stroma mammaire, induisant la production locale d'Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1), qui stimule à son tour la prolifération des cellules épithéliales mammaires (CEM) (**Kelly PA et al., 2002**).

1.4. Hormone lactogène placentaire (PL)

L'hormone lactogène placentaire (PL), une hormone associée à la gestation et sécrétée par la partie fœtale du placenta, présente des caractéristiques similaires à celles de l'hormone de croissance (GH) et de la prolactine (PRL). Au niveau des cellules épithéliales mammaires (CEM), la PL se lie à des récepteurs membranaires hétérodimériques, composés de sous-unités de récepteurs de GH et de PRL (**Helman et al., 2001**). Les fonctions de cette hormone sont directement liées à sa quantité produite par le placenta, qui varie selon les espèces. La PL est notamment synthétisée par le placenta des ruminants, des rongeurs et des humains, mais elle est absente chez les lapins (**Servely et al., 1983**).

1.5. Prolactine (PRL)

La prolactine (PRL) est une hormone synthétisée et sécrétée par les cellules lactotropes de l'antéhypophyse, reconnue pour son rôle dans l'induction de la montée laiteuse post-partum (**Kuhn, 2002**). Composée de 199 acides aminés, cette hormone est libérée de manière pulsatile dans la circulation sanguine selon un rythme circadien, atteignant son pic maximal durant la nuit et son minimum pendant la journée (**Touraine et Goffin, 2005**).

Présente chez tous les vertébrés, la prolactine est particulièrement bien étudiée chez les mammifères, où elle joue un rôle indispensable à chaque étape du développement mammaire : de la croissance de la glande à l'initiation et au maintien de la production de lait (**Charles et Marie-Claire, 2001; Macias et Hinck, 2012 ; Sapin, 2011**). Ses effets s'exercent en synergie avec d'autres hormones, telles que l'œstradiol, la progestérone, les glucocorticoïdes, la GH, l'hormone lactogène placentaire, l'insuline, les hormones thyroïdiennes, ainsi que divers facteurs de croissance (**Kelly et al., 1990**). De surcroît, la prolactine contribue à l'activation de l'expression des protéines constitutives du lait, comme la protéine acide du petit-lait (WAP) et les caséines (**Eirew et al., 2008 ; Ibarra et al., 2007**).

La sécrétion de prolactine est finement régulée à deux niveaux : un niveau central impliquant l'hypothalamus, et un niveau périphérique où interviennent la sphère génitale et la thyroïde. Cependant, le rôle inhibiteur exercé par les facteurs hypothalamiques, notamment la dopamine, est prédominant dans la régulation de la prolactine (**Sapin, 2011**). Au niveau de la régulation périphérique, il est observé que les œstrogènes favorisent la libération de prolactine, mais paradoxalement, ils inhibent la sécrétion lactée. Quant à la progestérone, elle exerce un effet inhibiteur sur la production de prolactine (**Fischer-ghanssia et Ghanassia, 2009**).

1.6. Glucocorticoïdes (GC)

Dans la majorité des espèces étudiées, les glucocorticoïdes, produits par les glandes surrénales, potentialisent l'effet de la prolactine sur la glande mammaire (**Devinoy et Houdebine, 1977**). Ces hormones agissent à deux niveaux : d'une part, elles influencent la stabilité des ARN messagers et, d'autre part, elles modulent la transcription des gènes des protéines du lait (notamment la β -caséine) en se liant à des séquences spécifiques de l'ADN (éléments de réponse aux glucocorticoïdes) et/ou en interagissant avec d'autres facteurs de transcription, tels que STAT5 (**Brennan et al., 2008 ; Sheffield, 1998**). Des études **in vivo** ont montré que l'administration de glucocorticoïdes, associée à un traitement œstro-progestatif pour induire la lactation, favorise une augmentation de la production laitière chez la brebis (**Head et al., 1980**).

1.7. Ocytocine (OT)

L'ocytocine (OT), un nanopeptide cyclique endogène, est principalement synthétisée par les neurones magnocellulaires des noyaux paraventriculaires et supraoptiques de l'hypothalamus (**Katherine, 2019**). Elle est ensuite transportée par les axones neuronaux jusqu'à la neurohypophyse (post-hypophyse), où elle est stockée avec sa protéine de liaison, la neurophysine 1, en attente de sa libération. Les cellules lactotropes de l'antéhypophyse possèdent des récepteurs à l'OT, et sa liaison à ces récepteurs stimule l'augmentation de la sécrétion de prolactine (**Pratelli, 2014**).

L'ocytocine présente dans la circulation sanguine peut provenir de deux sources : le système hypothalamo-neurohypophysaire ou divers tissus périphériques, tels que l'utérus, le placenta, les testicules, le thymus, les glandes mammaires, les reins, le cœur, l'aorte et la veine cave (**Wang, 2009**). Au niveau de la glande mammaire, en réponse à la succion du nourrisson, l'ocytocine induit la contraction des cellules myoépithéliales, facilitant ainsi l'éjection du lait produit par les acini vers les canaux galactophores et, finalement, le mamelon (**Lollivier et al., 2006**). L'OT est libérée par l'hypophyse sous forme de décharges pulsatiles dans la circulation sanguine durant le travail, afin de déclencher les contractions utérines (**Moberg et al., 2019**). Sa sécrétion peut être diminuée, voire complètement inhibée, par le stress et les émotions.

2. Régulation hormonale de la mammogénèse

Le processus de mammogénèse est régulé par plusieurs hormones aux fonctions essentielles. L'œstradiol et la progestérone, initialement synthétisées par le corps jaune durant la gestation, exercent une action directe sur les cellules souches des canaux mammaires. Leurs effets peuvent être simultanés ou successifs, et dépendent de relations de concentration

précisément établies. La prolactine, même à des concentrations faibles en début de gestation, ainsi que certains facteurs de croissance (EGF, TGF), stimulent la prolifération de ces cellules (**Houdebine, 2007**).

La progestérone, quant à elle, inhibe fortement la production de lait pendant la gestation. Elle agit en synergie avec l'œstradiol sur la portion distale du galactophore pour induire la formation et la différenciation des acini, permettant ainsi l'organisation de la glande mammaire en un système sécrétoire. La sécrétion lactée ne devient pleinement active qu'après la libération de prolactine. Une eutrophie mammaire implique donc un équilibre quantitatif et temporel entre l'œstradiol et la progestérone (**Roux, 2013**). L'œstradiol, en augmentant le nombre de récepteurs à la PRL, exercerait son action via ses propres récepteurs pour réduire le nombre de récepteurs à la progestérone, amplifiant ainsi l'effet de la PRL (**Delouis et al., 2001**).

Le développement mammaire est également influencé par d'autres facteurs, tels que l'hormone de croissance, les glucocorticoïdes, l'insuline, la thérapie hormonale substitutive (THS) et les androgènes. Cependant, leurs rôles spécifiques restent complexes et ne sont pas encore entièrement élucidés (**Roux, 2013**).

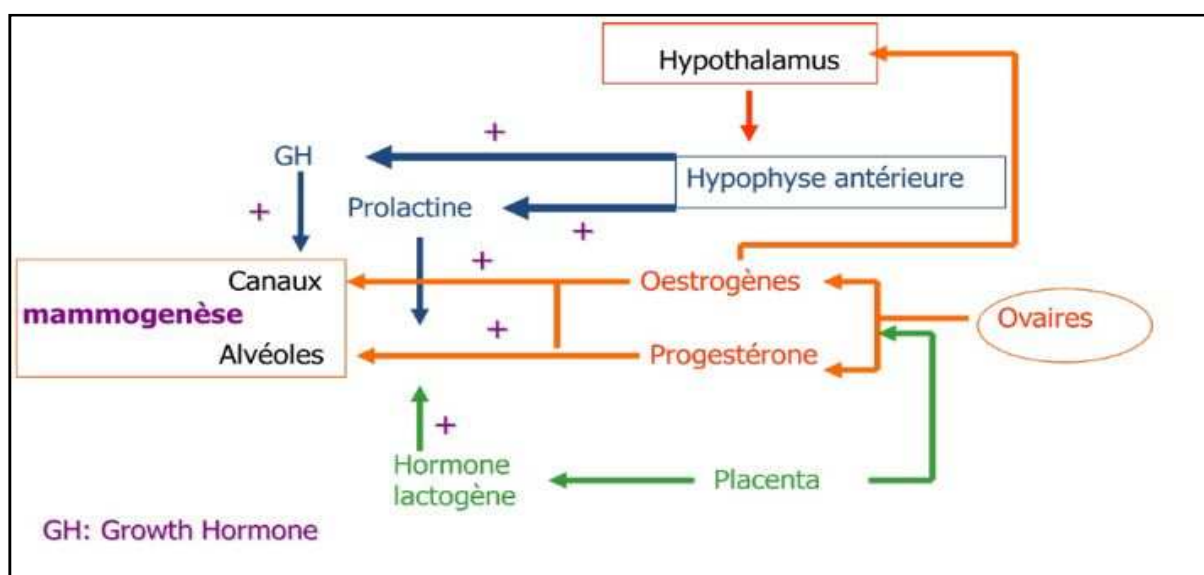


Figure 6 :Régulation neuroendocrinienne de la mammogénèse (**Delouis et al., 2001**).

