



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

UNIVERSITE MOULOUD MAMMERI DE TIZI-OUZOU

FACULTE DES SCIENCES BIOLOGIQUES ET DES SCIENCES AGRONOMIQUES
DEPARTEMENT DE BIOLOGIE

Mémoire de fin d'étude
En vue de l'obtention du diplôme de
Master en Sciences Biologiques
Option : **Biologie et Physiologie de la Reproduction**

Thème

**Etude de la toxicité aiguë du *Voliam*
Targo[®] sur le tissu mammaire des lapines
nullipares de souche synthétique.**

Réalisé par

M^{elle} BOULILA Nacéra

M^{elle} IRATNI Feriel Dehbia

Membres du jury

M^r KHEDDACHE A.

MCB

Président

M^{me} ZERROUKI N.

Professeur

Promotrice

M^{elle} AROUN R.

Doctorante

Co-promotrice

M^{me} AMROUN LAGA T.T.

MCB

Examinatrice

Promotion 2020/2021

Remerciements

Tout d'abord nous remercions Dieu le puissant, le miséricordieux pour nous avoir permis de réaliser ce modeste travail.

Nos remerciements vont aussi à nos **maitres et enseignants** de l'université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou pour toute aide, toute assistance ainsi que la qualité de l'enseignement qu'ils nous ont prodigué durant notre cursus de master.

Notre grande gratitude et nos remerciements à notre promotrice **M^{me} ZERROUKI N. née DAUDI** professeur à l'université Mouloud MAMMER de Tizi-Ouzou qui n'a ménagé ni son temps ni ses efforts pour nous encadrer.

Nos vives remerciements vont également à nos Co-promotrices **M^{elle} AROUN R.** et **M^{elle} TLILI T.**; doctorantes à l'université Mouloud MAMMERI de Tizi-Ouzou qui nous ont été d'un grand soutien.

Aux membres du jury, **M^r KHEDDACHE A.**, et **M^{me} AMROUN-LAGA T.T.**, maitres de conférences B à l'université Mouloud MAMMER de Tizi-Ouzou qui ont accepté de présider et d'examiner notre travail.

Nos remerciements à **M^{me} BENSERAI F.**; Professeur et chef de service du laboratoire d'anatomo-cyto-pathologique du CHU NEDIR Mohamed de Tizi-Ouzou ainsi que tout le personnel travaillant.

A **M^r BOUHADOUN M.**; propriétaire du centre d'élevage cunicole de lapin de Tizirt pour son chaleureux accueil.

Pour conclure, à toutes et a tous, nous vous réitérons notre gratitude et nos remerciements en espérant être à la hauteur et digne de vos attentes, pour votre confiance et votre engagement.

Merci

Dédicaces

Avec l'expression de ma reconnaissance, je dédie ce modeste travail à ceux qui, quelques soient les termes usités, je n'arriverai jamais à leur exprimer mon amour sincère.

*A mon cher père **ELIAS**, à qui je doit ma vie, ma réussite et tout mon respect.*

*A ma très chère maman **HOURIA** qui n'a jamais cessé de m'encourager et de m'épauler pour que je puisse atteindre mes objectifs.*

*A mon frère **MAHIEDDINE** et mes sœurs **ASSIA**, **FATIHA** et **SALIHA** qui n'ont pas cessées de me conseiller et de me soutenir tout au long de mes études.*

*A ma belle sœur et mes beaux frères spécialement **KARIM**, merci pour ta confiance et ton aide si précieuse.*

*A mes nièces **SABINE**, **DASSINE**, **LENA**, **MYRIAM**, **TALIAH**, **OURIDA**, **RYMEL** et **ALICE** ainsi que mes neveux **ELIAS** et **MUSTAPHA**; sources de joie et de bonheur pour toute la famille.*

A mes amis (es) qui m'on accordés (es) leur soutiens dans les moments les plus difficiles.

*Sans oublier mon binôme **NACERA** pour son soutien moral, sa patience et sa compréhension tout au long de ce projet.*

A vous chers lecteurs.

Feriel

Dédicaces

Avec l'expression de ma reconnaissance, j'ai le grand plaisir de dédier ce modeste travail :

*A mes parents **Boulila Halima et Arezki** qui m'ont doté d'une éducation digne, quoi que je fasse ou que je dise, je ne saurai point vous remercier comme il se doit. Votre affection me couvre, votre bienveillance et présence me guident, et ont toujours été ma source de force pour affronter les différents obstacles.*

*A mes frères **Ahmed, Khaled** et ma sœur **Fatma** à qui je souhaite un avenir radieux plein de réussite.*

A mes chers cousin et cousines

***Belkadi Rachid, Thinhinane, Imane et Dyhia** ainsi que **Boulila Mourad et Sabrina** qui m'ont aidé à réaliser ce travail.*

*A tous mes amis de la promotion de 2^{ème} année Mater BPR, en particulier **MEHALLI Katia, ACHERAR O Hocine** et **MADOUCHE Massinissa**, pour les moments riches en émotion, en rigolade. En espérant que ce ne soit que le début d'une longue amitié...*

*Sans oublier mon binôme **Feriel** pour son soutien moral, sa patience et sa compréhension tout au long de ce projet.*

A vous chers lecteurs.

Nacéra.

Sommaire

Introduction générale	01
------------------------------------	----

Partie I : Etude bibliographique

Chapitre I : Rappels anatomo-histofonctionnels et embryologiques de la glande mammaire

1. Particularités de la reproduction chez la lapine	02
1.1. Différenciation et maturité sexuelle	02
1.2. Gestation	02
1.3. Mise bas	02
1.4. Lactation	03
1.5. Pseudogestation	03
2. Etude de la glande mammaire	03
2.1. Anatomie de la glande mammaire	04
2.2. Histologie de la glande mammaire	05
2.3. Développement de la glande mammaire	07
2.3.1. Mammogenèse	07
2.3.1.1. Embryologie de la glande mammaire	08
2.3.1.1.1. Formation de la ligne mammaire	08
2.3.1.1.2. De la placode au bourgeon	09
2.3.1.1.3. Formation et ramification du bourgeon mammaire	09
2.3.1.1.4. Formation du mamelon	09
2.3.2. Période pré-pubertaire	10
2.3.3. Période pubertaire	10
2.3.4. Période de gestation	10
2.3.4.1. Lactogenèse	11
2.3.4.2. Galactopoïese	11
2.3.4.3. Involution	11