3. Régulation neuroendocrinienne de la lactogénèse

La lactogénèse est initiée par des modifications hormonales majeures survenant après la parturition. Ces changements incluent une augmentation rapide des taux de prolactine et de glucocorticoïdes, associée à des niveaux élevés d'œstrogènes et une chute drastique de la

progestérone. Les caractéristiques de la lactation varient considérablement d'une espèce à l'autre. Chez les rongeurs, la lactation est de courte durée (environ 20 jours) et s'accompagne d'un allaitement quasi continu. Chez la lapine, la période de lactation s'étend sur environ un mois, mais la fréquence des tétées est nettement plus faible (une fois par jour). Chez la femme, la lactation peut persister plusieurs années, avec une fréquence d'allaitement variable. Le sevrage, marquant la fin de la lactation, se caractérise par une diminution progressive de la fréquence des tétées chez les jeunes ou des traites chez les ruminants laitiers (**Macias et Hinck, 2012**). Durant la gestation, la lactogénèse est sous la dépendance de la prolactine (**Lebas, 2002**), mais elle est inhibée par les œstrogènes et la progestérone (**Johnson et Everitt, 2002**). Au moment de la parturition, une chute rapide du taux de progestérone est observée. Grâce à la libération d'ocytocine, l'activité de la prolactine est stimulée, favorisant ainsi l'éjection du lait dans une glande déjà développée (**Johnson et Everitt, 2002 ; Lebas, 2002 et Thibault et Levasseur, 1991**)(Figure 7).

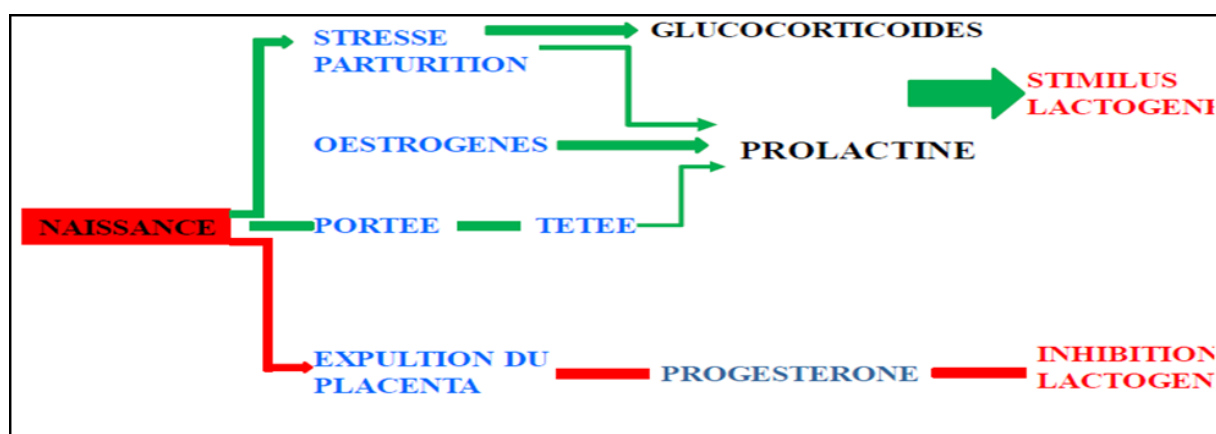


Figure 7 :Régulation hormonal de la lactogénèse (**Delouis et al., 2001**).

4. Induction de la sécrétion du lait

Avant même la parturition, la glande mammaire initie une production limitée de lait. Cependant, la véritable lactation ne se déclenche qu'au moment de la mise bas. Il est établi que cette induction est principalement due à la diminution des niveaux de progestérone. Toute interruption prématurée d'une gestation avancée est associée à une lactation qui peut être régulée par un traitement progestatif. Chez la lapine, une réduction naturelle de la progestérone survient spontanément après la moitié de la gestation. Ce phénomène est corrélé à une libération prématurée de lait, laquelle peut être retardée par l'administration de progestérone (**Assari et al., 1974**).

5. Mécanisme d'entretien de la lactation

Durant l'allaitement, les hormones hypothalamiques, libérées en réponse à un réflexe neuroendocrinien, entraînent une augmentation des concentrations plasmatiques d'hormones hypophysaires, notamment la prolactine (PRL), l'hormone adrénocorticotrope (ACTH), la thyroïdostimuline (TSH) et l'hormone de croissance (GH). Ces hormones agissent sur divers tissus, contribuant au maintien de l'équilibre métabolique global de la femelle en lactation. Plus spécifiquement, la GH joue un rôle crucial dans la redistribution de l'énergie issue de l'alimentation vers la glande mammaire et les tissus de réserve (Delouis et al., 2001) (Figure 8).

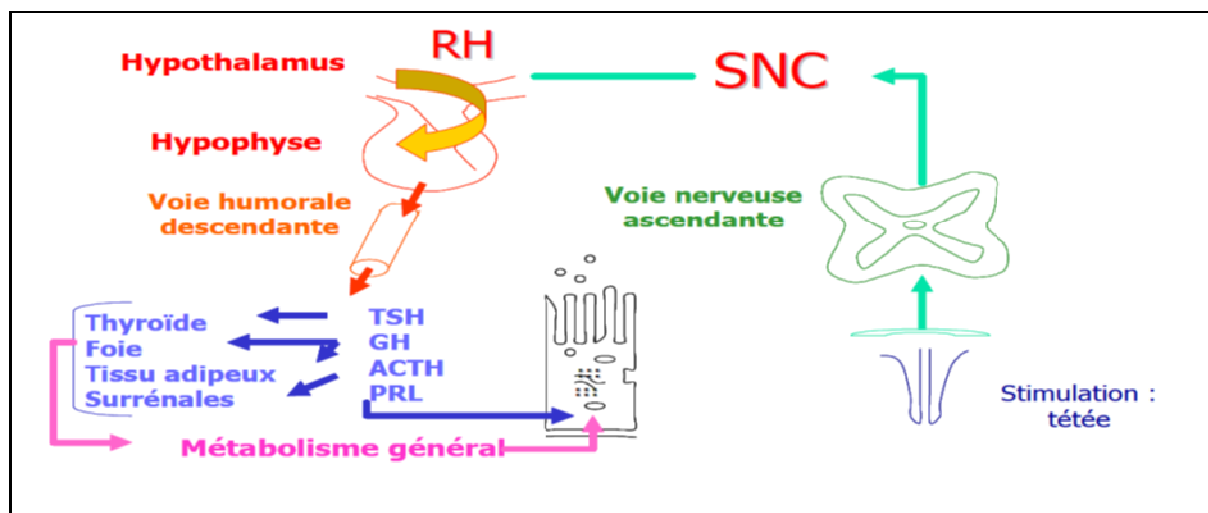


Figure 8 : Réflexe neuroendocrinien d'entretien de la lactation (Delouis et al., 2001).

6. Mécanisme de la lactation

La production et le maintien de la lactation sont initiés par l'allaitement ou la traite. Les stimuli nerveux, captés par les terminaisons sensorielles de la mamelle, sont transmis à la moelle épinière, puis à l'hypothalamus, et enfin à l'antéhypophyse. Cette dernière libère un complexe hormonal galactopoïétique dans la circulation sanguine, incluant la prolactine (PRL), l'hormone de croissance (GH), la thyroïdostimuline (TSH) et l'hormone adrénocorticotrope (ACTH). Ces hormones induisent des modifications métaboliques en agissant sur la thyroïde, le foie, le tissu adipeux et les glandes surrénales (Lebas, 2002).

La succion stimule la sécrétion immédiate d'ocytocine. L'augmentation de la pression intramammaire qui en résulte entraîne l'éjection du lait, qui sera ingéré par les lapereaux (Lebas, 2002). À chaque tétée, la succion provoque un double pic de libération hormonale : l'ocytocine (OT), qui favorise l'éjection du lait, et la prolactine (PRL), responsable de sa production (Delouis et al., 2001).

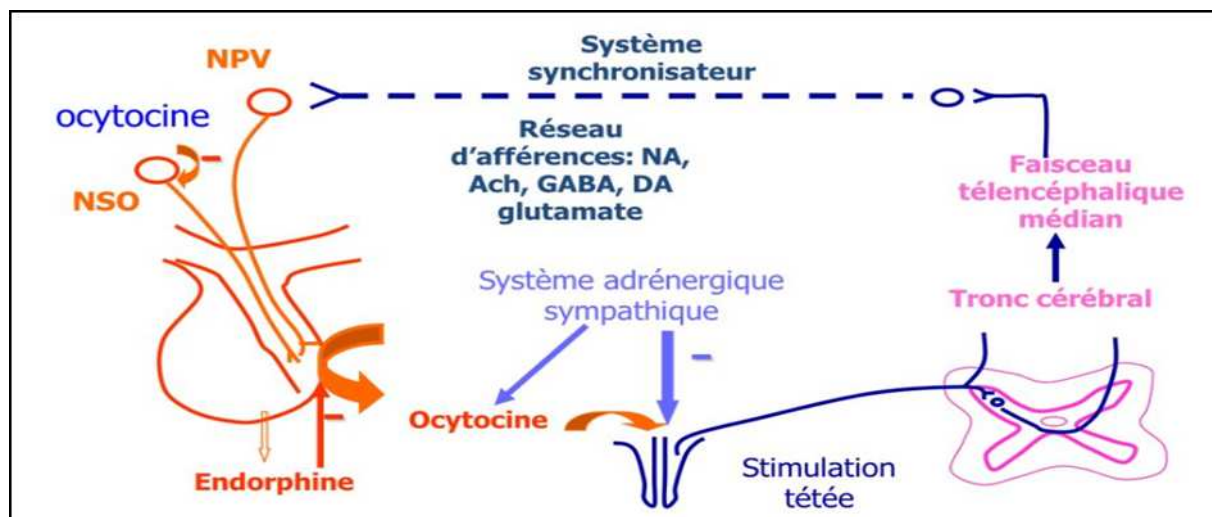


Figure 9 : Reflexe neuroendocrinien de l'éjection de lait (Delouis et al., 2001).

7. Facteurs de variation de la production laitière

La production laitière chez la lapine est influencée par une combinaison de facteurs intrinsèques à l'animal et de facteurs environnementaux.

7.1. Facteurs liés à l'animal

7.1.1. Facteurs génétiques

Le patrimoine génétique des lapines a un impact significatif sur leur capacité de production laitière. Par exemple, **Zerrouki et al.,(2005)** ont rapporté une production de 2180 g chez les lapines de la population algérienne, contre 2264 g pour les lapines de race blanche (**Zerrouki et al.,2012**). Concernant l'héritabilité de la production laitière, les données varient entre les auteurs. Il est généralement admis que l'héritabilité de ce caractère est faible. **Ayyat et al., (1995)** ont estimé un taux d'héritabilité fluctuant entre 0,09 et 0,22 durant les trois premières semaines chez la race Néo-Zélandaise, tandis qu'**Ahmed(1997)** a observé une variation de 0,064 à 0,121 pour les lapines Néo-Zélandaises et de 0,014 à 0,261 pour les Californiennes sur la même période. La production laitière est principalement attribuée à l'influence maternelle et aux effets non héréditaires (**Hassan, 2005**).

7.1.2 Parité

La parité exerce un impact notable sur la production laitière des lapines (**Ayyat et al., 1995 ; Khalil, 1994**), celle-ci augmentant jusqu'à la troisième portée avant de se stabiliser (**Cascado et al., 2006**). **Zerrouki et Lebas(2004)** ont constaté, chez la population locale algérienne, une augmentation de la production laitière avec l'avancement de la parité, notant que la production des multipares excède celle des primipares de 30%.

7.1.3. Taille de la portée

La production laitière des lapines s'accroît en fonction du nombre de lapereaux allaités ; cependant, la quantité de lait ingérée individuellement par chaque lapereau diminue légèrement (**Lebas, 2002 ; Mohamed et Szendro, 1992; Zerrouki et Lebas, 2004**). Dans les élevages cunicoles, il est courant de réduire la taille des portées. Ainsi, une diminution de 60% de la taille d'une portée (de 10 à 4 lapereaux allaités) n'entraîne qu'une réduction de 13% de la production laitière totale (**Fortun-Lamothe et Lebas, 1994**).

7.2.4. Etat physiologique de la femelle

Le statut physiologique de la femelle est un déterminant crucial de la production laitière. En raison du chevauchement de la lactation et de la gestation chez la lapine, la production laitière diminue progressivement jusqu'à s'interrompre quelques jours avant la mise bas(**Fortun-Lamothe, 2003; Lebas, 2002**). Selon **Hassan2005**, la production de lait commence à décliner après le vingtième jour post-partum. Contrairement à d'autres mammifères, la lapine est capable de mener simultanément une gestation et une lactation (**Theau-Clément, 2005**). Par conséquent, les besoins nutritionnels associés à l'allaitement et au développement fœtal s'intensifient (**Parigi-Bini et al., 1992**), entraînant une mobilisation accrue des réserves corporelles.

Pour gérer cette situation, **Fortun-Lamothe(2003)** a suggéré de fournir une alimentation riche en fibres aux lapines reproductrices entre le sevrage et la reproduction, afin d'améliorer leur capacité d'ingestion ultérieure et de limiter la perte de poids corporel. De plus, une réduction de la taille de la portée (8 à 9 lapereaux pour les primipares, contre 10 à 11 ou plus pour les multipares) contribue à alléger les exigences nutritionnelles des jeunes lapines (**Fortun-Lamothe et Lebas, 1994**). La diminution de la lactation réduit la dépendance aux réserves corporelles chez les primipares (**Feugier et al., 2005**), leur permettant ainsi de bénéficier d'une phase de tarissement pour reconstituer leurs réserves.

7.2. Facteurs liés à l'environnement

7.2.1. Alimentation

La production laitière est directement dépendante de l'alimentation durant la période d'allaitement (**Fortun, 1994**). Il est important de noter que les besoins énergétiques et nutritionnels pour la production de lait sont significativement supérieurs à ceux requis pour le développement utérin. Selon l'**INRA 1989**, une augmentation de la concentration protéique de l'alimentation au-delà de 21% favorise une hausse de la production laitière. Celle-ci s'accroît également lorsque l'aliment est riche en graisses (**Fortun-Lamothe, 1998b ; Fortun-Lamothe, 2003**), le lait s'enrichissant alors en matières grasses et en protéines. En revanche, si l'énergie additionnelle est apportée par l'amidon, la production laitière chez les femelles reste faible (**Fortun et Lebas, 1994 ; Fortun-Lamothe, 2003**).

7.2.2. Effet saison

Comme l'ont indiqué **Ayyat et al.,(1995)**, la saison de mise bas exerce une influence notable sur la production laitière après le septième jour, ainsi que sur la production totale au vingtième jour. Selon **Ahmed(1997)**, la saison a un effet significatif sur la production durant la troisième semaine et à 21 jours. D'après **Hassan(2005)** a rapporté qu'en Égypte, aucune influence significative de la saison sur la production laitière des vaches locales n'a été constatée. Cependant, il a souligné que les femelles de Nouvelle-Zélande présentent une production supérieure en hiver, tandis que les Baladi Noir le font au printemps.

Chapitre III

**Les perturbateurs
endocriniens**

1. Perturbateurs endocriniens

1.1. Définition

Les perturbateurs endocriniens (PE) sont des substances chimiques omniprésentes dans notre environnement, capables d'altérer le fonctionnement du système hormonal chez les animaux et les êtres humains (Mnif *et al.*, 2011). Contrairement aux substances toxiques qui induisent des destructions ou des lésions cellulaires avec des répercussions immédiates, l'action des PE est plus insidieuse. Ils contribuent progressivement à l'inactivation cellulaire, rendant le risque difficilement identifiable au moment de l'exposition. Cette perturbation peut ainsi persister silencieusement dans l'organisme et se transmettre aux générations futures.

En 2002, l'Organisation des Nations Unies (ONU) a défini les PE comme « des substances chimiques d'origines naturelle ou artificielle, étrangères à l'organisme, qui peuvent interférer avec le fonctionnement du système endocrinien et induire ainsi des effets délétères sur cet organisme ou sur des descendants ».

1.2. Voie d'exposition aux perturbateurs endocriniens

Les perturbateurs endocriniens sont présents dans une multitude de produits de consommation courante, tels que les plastiques, les pesticides, les denrées alimentaires, les cosmétiques, les meubles, les appareils électroniques et les vêtements (Mnif *et al.*, 2011). Bien que souvent présents à de faibles concentrations, les effets délétères des PE sont étroitement liés à la période et à la durée de l'exposition (Bezanson et Christoph, 2017).

1.3. Cible et mécanismes de perturbation

Les perturbateurs endocriniens exercent principalement leurs effets délétères sur trois axes hormonaux majeurs : l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique, l'axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien et l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (Pillière, 2005). Leur mode d'action sur le système endocrinien peut être classé en trois mécanismes principaux (Camard et Colombier, 2019)

* **Compétition au niveau des récepteurs** : Les PE peuvent agir comme agonistes ou antagonistes en se liant aux récepteurs hormonaux (Mrema *et al.*, 2013). Le principe de "clé et serrure" qui régit l'interaction hormone-récepteur peut être trompé par des substances chimiques perturbatrices dont la structure moléculaire est similaire à celle des hormones naturelles. Par exemple, le Distilbène agit comme un agoniste du récepteur à l'œstradiol.