Chapitre II : Contrôle endocrinien du développement mammaire

1. Glande mammaire au repos (En dehors de la gestation et de la lactation)	12
2. Glande mammaire en activité (durant la gestation et la lactation)	12
3. Contrôle hormonal du développement mammaire	12
3.1. Hypothalamus	13
3.2. Hypophyse	13

4. Contrôle hormonal par l'axe hypothalamo hypophysaire	14
4.1. Prolactine	14
4.1.1. Récepteur de la prolactine	15
4.1.2. Mécanisme d'action de la prolactine.....	16
4.2. Hormone de croissance	16
4.2.1. Récepteur de l'hormone de croissance.....	18
4.2.2. Mécanisme d'action de l'hormone de croissance	18
4.3. Ocytocine	19
4.3.1. Recépteur de l'ocytocine.....	20
4.3.2. Mécanisme d'action de l'ocytocine	20
5. Contrôle du développement mammaire par les hormones ovariennes	21
5.1. Œstrogènes	21
5.1.1 Récepteurs des œstrogènes.....	21
5.2. Progestérone	22
5.2.1. Récepteur de la progestérone	23
5.3. Mécanisme d'action des stéroïdes sexuels.....	23
6. Prolactine placentaire lactogène HPL	24
7. Glucocorticoïdes	25
7.1. Récepteurs des glucocorticoïdes	25
7.2. Mécanisme d'action des glucocorticoïdes	25

**Chapitre III : Généralités sur les perturbateurs endocriniens, le Voliam argo®(VT)
et le profil toxicologique**

1. Perturbateurs Endocriniens	27
1.1. Qu'est-ce qu'un perturbateur endocrinien ?.....	27
1.2. Nature chimique des perturbateurs endocriniens	27
1.3. Voies d'exposition des perturbateurs endocriniens	27
1.4. Cibles et mécanismes d'actions des perturbateurs endocriniens	28
1.4.1. Cibles.....	28
1.4.2. Mécanismes d'action	28
2. Généralités sur les pesticides	28
2.1. Qu'est-ce qu'un pesticide ?.....	28
2.2. Voies d'exposition aux pesticides	29
2.3. Principales cibles	29
2.4. Classification des pesticides.....	29

2.4.1. Selon leur mode d'entrée	30
2.4.1.1. Pesticides de contact systémique	30
2.4.1.2. Pesticides de contact non systémiques	30
2.4.2. Classification basée sur les sources d'origine	30
2.4.3. Classification basée selon leur composition chimique	30
2.4.3.1. Organochlorés	31
2.4.3.2. Organophosphorés	31
2.4.3.3. Carbamates	31
2.4.3.4. Pyréthrine.....	32
3. Toxicité aux pesticides	32
3.1. Différents types de toxicités	32
3.1.1. Toxicités aiguës (à court terme).....	32
3.1.2. Toxicités subaiguës	33
3.1.3. Toxicités subchroniques	33
3.1.4. Toxicités chroniques (à long terme).....	33
4. Voliam Targo®	33
4.1. Abamectine	33
4.1.1. Propriétés de l'ABM.....	34
4.1.2. Mode d'action de la l'ABM.....	34
4.2. Chlorantraniliprole	35
4.2.1. Mode d'action du chlorantraniliprole.....	35
5. Effets de l'abamectine et de chlorantraniliprole sur l'organisme.....	36
5.1. Effets de l'ABM	36
5.2. Effets de la Chlorantraniliprole.....	36

Partie II : Etude expérimentale

Matériels et méthodes

1. Objectif de l'étude	37
2. Matériel et méthode	37
2.1. Lieu de déroulement de l'expérimentation	37
2.2. Matériel biologique	38
2.3. Taxonomie du lapin.....	39
2.4. Protocole expérimental	39
2.4.1. Mesures réalisées.....	40
2.4.2. Sacrifice, dissection et prélèvement de la glande mammaire	41

3. Etude histologique	42
3.1. Rinçage des échantillons	43
3.2. Déshydratation et imprégnation des échantillons	43
3.3. Inclusion et mise en bloc des échantillons	44
3.4. Etalement ou Confection des coupes histologiques (Microtomie).....	44
3.5. Etiquetage	45
3.6. Déparaffinage des coupes	45
3.7. Réhydratation des coupes	45
3.8. Coloration	46
3.9. Montage des lames	46
4. Observation microscopique	47
5. Etude histomorphométrique	47
6. Etude statistique	48
Organigramme de l'expérience	49
Résultats et discussion	
1. Résultats et discussions	50
1.1. Comportement de l'animal	50
1.2. Données pondérales.....	50
1.2.1. Poids des lapines et poids des glandes mammaires.....	50
1.3. Résultats de l'étude histo-morphométrique de la glande mammaire	51
1.3.1. Résultats de l'étude histologique	51
1.3.2. Résultats de l'étude morphométrique.....	53
1.3.2.1. Diamètre des acini mammaires	54
1.3.2.2. Surface des acini, de l'épithélium et de la lumière des acini mammaires.....	55
1.3.2.3. Diamètre des noyaux de la cellule épithéliale mammaire, épaisseur de l'épithélium des acini et rapport nucléo-cytoplasmique	55
1.4. Corrélation entre les différents paramètres caractérisant la structure de la glande mammaire des lapines des trois lots	57
Conclusion	61
Références bibliographiques	62
Résumé	

Liste des figures

Figure 01 : Anatomie de la glande mammaire et distribution générale des mamelles chez la lapine.	04
Figure 02 : Structure et aspects diversifiés du système canalaire des glandes mammaires chez quatre mammifères.	05
Figure 03 : Structure et histologie de la glande mammaire.....	06
Figure 04 : Structure de l'acinus mammaire.....	06
Figure 05 : Evolution histologique de la glande mammaire.	07
Figure 06 : Position des rudiments mammaires chez la souris et le lapin (embryons).	08
Figure 07 : Hormones antéhypophysaires et leurs principaux organes cibles.	12
Figure 08 : Représentation anatomique de l'hypothalamus.	13
Figure 09 : Hypothalamus et glande pituitaire, et leur apport sanguin.	14
Figure 10 : Modèle de structure 3D de la prolactine de lapin.	15
Figure 11 : Représentation schématique des iso-formes PRLR.....	15
Figure 12 : Voie de signalisation de la PRL	16
Figure 13 : Structure comparée des récepteurs de la prolactine de forme courte de rat, de forme longue de lapin, de rat et d'homme avec les récepteurs de l'hormone de croissance du foie de lapin et de l'homme.....	18
Figure 14 : Diagramme schématisant les voies de signalisation de l'hormone de croissance dans ses cellules cibles.....	19
Figure 15 : Structure chimique de l'ocytocine.....	19
Figure 16 : Modèle schématique de la structure du récepteur (OTR) et de son interaction avec le ligand (OT).....	20
Figure 17 : Mode de signalisation de l'OT.....	21
Figure 18 : Structures des protéines ER α et ER β avec des domaines fonctionnels.....	22
Figure 19 : A-structure primaire des trois isoformes du récepteur de la progestérone. B-récepteur dimérisé et lié à l'ADN.....	23
Figure 20 : Voie de signalisation des hormones stéroïdiennes (œstradiol et progestérone) ...	24
Figure 21 : Mode d'action des glucocorticoïdes : trans-activation et trans-répression par le récepteur aux glucocorticoïdes.....	25
Figure 22 : Voies d'expositions et de contaminations.	29
Figure 23 : Classification des insecticides.	31

Figure 24 : Structure chimique de la molécule d'abamectine.....	34
Figure 25 : Structure chimique de la Chlorantranilprole.	35
Figure 26 : Vue intérieure du clapier.	37
Figure 27 : Mangeoire et aliment.	38
Figure 28 : Abreuvoir.....	38
Figure 29 : Lapines de souche synthétique.	39
Figure 30 : Technique de gavage.	40
Figure 31 : Pesées journalières des lapines.	40
Figure 32 : Prélèvement et détachement de la glande mammaire.....	41
Figure 33 : Etapes de dissection de la glande mammaire.	42
Figure 34 : Appareil de circulation de type Leica.....	43
Figure 35 : Appareil d'enrobage de type Leica.....	44
Figure 36 : Plaque refroidissante de type Leica.	44
Figure 37 : Etalement et confection des coupes histologiques.	45
Figure 38 : Etuve ou appareil de déparaffinage.	45
Figure 39 : Batterie de coloration de type Leica.....	46
Figure 40 : Montage des lames.	46
Figure 41 : Microscope optique VIOLA.....	47
Figure 42 : Coupes histologiques d'une glande mammaire de lapine vide de souche synthétique du lot témoin colorées à l'HE	51
Figure 43 : Coupes histologiques d'une glande mammaire de lapine vide de souche synthétique Traitées au Voliam Targo® colorées à l'HE observées à différents grossissements	52
Figure 44 : Diamètres moyens des acini dans les trois lots.....	54
Figure 45 : Surfaces moyennes des acini, de la lumière des acini, et de l'épithélium des acini mammaire dans les trois lots	55
Figure 46 : A : Epaisseur de l'épithélium mammaire et le diamètre des noyaux des CEM, et B : Rapport nucléo-cytoplasmique des lapines appartenant aux trois lots.....	56

Liste des tableaux

Tableau I : les différents facteurs de croissances retrouvés dans la glande mammaire.....	17
Tableau II : Poids vifs moyens (g) des lapines au démarrage (PI) et à la fin de l'essaie(PF) des différents lots témoin (t), EXP 01(e1), EXP 02 (e2), gain de poids (GP), et poids moyens des glandes mammaires (PG).....	50
Tableau III : Descriptive des résultats morphométriques des différents paramètres de la glande mammaire chez les lapines des trois lots (moyenne, écarts type)	53
Tableau IV : Résultats de la comparaison des moyennes pour les différents paramètres morphométriques entre le lot témoins avec les deux lots traités EXP 01, EXP 02 et entre les deux lots traités (test de Fisher).....	54
Tableau V : Matrice de corrélation entre les différents paramètres du lot témoin.	58
Tableau VI : Matrice de corrélation entre les différents paramètres des lots traités EXP 01 et EXP 02	59

Liste des abréviations

- ABM** : Abamectine
- ACTH** : Hormone corticotrope hypophysaire
- ADN** : Acide désoxyribonucléique
- AF**: Domaine d'activation transcriptionnelle
- AM** : Acini mammaire
- ARN** : Acide Ribo-Nucléique
- ARNm** : Acide Ribo-Nucléique messenger
- BM** : Membrane basale
- CAP** : Chlorantraniliprole
- CEM** : Cellule épithéliale mammaire
- Cm** : Centimètre
- DAG** : Diacylglycérol
- DD** : domaine de dimérisation
- DL50** : Dose létale 50%
- DLA**: Domaine de liaison à l'ADN
- DLH**: Domaine de liaison à l'hormone
- E** : Jour Embryonnaire
- EGF** : Epidermal Growth Factor
- FGF** : Fibroblast growth factor
- FSH** : Folliculo stimulating hormon
- FT** : Facteur de transcription
- G** : Gramme.
- GABA** : gamma-aminobutyric acid
- GC** : Glucocorticoïdes
- GH** : Hormone de croissance
- GPe1** : Gain de Poids expérimental 1
- GPe2** : Gain de Poids expérimental 2
- GPT** : Gain de Poids témoin
- GR α** : Récepteur couplé à la protéine Ga
- HSP90** : *Heat Shock Protein*, 90
- IA** : Insémination Artificielle

IGF-1 : Insulin-like Growth Factor-1
IGF-2 : Insulin-like Growth Factor-2
IP3 : Inositol Triphosphate ou trisphosphoinositol
JAK : Janus kinase
LA : Lumière des acini
LG : Lobules glandulaires
LH : Hormone Lutéinisante
OT: Ocytocine
TA : Tissu conjonctif
TC : Tissu adipeux
TM : Tissu mammaire
PDGF: Platelet-derived growth factor
PE: Perturbateur endocrinien
PF: Poids final témoin
PFe1: Poids final expérimental 1
PFe2: Poids final expérimental 2
PGM: Poids de la glande mammaire
Pie1: Poids Initial expérimental 1
Pie2: Poids Initial expérimental 2
PIP2: Phosphatidylinositol bisphosphate
PIT: Poids Initial Témoin
PLH: Prolactine Lactogène Placeintaire
PR : Progestérone
PR-A et PR-B : Récepteurs de la progestérone
PRL: Prolactine
PRLR : Récepteur de la prolactine
RYR : Ryanodine
STAT : Signal transducers and activators
TDLU : Unité lobulaire du canal terminal
TGF : Transforming Growth Factor
TH : Hormone thyroïdienne
VT : Voliam Targo
WAP : Protéine acide du lactosérum, ou Whey acidic protein

INTRODUCTION

Ce travail entre dans le cadre des activités de l'équipe de recherches « Ressources Génétiques » dirigé par **P^r DAOUDI ZERROUKI N.** (Projet et thèse de doctorat) au sein du laboratoire Ressources Naturelles.