* **Impact direct sur la synthèse, la libération ou la dégradation des hormones** : Les PE peuvent affecter directement les organes et les enzymes impliqués dans la production, la libération ou la dégradation des hormones (Alavanja *et al.*, 2004). Cela entraîne une

altération des concentrations hormonales sanguines, perturbant ainsi l'homéostasie. À titre d'exemple, l'atrazine, un herbicide, est suspectée d'activer l'aromatase, une enzyme clé dans la synthèse des œstrogènes.

* **Modulation de l'expression des récepteurs :** Certains perturbateurs endocriniens peuvent influencer l'expression des récepteurs hormonaux, soit en l'amplifiant, soit en la réduisant.

Ces substances sont impliquées dans divers problèmes de santé, incluant les troubles de la reproduction, les malformations congénitales, le développement de tumeurs hormono-dépendantes, les dysfonctionnements thyroïdiens et neurologiques, et même une diminution du ratio de naissances masculines (**Ruau, 2019**).

2. Pesticides

2.1. Définition

Le terme "pesticide" englobe diverses définitions, mais il est généralement défini comme une substance ou un mélange de substances destiné à prévenir, éradiquer ou contrôler tout organisme nuisible, incluant les vecteurs de maladies humaines ou animales, ainsi que les espèces végétales ou animales indésirables (**Alavanja et al., 2004**). Ces composés peuvent agir au niveau du système hypothalamo-hypophysaire, entraînant une perturbation des fonctions hormonales. Les pesticides sont parmi les rares substances à la fois toxiques et délibérément disséminées dans l'environnement (**Djabali et Khelili, 2009**).

Conformément aux définitions de l'**INRA** et du **Cemagref (2005)**, et à la Directive-cadre « Pesticides » **2009/128/CEE**, le terme "pesticide" dérive littéralement de "Pest" et "-cide", signifiant "qui tue les organismes nuisibles".

2.2. Classification des pesticides

La classification des pesticides prend en compte la toxicité de leur substance active et de leur formulation, les formes solides étant généralement considérées moins dangereuses que les formes liquides (**Who, 2019**). Les pesticides sont communément classés selon plusieurs critères : leur usage, leur cible biologique, leur mode d'action et leur nature chimique (**Kaur et al., 2019**).

2.2.1. Selon leur usage

2.2.1.1. Pesticides à usage agricole (produits phytopharmaceutiques)

Les produits phytopharmaceutiques sont des substances chimiques (minérales, organiques, de synthèse ou naturelles) utilisées pour protéger les cultures végétales contre les maladies et les organismes nuisibles.

2.2.1.2. Pesticides à usage non agricole (biocides)

Ces substances, nommés biocides, et qui partagent des similitudes avec les produits phytopharmaceutiques, sont employées pour l'entretien des lieux publics, des infrastructures de transport et des jardins ouverts au public (El Mrabet, 2008). Le **tableau II** englobe à la fois les produits phytopharmaceutiques et les biocides.

Tableau II : Produits phytopharmaceutiques et biocides.

Types de pesticides	Définitions
Produits Phytopharmaceutiques	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Selon la directive 91/414/CEE, on définit les produits phytopharmaceutiques comme « les substances actives et les mélanges contenant une ou plusieurs substances actives qui sont présentées dans la forme où elles sont fournies à l'utilisateur ». ❖ Sont utilisé pour protéger les plantes ou produits de la Végétation contre un organisme nuisible ; influencer les processus vitaux des plantes ; garantir la préservation des végétaux et éliminer les plantes ou parties de plantes indésirables.
Biocides	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Selon la directive dite "biocides" (98/8/CE), il s'agit de substances actives et de préparations contenant une ou plusieurs substances actives. ❖ Sont utilisé pour la préservation du bois, la désinfection ou L'éradication des organismes indésirables. Ils servent à les éliminer, les repousser, les neutraliser, à empêcher leur action ou à les combattre par des moyens chimiques ou biologiques.

2.2.2. Selon la cible biologique

Cette classification est basée sur le type d'organismes nuisibles à éliminer. On distingue généralement trois catégories principales (Boland et al., 2004) :

- * Herbicides : Représentant la catégorie de pesticides la plus utilisée à l'échelle mondiale, toutes cultures confondues, les herbicides visent à éliminer les plantes adventices qui concurrencent les cultures désirées, en inhibant leur croissance.
- * Fongicides : Ces substances sont employées pour contrôler la propagation des maladies végétales causées par des champignons ou des bactéries.

* Insecticides : Utilisés pour protéger les plantes contre les insectes, les insecticides agissent en éliminant ces derniers ou en entravant leur reproduction.

2.2.3. Selon leur mode d'action

Yadav et Devi(2017) décrivent plusieurs modes d'action des pesticides sur leurs cibles :

- * Action physique : Certains pesticides, comme l'argile activée, provoquent la mort par des mécanismes physiques.
- * Perturbation des protéines essentielles : Des substances telles que l'arsenic interfèrent avec les protéines vitales de l'organisme cible.
- * Blocage de la respiration : Le cyanure d'hydrogène, par exemple, inhibe les processus respiratoires.
- * Interférence avec le système nerveux : Le malathion agit en perturbant le fonctionnement du système nerveux.
- * Inhibition de la formation de chitine : Le diflubenzuron empêche la synthèse de la chitine, un composant essentiel de l'exosquelette de certains parasites.

2.2.4. Selon la nature chimique

La classification des pesticides selon leur nature chimique repose sur la substance active dominante présente dans les produits phytosanitaires. Les principales catégories incluent les pesticides inorganiques, organo-métalliques et organiques. Le **tableau III** illustre quelques familles chimiques de pesticides et leur classification en fonction de leur cible.

Le **Tableau III** : Quelques familles chimiques de pesticides et leur classement selon leur cible (**Boland et al., 2004**).

Famille chimique	Exemple de molécules	Classement selon Cible
Organochlorés	Chlordane, Lindane, Dieldrine et DDT, Heptachlore...	Insecticides
Organophosphorés	Malathion, Parathion, Chlorpyrifos, Diazinon	Insecticides
Carbamates	Asulame, diallate, terbucarbe, Triallate	Herbicides
Lactones macrocycliques	Abemctine, doramectine, Ivermectine...	Insecticides
Anthranilamides	Chlorantraniliprole, Rynaxypyr...	Insecticides

3. Sources d'exposition aux pesticides

L'exposition aux pesticides peut survenir de manière directe, lors de leur production ou de leur utilisation professionnelle ou domestique, ou de manière indirecte, par l'inhalation d'air contaminé, le contact avec des surfaces polluées, ou la consommation d'eau et de nourriture contaminées. Cette exposition concerne aussi bien les populations professionnellement exposées que la population générale (**Baldi et al., 2013 ; Cherin et al., 2012**).

4. Voies d'exposition aux pesticides

Calvet et al., (2005) ont identifié quatre voies principales par lesquelles l'être humain peut absorber des pesticides de toxicité variable :

4.1. Voie oculaire

Le risque de lésions oculaires dues aux produits chimiques est significatif, d'où l'importance cruciale de respecter scrupuleusement les consignes de sécurité et de porter les équipements de protection individuelle appropriés (**Kim et al., 2017**).

4.2. Voie orale (ingestion)

La voie orale est une voie d'exposition majeure, généralement associée à la consommation d'aliments ou de boissons contaminés. L'ingestion peut également survenir par contact avec des mains ou des objets souillés, ou par non-respect des règles d'hygiène (par exemple, absence de lavage des mains après manipulation) (**Piche, 2008**).

4.3. Voie cutanée

Les pesticides peuvent être absorbés par l'ensemble du revêtement cutané. Dans le contexte agricole, la voie cutanée représente la principale voie de pénétration lors des manipulations liées à l'entreposage, à la préparation, au nettoyage des équipements et aux travaux dans les champs traités (**Adamis et al., 1985 ; Bonsall, 1985**).

4.4. Voie respiratoire

L'inhalation est principalement liée aux opérations d'épandage. Les pesticides, souvent utilisés sous forme de brouillard, d'aérosol ou de gaz, sont facilement inhalables. Ils peuvent également se fixer sur des particules de poussière en suspension ou être présents dans la fumée de cigarette (**Cherin et al., 2012**).

5. Toxicité aux pesticides

Les pesticides sont conçus pour cibler les fonctions vitales ou la reproduction des espèces nuisibles, en perturbant des processus tels que le système nerveux, le métabolisme, la respiration cellulaire, la signalisation, la mitose ou la synthèse de protéines essentielles à la

survie de ces organismes. Cependant, la toxicité d'un pesticide n'est pas spécifique à l'espèce cible et peut s'étendre à d'autres espèces (El-Azzouzi, 2013).

La toxicité d'un pesticide est déterminée par sa voie d'absorption, ses propriétés chimiques et son mécanisme métabolique. Les effets indésirables sont influencés par la dose administrée, le mode d'administration, la nature et l'intensité de l'atteinte, ainsi que le moment de l'exposition. Les effets aigus se manifestent sur une courte durée (minutes, heures, jours), tandis que les effets chroniques n'apparaissent qu'après une exposition prolongée (semaines, mois, années). Les effets locaux se produisent au site de contact, alors que les effets systémiques se manifestent à distance du point d'exposition initial (Lapointe, 2004). Le (tableau IV) récapitule les différents types de toxicités.

Tableau IV : Différents types de toxicités et leurs définitions.

Types de toxicité	Définitions
Aiguë (à court terme)	<ul style="list-style-type: none"> • La toxicité aiguë est évaluée par la DL50, dose unique de pesticide tuant 50% des animaux au laboratoire (Lauchue, 2007 ; Mosbah, 2008; Samuel et Saint-Laurent, 2001). • Les effets aigus des pesticides sont rapides et leur compréhension aide à évaluer la toxicité et les risques (Dorothee, 2011). • Le temps de réaction à une intoxication aiguë aux pesticides varie selon le produit, la dose, l'absorption, la sensibilité individuelle et d'autres éléments (Cherin et al., 2012).
Subaiguë	<ul style="list-style-type: none"> • Les intoxications subaiguës, causées par des poisons à effet cumulatif et se développent en quelques semaines (Fournier, 1970). • Effets résultant d'une exposition répétée à une substance sur une période courte, généralement jusqu'à 28 jours.
Subchronique	<ul style="list-style-type: none"> • L'exposition fréquente et généralement quotidienne des animaux à la substance testée sur une période prolongée, typiquement de 28 à 90 jours. • Ces tests permettent d'obtenir des informations sur les organes visés par le composé et les effets toxiques majeurs qu'il provoque (Timbrell, 2002).
Chronique (à long terme)	<ul style="list-style-type: none"> • L'intoxication chronique résulte d'une exposition répétée à de faibles doses de toxique, avec des effets néfastes pouvant apparaître des mois ou des années plus tard. • Les effets d'une intoxication chronique peuvent se manifester pendant ou après l'exposition, et l'identification de la cause est compliquée en cas d'exposition à plusieurs toxiques dont l'action peut être complexe et indirecte (Bensakhria, 2018). • Contrairement à l'évaluation du seuil mortel en toxicité aiguë, la toxicité chronique vise à déterminer, par des tests standardisés sur animaux, la Dose Sans Effet (DSE) ou NOAEL, qui est la dose quotidienne n'induisant pas d'effets nocifs sur la santé. • Ces essais sur la toxicité chronique permettent d'évaluer le potentiel cancérigène, la neurotoxicité et les effets sur la reproduction d'une substance (Dorothee, 2011 ; Plante et al., 2003).

6. Effet sur la reproduction et le développement

Des études menées sur des modèles animaux suggèrent que certains pesticides peuvent avoir des conséquences délétères sur la reproduction et le développement. Ces effets, non tératogènes, peuvent se manifester par des anomalies embryonnaires (malformations, retards de croissance et de développement), des fausses couches, des naissances prématurées, une diminution de la fertilité, la stérilité, une baisse de la libido, ainsi qu'une réduction de la production et de la mobilité des spermatozoïdes (**Samuel et Saint Laurent (2001)**).

De plus, les pesticides sont considérés comme des contaminants chimiques exogènes majeurs affectant la fertilité. Leur impact s'étend à l'ensemble du processus reproductif, depuis la gamétogenèse jusqu'à la maturité sexuelle, en passant par la fécondation, l'implantation de l'œuf et le développement embryonnaire et foetal (**Renauld-Roger et al., (2005)**).

Bien que les mécanismes précis par lesquels les pesticides affectent la reproduction restent largement méconnus, il est émis l'hypothèse qu'ils pourraient perturber les systèmes hormonaux, les facteurs de croissance, les neurotransmetteurs, ou même induire des altérations du matériel génétique. Cependant, ces impacts sont probablement de faible intensité, ce qui rend leur identification complexe. Certaines recherches suggèrent qu'une exposition paternelle aux pesticides entre le troisième et le sixième mois de grossesse pourrait avoir une toxicité foetale. Par ailleurs, des difficultés de conception chez les femmes pourraient être liées à la similitude structurelle de certains pesticides, notamment les organophosphorés et certains herbicides, avec les œstrogènes (**De Jaeger et al., 2012**).

CONCLUSION

Ces dix dernières années, l'impact des pesticides sur la santé humaine, animale et environnementale est devenu une préoccupation majeure pour le public. De plus, plusieurs études épidémiologiques ont mis en évidence un lien entre l'exposition professionnelle aux pesticides et l'apparition de certaines maladies chez les personnes concernées.

Dans ce contexte, l'objectif de la présente étude était d'évaluer l'effet d'un pesticide sur le tissu épithélial mammaire chez des lapines de souche synthétique traitées comparé à des lapines témoins non traitées et les résultats préliminaires soulèvent de nouvelles questions pour la suite de cette recherche et mènent à certaines recommandations telles que des recherches qui devraient être menées pour évaluer ces effets sur d'autres organes telles que l'appareil reproducteur de la lapine, notamment les ovaires, les cornes utérines et le col de l'utérus et la réalisation d'études morphométrique, immunohistochimique, biochimique et hormonale.

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

A

Adamis, Z., Antal, A., Füzesi, I., Molnar, J., Nagy, L., & Susan, M. (1985). Occupational exposure to organophosphorus insecticides and synthetic pyrethroid. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 56(4), 299–305. <https://doi.org/10.1007/bf00405271>.

Ahmed, E., G.A. (1997). Productive performance of different exotic strains rabbits. Thesis, Fac. Agric. Ismailia, Suez Canal Univ, Egypt.

Akers, R.M. (2002). Lactation and the mammary gland. Iowa State Press, Ames Iowa.

Alavanja, M. C. R., Hoppin, J. A., & Kamel, F. (2004). Health effects of chronic pesticide exposure: Cancer and neurotoxicity. *Annual Review of Public Health*, 25, 155–197.

Amroun-Laga. (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 MAMMARI de Tizi Ouzou. Algérie.

Anderson Lynn C., Renard James G., Otto Glen M., Pritchett Corning., Kathleen R., et 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).

Arvy, (1974). Sexualité et reproduction des mammifères domestiques et de laboratoire. Paris. Maloine Editeur. 457 P.

Arvy. (1974). cités par **Vaissaire. (1977).** Sexualité et reproduction des mammifères domestiques et de laboratoire. Paris. MALOINE Editeur. P 457.

Assari L., Delouis C., Gaye P., Houdebine L. M., Ollivier Bousquet M., Denamur R. (1974). Inhibition by progesterone of the lactogenic effect of prolactin in the pseudo pregnant rabbit. *Biochem J*; 144:245-52.

Ayyat M.S., Marai I.F.M., El Sayiad G.H.A. (1995). Genetic and non-genetic factors affecting milk production and preweaning litter traits of New-Zealand White does under Egyptian condition. *World Rabbit Science*, 3, 119-124.

B

Bairbre O'Malley. (2005). Rabbits. In: *Anatomie clinique et physiologie des espèces exotiques*. Elsevier. Germany. Ed: 1. P: 182.

Baldi Isabelle., Sylvaine Cordier., Xavier Coumoul., Alexis Elbaz., LaurenceGametPayraastre., Pierre Lebailly., Luc Multigner., Roger Rahmani., JohanSpinosi., Geneviève Van MaeleFabry. (2013). *Pesticides : effets sur la santé*. Paris : Inserm : Editions EDP Sciences 1014 p.

Barone R., Pavaux C., Blin P.C.(1973). *Atlas d'Anatomie du Lapin*. Edition : Masson. Paris P 220.

Barone R. (1978). *Anatomie comparée des mammifères domestiques*. Tom4 Edition VIGOT P339-413.

Beaudry M., Chiasson S. etLauzière J. (2007). *Biologie de l'allaitement*. Québec: Presse de l'université du Québec.

Begley, D. J., Firth, J. A., & Hoult, J. R. S. (1980). The Breast and Lactation. In *The Breast and Lactation* (pp. 204–219). https://doi.org/10.1007/978-1-349-16260-4_14

Bensakhria A. (2018). In book: *Toxicologie.Générale* AyoubBensakhria. See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/326019734>.

Bezanson C. (2017). Perturbateurs endocriniens. *Revue francophone d'orthoptie*. Paris, France. P : 1-2.

Boland J., Irene K., Joep VanLidth J., Oudejans J. (2004). *Les pesticides : composition, utilisation et risques*. 124p.