Dans notre vie quotidienne, nous sommes exposés par le biais de nombreux produits de consommation et d'équipement à une grande variété de substances chimiques. Même à faibles doses, certaines de ces substances peuvent agir sur le système hormonal de notre corps. Il s'agit des perturbateurs endocriniens (**Camard et al., 2019**).

Un pesticide est une substance chimique toxique ou un mélange de substances ou d'agents biologiques qui sont intentionnellement libérés dans l'environnement afin d'éviter, de dissuader, de contrôler et/ou tuer et détruire des populations d'insectes, mauvaises herbes, rongeurs, champignons ou autres parasites nuisibles (**Kaur et al., 2019**).

Le Voliam Targo[®] (VT) est un insecticide et un acaricide à large spectre commercialisé en Algérie. Il s'agit d'une combinaison de deux insecticides: l'abamectine et le chlorantraniliprole, appartenant à deux familles chimiques différentes (respectivement les avermectines et les diamides anthraniliques). Ce bio-pesticide est efficace sur plusieurs ravageurs. La synergie de ces deux principes actifs offre une meilleure efficacité sur les insectes grâce à son action sur les récepteurs de la ryanodine et les canaux de chlorure (**Bokreta et al., 2021**).

En Algérie, il existe différents type génétiques de lapins à savoir : population locale; blanche et la souche synthétique qui a été créée en 2003 par l'institut technique d'élevage ITLEV pour améliorer le potentiel génétique des lapins destinées à la production de viande (**Gacem et al., 2008 ; Zerrouki et al., 2014**). Les lapines de cette souche ont fait l'objet de notre étude.

Dans ce présent travail, nous nous sommes intéressées à la recherche d'une toxicité aiguë par voie orale du Voliam Targo[®] à raison de deux doses (faible et forte) administrées en une seule prise pour des lapines de souches synthétique âgées de 18 semaines. L'expérimentation est basée sur l'étude histologique et morphométrique des tissus épithéliaux des glandes mammaires des lapines traitées comparée au tissu épithélial mammaire des lapines témoins.

Notre travail comporte deux parties; Dans la première, nous rapportons des rappels bibliographiques sur l'organe étudié (glande mammaire), les pesticides et le Voliam Targo[®]. Dans la deuxième nous décrivons le matériel et les différentes méthodes utilisées en premier lieu, suivis des résultats et de leur discussion. A la fin, une conclusion et des perspectives seront présentées.

PARTIE I
Etude Bibliographique

Chapitre I

Rappels anatomo-histo-fonctionnels et embryologiques de la glande mammaire

1. Particularités de la reproduction chez la lapine

Chez la plupart des mammifères domestiques, l'ovulation a lieu à intervalles réguliers au cours de la période des chaleurs, ou œstrus. L'intervalle entre deux périodes d'œstrus représente la durée du cycle œstrien (4 jours chez la rate, 17 jours chez la brebis, 21 jours chez la truie et la vache) (**Lebas, 2003**).

Par contre, la lapine ne présente pas de cycle œstrien avec apparition régulière des chaleurs au cours desquelles l'ovulation a lieu spontanément (**Lebas et al., 1996**).

Selon **Garcia-Garcia et al., 2020**, les lapines sont des ovulateurs réflexes comme les camélidés, les chats, les campagnols et les furets, chez lesquels l'ovulation est déclenchée par un stimulus neuro-hormonal provoqué par un accouplement naturel ou par insémination artificiel IA.

1.1. Différenciation et maturité sexuelle

Comme pour le fœtus mâle, la différenciation sexuelle commence au 16^{ème} jour après la fécondation. Les divisions ovogoniales commencent le 21^{ème} jour de la vie fœtale et se poursuivent jusqu'à la naissance (**Lebas, 2003**).

L'âge de la puberté varie selon la race de lapin, elle survient généralement à l'âge de 4 à 5 mois chez les petites races, de 4 à 6 mois chez les races moyennes et de 5 à 8 mois chez les grandes races. Les lapines blanches de Nouvelle-Zélande femelles atteignent la maturité à 5 mois et les mâles à 6 -7 mois (**Anderson et al., 2015**).

1.2. Gestation

La gestation peut souvent être confirmée dès le 10^{ème} jour après saillie ou insémination par une palpation abdominale dans l'utérus. Les procédures radiographiques permettent de déterminer la grossesse dès le jour 11. La gestation chez le lapin dure en moyenne 30 à 32 jours, elle commence à s'arracher les poils et à construire son nid au cours des 3 à 4 derniers jours de gestation. (**Anderson et al., 2015**).

1.3. Mise bas

A la fin de la gestation, la lapine construit un nid avec des poils et la litière (paille, copeaux, etc.) mise à sa disposition. Ce comportement est lié à une augmentation du rapport œstrogène/progestérone et à la sécrétion de la prolactine (**Lebas et al., 1996**). L'ocytocine atteint son maximum avant la parturition. Cette dernière a généralement lieu tôt le matin et prend normalement environ 30 minutes, bien que les jeunes soient nés à des heures voire des jours d'intervalle (**Bairbre O'Malley, 2005**).

1.4. Lactation

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

La lapine allaite normalement ces petits une fois par jour pendant plusieurs minutes, généralement tôt le matin ou le soir, quel que soit le nombre de petits présents ou le nombre de fois qu'ils tentent de téter. Le rendement laitier est normalement compris entre 160 et 220 g/jour. L'allaitement peut durer de 5 à 10 semaines après la mise bas, et les petits lapereaux peuvent commencer à consommer des aliments solides à l'âge de trois semaines. (**Anderson et al., 2015**).

1.5. Pseudogestation

Si l'ovulation n'aboutit pas à une grossesse, soit à cause d'un manque de fécondation par les spermatozoïdes, soit à cause d'un stimulus anormal, comme la montée par d'autres faits ou l'excitation, la lapine peut devenir pseudo-gravide (**Mc Nitt et al., 2013**).

La pseudo-grossesse (pseudocycèse ou fausse grossesse) survient chez les lapins, comme chez les animaux de compagnie gardés seuls, et peuvent être déclenchés par présence de congénères agressifs. Elle dure 16 à 17 jours et peut être suivi d'un arrachage de poils et d'une nidification. Le corps jaune sécrète de la progestérone, provoquant le développement utérin et mammaire. Le développement mammaire est plus prononcé au cours des 10 premiers jours de pseudogestation (**Quessenberry et al., 2021**).