Bonnes G., Desclaude J., Drogoul R., Jussiau R., Le loch A., Montmeas L., Robin G. (1988). *Reproduction des mammifères d'élevage*. Collection INRAP. Edition FOUCHER. P239.

Bonsall, T. E. (1985b). *GTO: A Source Book*. Motorbooks International. ISBN 0934780501

Boussit D. (1989). Reproduction et insémination artificielle en cuniculture. Association française de cuniculture Edition LEMPDES. Paris P 211-234 Heusser S et Dupuy H.G., (2015). *Atlas de biologie animale*. Ed : Dunod, 2015. P : 180-182. Paris. France.

Brennan A.J., Sharp J.A., Lefevre C.M., et Nicholas K.R. (2008). Uncoupling the mechanisms that facilitate cell survival in hormone-deprived bovine mammary explants. *J MolEndocrinol* 41, 103-16.

Brisken C., O'Malley B. (2010). Hormone action in the mammary gland. *Cold SpringHarbPerspectBiol*, a003178.

C

CabaMario., González-Mariscal Gabriela., et Meza Enrique. (2018). Circadian Rhythms and Clock Genes in Reproduction: Insights from Behavior and the Female Rabbit's Brain. *Frontiers in Endocrinology*. 15 mars 2018. Vol. 9, pp. 106. DOI 10.3389/fendo.2018.00106.

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.

Casado, A., Szendrő, Z., Sánchez, R., & Lebas, F. (2006). Different empirical models for the 28-day lactation curve of rabbit does. *World Rabbit Science*, 14(4), 233–240.

Charles T., et Marie-Claire L.(2001). Reproduction chez les mammifères et l'homme.Paris: INRA et Ellipses. France.

Chavatte-Palmer P., Laigre P., Simonoff E., Challah M., Chesné P., Renard J.P. (2005). *In utero characterisation of fetal growth by ultrasound scanning in the rabbit. Theriogenology*, 69(7), 859–869.

Cherin P., Voronska E., Fraoucene N., et De Jaeger, C. (2012). Toxicité aiguë des pesticides chez l'homme. *Médecine et Longévité*, 4(2), pp.68-74.

Cherifi I. (2014). Impact de la signalisation constitutive du récepteur de la prolactine sur la physiologie mammaire 1-157. Physiologie. *Université Paris Descartes*.

Chilliard Y. (1988). Rôle et mécanismes d'action de la somatotropine (hormone de croissance) chez le ruminant en lactation. P: 1-2.

Coureaud G., Schaal B., Coudert P., Rideaud P., Fortun-Lamothe L., Hudson R., Orgeur P. (2000). Immediate postnatal sucking in the rabbit: Its influence on pup survival and growth. *Reproduction Nutrition Development*. 7 The World Rabbit Congress.Spain.40. 19–32.

D

Darwish, Madeha H.A. (2008). Studies on some patterns of sexual behavior in normal and stressed rabbits. *Assiut Veterinary Medical Journal*. 1 janvier 2008. Vol. 54, n° 116, pp. 16-26. DOI 10.21608/avmj.2008.174278.

Dehnhard M., Claus R., Munz O., et Weiler U. (2000). Course of epidermal growth factor (EGF) and insulin-like growth factor I (IGF-I) in mammary secretions of the goat during end pregnancy and early lactation. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med* 47, 533-40.

DeJaeger C., Voronska E., Fraoucene N., et Cherin P. (2012). Exposition chronique aux pesticides, santé et longévité. *Rôle de notre alimentation*. Médecine et Longévité. 4(2) : 75-92.

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.

Devinoy E. et Houdebine L.M. (1977). Effects of glucocorticoids on casein gene expression in the rabbit. *Eur J Biochem* 75, 411-6.

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.

Dorothee B. (2011). L'impact des pesticides sur la santé humaine, Thèse Doctorale, Université de Nancy1, France ; 165p.

E

Eirew P., Stingl J., Raouf A., Turashvili G., Aparicio S., Emerman J.T. et Eaves C.J. (2008). A method for quantifying normal human mammary epithelial stem cells with in vivo regenerative ability. *Nat Med* 14, 1384-9.

ElAzzouzi., El H.(2013). Processus Physico-chimiques d'Elimination des pesticides dans l'environnement : Cas de l'Imazéthapyr, Thèse Doctorale, Université Rabat, Maroc ; 108p.

El Mrabet Kh. (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.

F

Fischer-ghanassia P., Ghanassia E. (2009). Endocrinologie Nutrition. 5e éd. *VernazobresGrego*; 2009. 512 p.

Feugier A., Fortun-Lamothe L., Lamothe E., Juin H. (2005). Une réduction du rythme de reproduction améliore l'état corporel et la fertilité des lapines. *11èmes Journées de la Recherche Cunicole*, 29-30 novembre 2005, Paris.

Foote, Robert H et Carnet, Edward W.(2000). The rabbit as a model for reproductive and developmental toxicity studies. *Reproductive Toxicology*. novembre 2000. Vol. 14, n° 6, pp. 477-493. DOI 10.1016/S0890-6238(00)00101-5.

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, 39-83.

Fortun- Lamothe, L et Gidenne, T. (2008). Avant-propos Filière cunicole française et systèmes d'élevage INRAE. *Productions Animales* 21, 3 (août 2008).

Fortun L., Lebas F. (1994). Influence of the number of the suckling young and the feed level on foetal survival and growth in rabbit does. *Annales de Zootechnie*, 43, 163-171.

Fortun-Lamothe L., et Bolet G. (1995). Les effets de la lactation sur les performances de reproduction chez la lapine. *INRA Prod. Ani.*, 1995, 8(1), 49- 56.

Fortun L. (1998). Effets de la lactation, du bilan énergétique et du rythme de reproduction sur les performances de reproduction chez la lapine primipare. *7èmes Journées de la Recherche cunicole*, Lyon, 257-260.

Fortun L. (2003). Bilan énergétique et gestion des réserves corporelles de la lapine : mécanisme d'action et stratégie pour améliorer la fertilité et la longévité en élevage Cunicole. *10èmes Journ.Rech.Cunicole*, Paris. 2003.

Fortun- Lamothe L.(2006). Energy balance and reproductive performance in rabbit does. *Animal Reproduction Science*. Juin 2006. Vol. 93, n° 1-2, pp. 1-15.

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

G

Garcia- Garcia R. M., Arias-AlvarezM., Sanchez-RodriguezA., LorenzoP.L.,RebollarP.G. (2020). Role of nerve growth factor in the reproductive physiology of femalerabbits: A review. Elsevier: Madrid. P : 2.

Gayrard V. (2007). Physiologie de la reproduction des mammifères. 198 p.

Gerard J.T. et Bryan D.(2012).Principals of anatomy and physiology (ed.13). United States of America: John Willey and Sons, Inc.

González-Mariscal, G., Melo, A. I., Chirino, R., Beyer, C., &Rosenblatt, J. S. (1994). Maternalbehavior in rabbits: endocrine regulation, sensory inputs, and neurochemicalcorrelates. *Hormones and Behavior*, 28(1), 1–22.

Gutierrez H. E.,et Zamora F. M. M. (2004). Ultrasonography study of rabbits pregnancy.8thWol. Rab. Cong. Puebla - Mexico. 276-280. Gynécol.Obstét. 5-008-A-30, 2007.

H

Hashmi, N., Imran, N., & A, K. (2011). Adverse health effects of pesticides exposure in agricultural and industrial workers of developing country. In InTech eBooks. <https://doi.org/10.5772/13835>.

Harcourt-Brown.(2003).Textbook of rabbit medicine. reprint. Oxford: *Butterworth-Heinemann*. ISBN 978-0-7506-4002-2.

Hassan N.S. (2005). Animal model evaluation and some genetic parameters of milk production in New Zealand White and Baladi Black rabbits using DF-REML procedure. *4th International Conference on Rabbit Production in Hot Climates*, Sharm El-Sheikh, Egypt 24-27 February 2005, 55-64.

Head H.H., Delouis C., Terqui M., Kann G.,etDjiane J. (1980).Effects of various hormone treatments on induction of lactation in the ewe. *J Anim Sci* 50, 706-12.

Head H. H., DelouisC., FevreJ., KannG., TerquiM., DjianeJ., Pont J., Marcel M., Bolifraud P.,BoniceI.B. (1982). Hormone levels in plasma of ewes inducedinto lactation.Reproduction Nutrition Development. 22 (4), p: 641-650.

Hector M., et Lindsay H. (2012). Mammary gland developpement. Willey Periodical, 1.P: 2-6-7-11 (533-538-539-543).

Helman D., Herman A., Paly J., Livnah O., Elkins P.A., de Vos A.M., Djiane J. et Gertler A. (2001). Mutations of ovine and bovine placental lactogens change, in different ways, the biological activity mediated through homologous and heterologous lactogenic receptors. *J Endocrinol* 169, 43-54.