2. Etude de la glande mammaire

L'organisation générale de l'appareil génital est voisine de celle des autres mammifère (**Giden, 2015**), comprenant des organes génitaux internes dont les ovaires (gonades féminines); les trompes utérines (de Fallope) ou oviductes; l'utérus et le vagin, ainsi que des organes externes collectivement appelé la vulve.

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

Les glandes mammaires, sont des glandes accessoires du système de reproduction féminin, présentes aussi chez le male, mais seulement sous une forme rudimentaire.

Elles sont faites de quantités variables de tissu glandulaire, permettant la production du lait, soutenues par du tissu adipeux et du tissu fibro-conjonctif reliant le sein à la paroi thoracique (Wilson, 2015).

2.1. Anatomie de la glande mammaire

Les glandes mammaires sont distribuées sous forme de paires isolées ou bien en nombre variable le long du cordon, positionnées symétriquement sur la partie ventrale du corps. Chaque glande est une entité fonctionnelle indépendante qui peut allaiter un ou plusieurs petits (Levasseur, 2001). Le nombre de glandes mammaires est variable selon les espèces : Une paire pectorale chez l'humain, 5 paires thoraco-inguinales chez la souris ou encore 4 à 6 paires ventrales chez la lapine. Chez cette dernière (Figure 01), deux rangées de 4 à 5 et exceptionnellement 6 mamelles sont situées sur la face ventrale du corps. Le nombre de mamelles fonctionnelles peut ne pas être réparti de façon symétrique et présenter un nombre pair (8 ou 10 tétines) ou impair (9 ou beaucoup plus rarement 11 tétine).



Figure 01: Anatomie de la glande mammaire et distribution générale des mamelles chez la lapine.

A chaque tétine, reliée à 5-6 canaux évacuateurs (Figure 02), correspond une glande mammaire séparée. Le tissu mammaire est disposé entre la peau et les muscles pectoraux auxquels il est attaché par du tissu conjonctif (Fortun-lamothe, 2015).

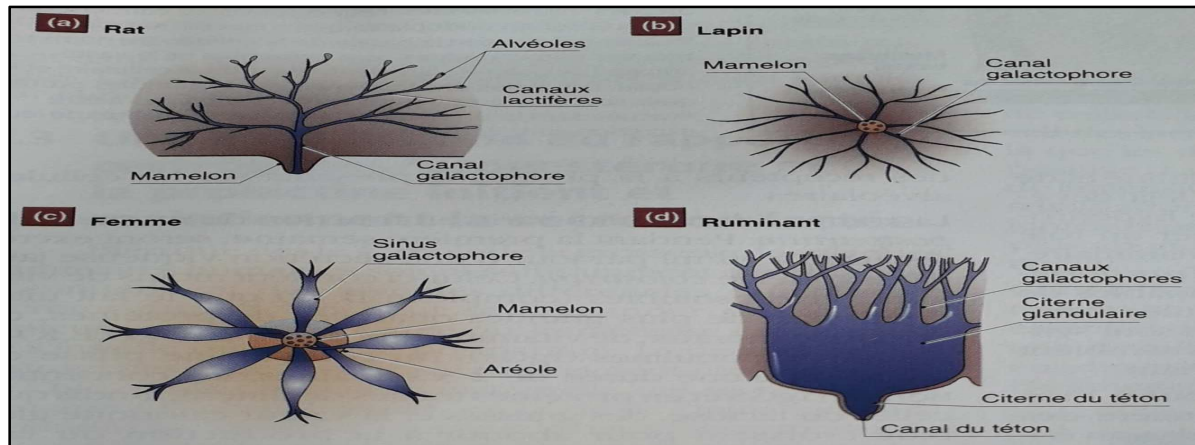


Figure 02 : Structure et aspects diversifiés du système canalaire des glandes mammaires chez quatre mammifères ; (a): Rat, (b): Lapin, (c): Femme, (d): Ruminant (**Martin et Barry, 2002**).

2.2. Histologie de la glande mammaire

L'épithélium mammaire est organisé en bicouche et comprend une couche de cellules luminales sécrétoires et une couche de cellules basales myoépithéliales (**Marisa et al., 2006**). Les glandes mammaires possèdent une structure différente selon qu'il y ait ou non lactation (**Figure 03**). La glande mammaire contient des lobes (ou compartiments) séparés par du tissu conjonctif, dont du tissu adipeux. C'est la quantité du tissu adipeux qui détermine le volume de la glande mammaire en dehors de la gestation.

Chaque lobe est composé de petits compartiments, appelés lobules, qui comportent du tissu conjonctif dans lequel sont enfouies les glandes alvéolaires qui sécrètent le lait maternel. Disposées en grappes, ces glandes augmentent de volume durant la grossesse et l'allaitement. Elles sécrètent le lait dans une série de conduits lactifères qui s'ouvrent par un pore à la surface du mamelon (**Sylvia et Michael, 2014**).

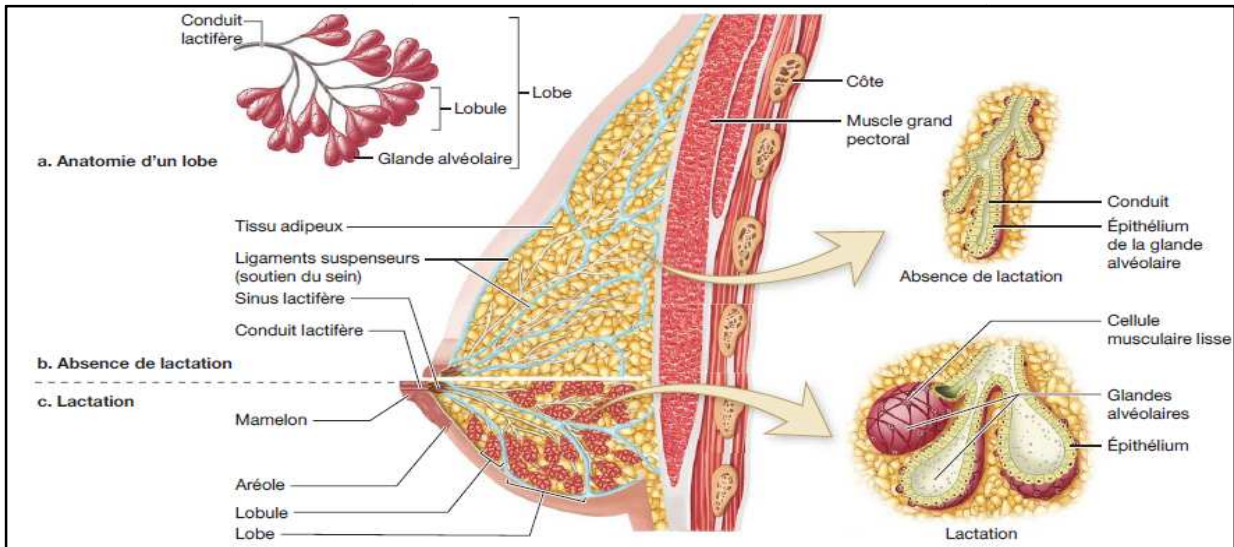


Figure 03 : Structure et histologie de la glande mammaire; (a): Anatomie d'un lobe, (b): Absence de lactation, (c): Lactation (Sylvia et Michael, 2012).

Chaque lobule est à son tour constitué d'acini (également appelés alvéoles) qui forment les unités sécrétoires fonctionnelles de la glande mammaire (Figure 04), les unités lobulaires du canal terminal (TDLU). Les acini et les canaux ont une lumière centrale et sont bordés par deux couches cellulaires, une couche interne de cellules épithéliales lumineuses polarisées et une couche externe de cellules myoépithéliales. Autour de cette structure se trouve une membrane basale (BM) séparant l'épithélium du stroma (Weigelt et Bissell, 2008).

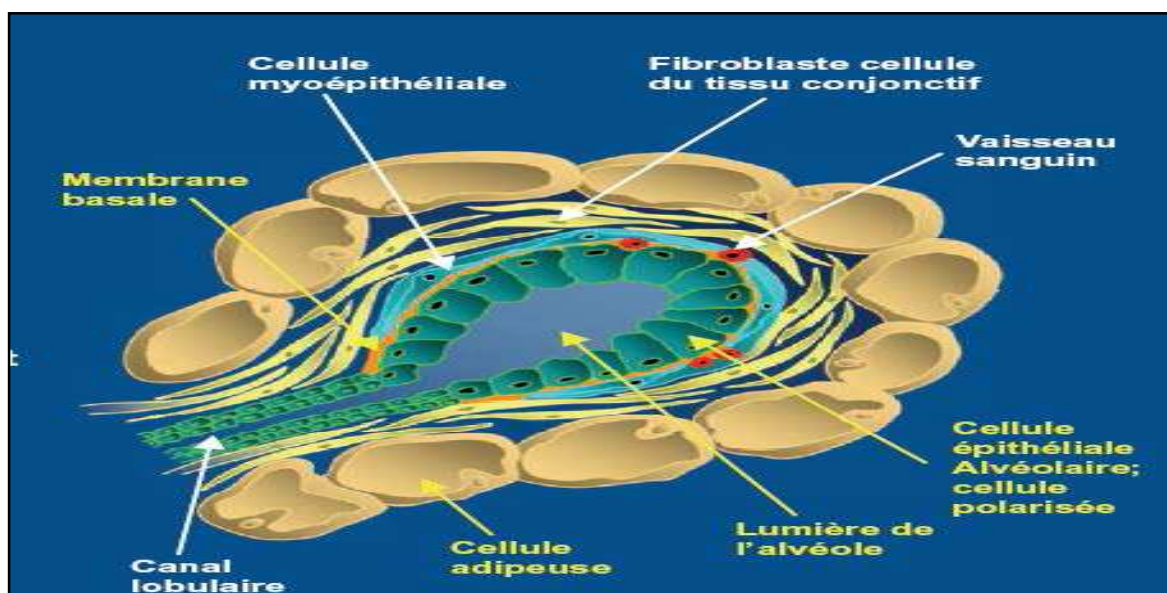


Figure 04 : Structure de l'acinus mammaire (De louis *et al.*, 2001).

2.3. Développement de la glande mammaire

2.3.1. Mammogénèse

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

Elle concerne la mise en place du réseau de canaux mammaires (**Figure 05**), la majorité du développement lobulo-alvéolaire a lieu pendant la première gestation avec la mise en place de 60 à 94% du tissu sécréteur selon l'espèce considérée. En parallèle, le réseau de canaux poursuit son développement en augmentant en taille et en complexité. Au cours de la deuxième moitié de la première gestation, la croissance de la glande mammaire conduit à une augmentation du parenchyme aux dépens du coussinet graisseux, et ce jusqu'à ce que la densité alvéolaire soit telle que les lobes et les lobules ne soient plus séparés que par des septums de tissu conjonctif (**Marie et Coord, 2014**).