Hélène J., Djiane J. (1988). Le développement de la glande mammaire et son contrôle hormonal dans l'espèce bovine. *Productions Animales*, 1988, 1 (5), pp.299-310. hal-00895842.

Heusser S et Dupuy H.G. (2015). Atlas de biologie animale. Ed : Dunod, 2015. P : 180-182. Paris. France.

Houdebine, L.-M., Djiane, J., Servely, J.-L., Delouis, C., Ollivier-Bousquet, M., & Devinoy, E. (1983). Prolactin and Casein Gene Expression in the Mammary Cell. In K. W. McKerns (Éd.), *Regulation of Gene Expression by Hormones (Biochemical Endocrinology)*. Springer.

Houdebine L.M. (1986). Contrôle hormonal du développement et de l'activité de la glande mammaire. *Reproduction Nutrition Développement*, 1986, 26 (2B), pp.523-541. Ffhal-00898461f.

Houdebine L.M. (2007). Biologie de lactation. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), gynécologie/Obstétrique, 5-008-A-30, 2007.

Hue-Beauvais, C. (2014). Périodes critiques pour la croissance et le développement mammaire lors d'une alimentation obésogène chez la lapine et la souris : implication de la leptine. <https://theses.hal.science/tel-01165100v1>.

Hutt Karla J., MCLAughlin Eileen A., et Holland Michael K. (2006). Primordial follicle activation and follicular development in the juvenile rabbit ovary. *Cell and Tissue Research*. 20 novembre 2006. Vol. 326, n° 3, pp. 809-822. DOI 10.1007/s00441-006-0223-3.

I

Ibarra I., Erlich Y., Muthuswamy S.K., Sachidanandam R. et Hannon G.J. (2007) A role for microRNAs in maintenance of mouse mammary epithelial progenitor cells. *Genes Dev* 21, 3238-43.

Inra. (1989). L'alimentation des animaux monogastriques : porc, lapin, volailles. INRA Edition 2^{ème}. Pp 282.

J

JammesHélène., et Djiane J. (1988). « Le développement de la glande mammaire et son contrôle hormonal dans l'espèce bovine ». *Productions Animales* 1, n° 5 (1988): 299-310.

Jm, S. J. S., Nb, P., Cs, V., & M, M. (2023). A REVIEW ON ANATOMICAL AND SURGICAL IMPORTANCE OF MAMMARY GLAND. *Digital Journal of Clinical Medicine*, 5(4), 180-186. <https://doi.org/10.55691/2582-3868.1139>

Johnson LD., Hart L. C. (1986). Manipulation of milk yield with growth hormone. *Recent. Adv. Anim. Nutr.*, 105-123, Butterworths, London.

Johnson, M.H., etEverittB.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>.

K

Kaur R.,MaviGK., Raghav S., Khan I. (2019). Classification des pesticides et son impact sur l'environnement. *Int. J. Curr. Microbiol. Appl. Sci.*, 8 (03) pp. 1889 – 1897.

Katherine F.R. (2019). Oxytocin. University of Kansas medical center. P: 1-2.

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*.

Kelly PA B.A., Kedzia C, Hennighausen L, Ormandy CJ, Kopchick JJ, Binart N. (2002). The role of prolactin and growth hormone in mammary gland development. *Mol Cell Endocrinol*. 197, 127-31.

Khalil M.H. (1994). Lactational performance of Giza White rabbits and its relation with pre-weaning litter traits. *Anim. Prod.*, 59, 141-145.

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.

Kugler Peter, (2014). Anatomie, physiologie et pathologie du corps humain. Traduit par Christophe Prudhomme. Ed : 2. P : 372. Maloine. France.

Kuhn J.M. (2002). Endocrinologie: les aides mémoires du diplôme d'état d'infirmiers. Paris: Vernazobres-Grego.

L

Lapointe Gilles., Ph. D. (2004). Notion de toxicologie © Commission de la santé et de la sécurité du travail du Québec Deuxième édition revue et augmentée Dépôt légal – Bibliothèque nationale du Québec, 2004 ISBN 2-551-22538-8.

Lauchuer E. (2007). Les produits phytosanitaires distribution et application [en ligne]. Educadriedition. Dijon. Tome 2. P : 41. Disponible sur : Google livre.

Lebas F., Marrionet D., et Henaff R. (1991). La production du lapin. AFC Editions, Paris, 206p.

Lebas F. (1994). Physiologie de la reproduction chez le lapin. Journée AERA ASF « reproduction chez le lapin » 20 janvier 1994 P2.

Lebas F., Coudert P., Rochambeau H. et Thébault R.G. (1996). Reproduction : Elevage et pathologie. Rome : FAO. P. 91.

Lebas, F., Coudert, P., de Rochambeau, H., Thébault, R. G., & Rouvier, R. (1997). Reproduction. In *The Rabbit: Husbandry, Health and Production* (New Revised Version, FAO Animal Production and Health Series No. 21, Chap. 3, pp. 45–55). Food and Agriculture Organization of the United Nations.

Lebas, F., Coudert, P., Rouvier, R., & de Rochambeau, H. (2002). *Biologie du lapin*. In F. Lebas (Éd.), *Le lapin : élevage et pathologie* (pp. 1–47). [Version en ligne]. Consulté à l'adresse Cuniculture.info.

Lebas F. (2003). Biologie du lapin. <http://www.cuniculture.info/Docs/indexbiol.htm>.

Levasseur C.T. (2001). La reproduction chez les mammifères et l'homme. France : INRA.

Lollivier V., Marnet P.G., Delpal S., Rainteau D., Achard C., Rabot A. et Ollivier Bousquet M. (2006). Oxytocin stimulates secretory processes in lactating rabbit mammary epithelial cells. *J Physiol* 570, 125-40.

Lyons W. R., LI C. H., Johnson R. E. (1958). The hormonal control of mammary growth and lactation. *Rec. Prog. Horm. Res.*, 14, 219-248.

M

Macias H., et Hinck L. (2012). Mammary gland development. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Developmental Biology*, 1(4), 533-557.

Marai I.F.M., Rashwan A.A. (2004). Behavioural response of rabbits to climatic and managerial conditions - a Review. *Archiv. Fur. Tierzucht* 47(5), 469-482.

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.

Martinet J. et Houdebine L.M. (1993). Biologie de la lactation. Paris: INSERM/INRA.

Martinet J. et Houdebine L.M. (2006). Glande mammaire, mammogenèse, facteurs décroissance, lactogenèse. In: Martinet J, Houdebine LM (Eds), *Biologie de la lactation*, INRA/INSERM, Paris, 1993, p 3-29.

Michea L.H. (2011). Histology a text and atlas (ed.6). Chine: Wolters Kluwer Santé.

Moberg, K. U., Handlin, L., Kendall-Tackett, K., et Petersson, M. (2019). Oxytocin is a principal hormone that exerts part of its effects by active fragments. *Medical Hypotheses*, 133, 109394.

Mohamed M.M.A., SzendroZs. (1992). Studies on nursing and milk production of does and milk intake behaviour of their kits. *5th World Rabbit Congress, Journal of Applied Rabbit Research*, 15, 708-716.

Morce M.L., Piles M., Santarcreu M.A., Blasco A. (2000). Correlated response to selection for uterine capacity on teat number and effect of teat on number survival rate. *Proceedings of the 7 Th world rabbit congress, Valencia, Spain*.

Morimoto M. (2009). General physiology of rabbits. Chapter 5. *Rabbit Biotechnology* 27-35.

Mosbah R. (2008). Contribution à l'étude toxicologique de l'insecticide Lorsban sur les paramètres hématologiques, biochimiques et de la reproduction chez le rat Wistar, Thèse Doctorale, Université d'annaba, Algérie ; 134p.

Mulac-Jericevic B., Lydon J.P., DeMayo F.J., et Conneely O.M. (2003). Defective mammary gland morphogenesis in mice lacking the progesterone receptor B isoform. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100, 9744-9.

MremaEJ, RubinoFM., BrambillaG.,Moretto A., TsatsakisAM., ColosioC. (2013).Pesticides organochlorés persistants et mécanismes de leur toxicité. *Toxicologie*, 307 (2013), pp. 74 – 88.

N

Nelson CM., Bissell MJ. (2006).Matrice extracellulaire, structures et signalisation : l'architecture tissulaire régule le développement, l'homéostasie et le cancer. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2006 ; 22 : 287–309. doi : 10.1146/annurev.cellbio.22.010305.104315.

Neville M.C., Medina D., Monks J. et Hovey R.C. (1998). The mammary fat pad. *J. Mamm.Gland Biol. Neop.* 3, 109-16.

Nicholas K. R., Sankarlan L., Topper Y. J. (1981). The induction of a-lactalbumin in rat mammary explants in the absence of exogenous prolactin: effects of progesterone and estrogen. *Endocrinology*, 109, 978-980.