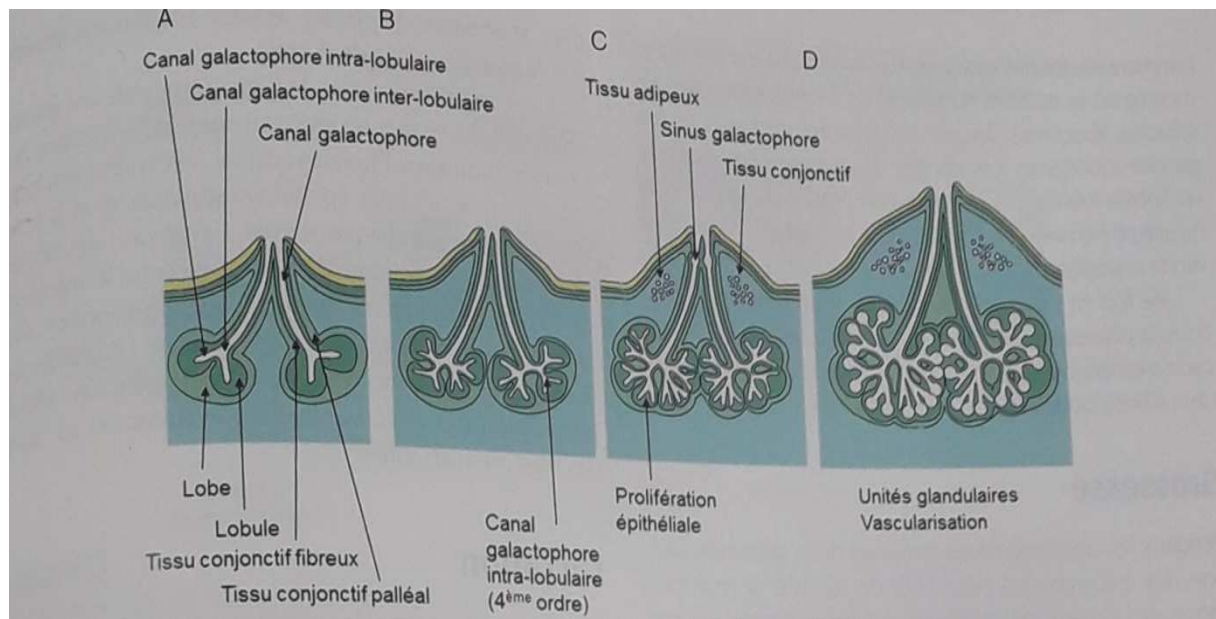


Figure 05 : Evolution histologique de la glande mammaire. **A**: Formation des lobes et lobules avec les canaux intra-lobulaires et inter-lobulaires (pré-pubertaire). **B**: Formation des canaux intra-lobulaires de 4^{ème} ordre (pubertaire), **C**: Formation des sinus galactophores et prolifération épithéliale (puberté), **D**: Formation des unités glandulaires (Grossesse) (**Gerard Anne-Marie et Lucie, 2016**).

2.3.1.1. Embryologie de la glande mammaire

Dans l'embryon, il y a deux compartiments cellulaires de la glande mammaire, le compartiment épithélial et le compartiment stromal environnant qui sont dérivés embryologiquement de l'ectoderme et du mésoderme, respectivement. Le développement de la glande murine commence au jour embryonnaire 10 (E10) avec la formation de bandes bilatérales de l'ectoderme multicouche qui s'étend d'avant en arrière du bourgeon des membres antérieurs au bourgeon des membres postérieurs sur la face ventrale de l'embryon (**Hector et Lindsay, 2012**).

2.3.1.1.1. Formation de la ligne mammaire

À partir du jour embryonnaire E11.5, la ligne mammaire se résout en cinq paires de placodes qui se développent de manière asynchrone avec la troisième paire de placodes émergeant en premier, suivie par la quatrième paire, puis les première et cinquième paire simultanément, suivi enfin de la deuxième paire (**Figure 06**) (**Hector et Lindsay, 2012**).

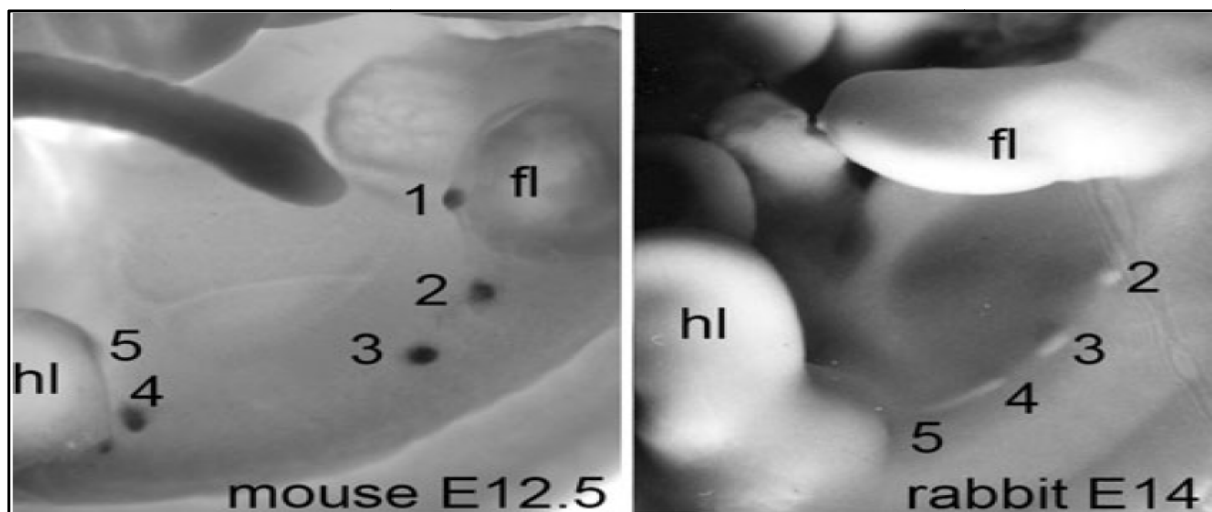


Figure 06 : Position des rudiments mammaires chez la souris et le lapin (embryons). Vue latérale des flancs d'une souris (à gauche) et d'un lapin (à droite) (**Alain et al., 2013**)

Selon **Hector et Lindsay, 2012**, Les paires ne sont pas déterminées de manière identique comme en témoigne par la perte et la formation surnuméraire de différentes paires à la suite de mutations génétiques spécifiques. Histologiquement, les placodes apparaissent comme une plaque épaissie de l'ectoderme. Chez l'homme, les lignes mammaires se forment au cours du premier trimestre et donnent lieu à une seule paire de placodes.

2.3.1.1.2. De la placode au bourgeon

Sous l'influence continue de l'interaction avec le mésenchyme contigu, les rudiments mammaires changent de forme, passant d'élévations lentiformes à des projections extérieures en forme de boutons plus prononcés. À l'intérieur de ces boutons émergents, les placodes épithéliales se transforment en bourgeons en forme de bulbe qui s'invaginent dans le mésenchyme dermique sous-jacent. Les cellules du bourgeon sont plus grandes que les cellules épidermiques et sont disposées concentriquement à la périphérie, tandis que les cellules internes sont petites et de forme irrégulière. A E13, le mésenchyme directement adjacent au bourgeon se condense et peut être distingué en deux ou trois couches denses de fibroblastes, appelés mésenchyme mammaire (**Veltmaat *et al.*, 2003**).

2.3.1.1.3. Formation et ramification du bourgeon mammaire

Le mésenchyme sous-jacent au mésenchyme mammaire se condense à E14 et peut être reconnu comme le précurseur du coussinet adipeux, A E15 – E16, le tissu précurseur du coussinet adipeux devient moins compact, formant des structures lobulaires associées à un réseau capillaire au sein du tissu conjonctif lâche, et produisant des corps gras. Les îlots de pré-adipocytes augmentent en taille et fusionnent les uns avec les autres au fur et à mesure que la différenciation des cellules adipeuses se poursuit, donnant naissance au tissu adipeux blanc typique dans les 2 ou 3 premiers jours après la naissance. Au 16^{ème} jour de l'embryogenèse, les cellules du bourgeon subissent une prolifération rapide conduisant à l'allongement du bourgeon (**Veltmaat *et al.*, 2003**).