P

Parigi-Bini, R., Xiccato G., etCinetto M. (1990). Energy and protein retention and partition in rabbit does during the first pregnancy. *Cuni-Sci.*, 6:19-29.

Parigi-Bini R., Xiccato G., Cinetto M., Dale-Zotte A. (1992). Energy and protein utilization and partition in rabbit does concurrently pregnant and lactating. *Anim. Prod.*55, 153-162.

Peel, C. J., &Bauman, D. E.,(1987).Somatotropin and lactation. *Journal of Dairy Science*, 70(2), 474–486

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

Plante R., Benedetti J.L., Carrier G., Deshaies P., Gaudreault P., Kosatsky T.,Levallois P., Sénécal P.E. et Viau C. (2003). Définition nosologique d'une maladie à déclaration obligatoire ou d'une intoxication et d'une exposition significative : le plomb.Institut national de santé publique. Québec. P: 8.

Pratelli C.(2014). La prise en charge de l'inhibition de la lactation du postpartum. Thèse pour obtenir le diplôme d'état de docteur en pharmacie. P 19.

R

Raynaud A., (1969). Traite de zoologie, P.P Grassé.t.XVI. Fasc. Vi –Paris : MASSON.

Renauld-Roger C., Gerard F., Bernard J.R Ph. (2005). Enjeux phytosanitaire pour l'agriculture et l'environnement. Ed Tec et Doc Lavoisier.11, rue Lavoisier F-75005 paris .28 31pp.

Rochambeau H. (1998). La femelle parentale issue des souches expérimentales de l'INRA : évolutions génétiques et perspectives. Proc. 7èmes Journ. Rech. Cunicole, Lyon,France,ITAVI Ed; 3-14.

Rommers J.M., Kemp B., Meijerhof R., Noordhuizen J.P.T.M. (2002). The effect of litter size before weaning on subsequent body development, feed intake, and reproductive performance of young rabbit does. J. Anim. Sci., 79:1973-1982.

Roux, M., (2013). Fibroadénome géant chez l'adolescente et influence hormonale : analyse d'une série de 90 cas, Thèse Doctorale, Université Paris 7 - Paris Diderot, France; 70p.

Ruau N. (2019). Les perturbateurs endocriniens : Comprendre où en est la recherche. Les perturbateurs endocriniens, 2019. Anses-02289024.

Rudland P. S., Twiston Davies A. C., Tsao S. W.(1984). Rat mammary preadipocytes in culture produce a trophic agent for mammary epithelia-prostaglandin E. J, cell. Physiôl., 120, 364-376.

S

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.

Salveti. (2008). Production de embryons des ovocytes chez la lapine : application à la gestion des ressources génétiques. Thèse de doctorat. Ecole doctorale interdisciplinaire science-santé. Université Claude Bernard. Lyon I. Décembre 2008.

Samuel O., et Saint-Laurent L. (2001). Guide de prévention pour les utilisateurs de pesticides en agriculture maraîchère, l'Institut de Recherche en Santé et en Sécurité du Travail du Québec IRSST, 89 p.

Sapin R. (2011). La prolactine. *Immuno-analyse et Biologie Spécialisée*, 2011, vol. 26, no 2, p. 76-81.

Sellix, M. T. (2013). *Clocks underneath: the role of peripheral clocks in the timing of female reproductive physiology. Frontiers in Endocrinology*, 4, 91.

Servely J.L., Emane M.N., Houdebine L.M., Djiane J., Delouis C. et Kelly P.A. (1983) Comparative measurement of the lactogenic activity of ovine placental lactogen in rabbit and ewe mammary gland. *Gen Comp Endocrinol* 51, 255-62.

Sheffield L.G. (1998). Hormonal regulation of epidermal growth factor receptor content and signaling in bovine mammary tissue. *Endocrinology* 139, 4568-75.

Strong C.R., Forsyth I., Dils R. (1972). The effects of hormones on milk-fat synthesis in mammary explants from pseudopregnant rabbits. *Biochem. J.* 128, 509-19.

Stroustrup, A., & Swan, S. H. (2024). Endocrine disruptors. In *Oxford University Press Books* (pp. 530–540). <https://doi.org/10.1093/oso/9780197662526.003.0040>

Sylvia S.M., et Michael W. (2014). *Biologie humaine* (ed. 2). (O. Johanne, Ed., F. Jules. et M. Lucie, Trad.). Montréal, Canada: Chenelière.

T

Theau-Clément M. (2005). Préparation de la lapine à l'insémination: analyse bibliographique. 11èmes Journées de la Recherche Cunicole, Paris, France, 9 -30 novembre 2005, 67-82.

Timberell John. (2002). Introduction to toxicology. Taylor and Francis: USA et Canada. Ed:3. P:168

Tucker, H. A. (2000). Hormones, mammary growth, and lactation: a 41-year perspective. *Journal of Dairy Science*, 83(4), 874–884

Tůma J., Tůmová E., et Valášek V. (2010). The effect of season and parity order on fertility of rabbit does and kit growth. *Czech J. Anim. Sci.*, 55, 2010 (8): 330–336.

Turner C. W. (1939). "The mammary gland. I. The anatomy of the udder of cattle and domestic animals." *Lucas Brothers Publishers*.

V

Vaissaire, (1977). Sexualité et reproduction des mammifères domestiques et de laboratoire. Edition MALOINE. S.A.P 200.

Vinggaard AM, Hnida C, Breinholt V, Larsen JC, (2000). Screening of selected pesticides for inhibition of CYP19 aromatase activity in vitro. *Toxicol. In Vitro.* 2000;14:227–234. doi: 10.1016/s0887-2333(00)00018-7.

W

Wang Y. (2009). Modulation of oxytocin receptors in right ventricular hypertrophy, Master in biomedical sciences, University of Montreal, Québec, Canada.

Watson C.J. (2006). Involution: apoptosis and tissue remodelling that convert the mammary gland from milk factory to a quiescent organ. *Breast Cancer Res.*, 8, 203.

Weisbroth, Steven H., Flatt, Ronald E. et Kraus, Alan L. (2013). The Biology of the Laboratory Rabbit. Academic Press. ISBN 978-1-4832-7031-9.

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.](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)

Wilson R.E. (2015). Anatomie et physiologie normales et pathologique. (Ed. Traduction de l'édition 12). (Trad, J Cosserat). France, Issy-les-moulineaux: Elsevier Masson.

Who (2019). The WHO Recommended Classification of Pesticides by Hazard and Guidelines to Classification. Union Européenne: World Health Organization. P :92.

X

Xiccato G., Trocino A., Sartori A., Queaque P.I. (2004). Effect of parity order and litter weaning age on the performance and body energy balance of rabbit does. *Livest. Prod. Sci.*, 85, 239-251.

Y

Yadav, I. C., et Devi, N. L. (2017). Pesticides classification and its impact on human and environment. *Environmental science and engineering*, 6, 140-158.

Z

Zerrouki N., Lebas F. (2004). Evaluation of milk production of an Algerian local rabbit population raised in the Tizi-Ouzou area (Kabylia) .*8th World Rabbit Congress*. Puebla Mexico.378-384.

Zerrouki N., Lebas F., Berchiche M., Bolet G. (2005).Evaluation of milk production of an Algerian local rabbit population raised in the Tizi-Ouzou area (Kabylia).*World Rabbit Sci.* 13 (1), 39-47.

Zerrouki N., Chibah K., Amroun T., Lebas F. (2012). Effect of the average kits birth weight and of the number of born alive per litter on the milk production of Algerian white population rabbit does. *10 th World RabbitCongress – September 3 - 6, 2012 – Sharm El-Sheikh – Egypt*, 351- 355.

Résumé :

Notre étude a eu pour but d'évaluer l'impact d'un pesticide à différentes doses sur la structure histologique mammaire de lapines de souche synthétique, administrées après une période d'acclimatation. Les lapines ont été réparties en groupes homogènes, dont un groupe témoin et des groupes ayant reçu des doses différentes de pesticide. A la fin de l'expérimentation, les lapines ont été sacrifiées et le tissu mammaire a été collecté pour des études histologiques.

L'exposition au pesticide modulerait le développement mammaire chez les lapines de souche synthétique. Ces résultats préliminaires observés suscitent des recherches complémentaires afin d'approfondir l'étude de l'impact des pesticides sur la structure mammaire.

Mots clés : Lapine, souche synthétique, tissu mammaire, pesticide, histologie

Abstract:

The aim of our study was to evaluate the impact of a pesticide at different doses on the mammary histological structure of synthetic strain rabbits, administered after a period of acclimatization. The rabbits were divided into homogeneous groups, including a control group and groups receiving different doses of pesticide. At the end of the experiment, the rabbits were sacrificed and the mammary tissue collected for histological studies.

Exposure to the pesticide modulated mammary development in synthetic strain rabbits. These preliminary results call for further research to investigate the impact of pesticides on mammary structure.

Key words: Rabbit, synthetic strain, mammary tissue, pesticide, histology