Selon le même auteur, au cours de l'allongement du bourgeon, les extrémités distales subissent des cycles répétés de ramification, donnant naissance à un petit arbre canalaire avec 10 à 20 branches avant la naissance. La première bifurcation peut être observée dès E16 et au cours de la dichotomie ultérieure, les bourgeons secondaires et tertiaires se canalisent et forment des cavités. Les cavités fusionnent et se connectent au canal lacté primaire ou principal.

2.3.1.1.4. Formation du mamelon

La formation des mamelons ne se produit que chez les embryons femelles, et cela a été attribué à l'absence d'action de la testostérone, puisque chez les embryons mâles, À E18 l'épiderme au bas de cette excroissance épidermique est soulevé, formant une partie arrondie surélevée, qui est l'ébauche du mamelon, ce dernier peut être reconnu comme une forme de projection vers l'intérieur de l'épithélium, formant une crête entourant le bourgeon (**Veltmaat et Bessusci, 2003**).

2.3.2. Période pré-pubertaire

Cette période est caractérisée par une croissance et une ramification des canaux galactophores et par une modification du tissu conjonctif avoisinant. Les canaux sont formés d'un tissu cubique simple entouré de cellules myoépithéliales. Par divisions dichotomiques successives, un canal galactophore commun donne des canaux galactophores intra-lobulaires et des canaux inter-lobulaires. Cette prolifération va entraîner une modification en profondeur de la couche conjonctive qui va se transformer en tissu conjonctif palléal. De ce fait, des lobules se dessinent autour des extrémités des canaux galactophores. En parallèle, une couche plus profonde de conjonctif fibreux et dense soutient l'ensemble de ces structures et englobe plusieurs lobules en profondeur en délimitant des lobes (**Gerard et al., 2016**).

2.3.3. Période pubertaire

Au fur et à mesure que l'influence endocrinienne s'atténue, la glande subit une période de « croissance allométrique », suivant le développement global du corps, jusqu'au moment de la puberté durant laquelle se produit une prolifération expansive, remplissant le coussinet adipeux sous l'influence des hormones et facteurs de croissance. Sous stimulation ovarienne cyclique, des branches tertiaires courtes se formeront, les bourgeons alvéolaires se développent en unités capables de sécréter le lait qui ne se produit que sous l'influence des hormones de grossesse (**Hector et Lindsay, 2012**).

Chez l'humain, le sein pubertaire contient un arbre mammaire tout aussi étendu, les branches latérales conduisent à des conduits terminaux qui donnent naissance à des unités terminales canalo-lobulaires comprenant l'unité fondamentale du sein appelés « acini » qui sont noyés dans des fibroblastes intra-lobulaires (**Hector et Lindsay, 2012**).

2.3.4. Période de gestation

La glande mammaire doit subir de nombreux changements pour se préparer à l'allaitement. Ces changements nécessitent à la fois la maturation des glandes et l'alvéologénèse et sont principalement sous le contrôle de la progestérone et de la PRL. La première transformation durant la gestation est une augmentation considérable de la ramification canalaire secondaire et tertiaire, fournissant des arbres canaux pour la transformation secondaire, le développement alvéolaire. Les cellules épithéliales proliférantes génèrent des bourgeons alvéolaires qui se clivent progressivement et se différencient en alvéoles distinctes, qui deviennent des lobules sécrétant du lait pendant la lactation. (**Hector, et Lindsay., 2012**)

Selon le même auteur, le tissu adipeux interstitiel disparaît à mesure que l'épithélium proliférant les cellules occupent les espaces interductaux. Une vascularisation accrue se

produit et au milieu de la grossesse, chaque alvéole est entouré d'un réseau de capillaires en forme de panier. En fin de grossesse, les alvéoles englobent la majorité du coussinet adipeux et montrent une certaine activité sécrétoire à mesure que la grossesse approche du terme.

2.3.4.1. Lactogenèse

La lactogenèse est le processus par lequel la glande mammaire développe la capacité de sécréter du lait. Elle précède la lactation qui correspond au processus de sécrétion. La lactogenèse inclut tout les changements nécessaires de l'épithélium mammaire pour passer de la glande mammaire non différenciée en début de gestation à la lactation proprement dite dans les jours qui suivent la mise bas (**Beaudry *et al.*, 2007**).

2.3.4.2. Galactopoïese

Il s'agit de l'entretien et du maintien de la lactation pendant toute la durée de l'allaitement. La tétée ou la traite sont à l'origine de stimulations des récepteurs sensoriels du mamelon ou du trayon qui induisent; la libération des hormones hypothalamiques hypophysiotropes puis d'hormones hypophysaires « Réflexe neuro-endocrinien d'entretien de la lactation » et la libération d'hormones hypothalamo-neurohypophysaires « Réflexe neuro-endocrinien d'éjection du lait » (**Delouis *et al.*, 2001**).

2.3.4.3. Involution

L'involution ou le tarissement de la glande mammaire est l'un des exemples les plus dramatiques de la mort cellulaire physiologique. Après le sevrage, le compartiment mammaire lobulo-alvéolaire subit une apoptose étendue (80 % des cellules épithéliales mammaires subissent une apoptose), et la glande se remodèle à son état d'avant la gestation. Il est bien établi que l'involution de la glande mammaire se déroule en deux phases distinctes, la première phase survient jusqu'à 48 h après le sevrage, est réversible et se caractérise par l'apoptose de l'épithélium alvéolaire sécrétoire sans modifications majeures de l'architecture glandulaire. La deuxième phase est irréversible, associée à la dégradation de la membrane basale par la protéase et à la redifférenciation des adipocytes. Lorsque l'involution est terminée, la glande est remodelée presque jusqu'à son état d'avant la gestation (**Baxter *et al.*, 2007**).

Chapitre II

Contrôle endocrinien du développement mammaire

1. Glande mammaire au repos (En dehors de la gestation et de la lactation)

La glande mammaire est constituée de 15 à 25 glandes tubulo-alvéolaires distinctes, leurs alvéoles ne sont pleinement développées qu'au cours de la grossesse et de la lactation et sont rarement présentes dans les glandes quiescentes (phase non active de la glande), en particulier chez les espèces nullipares (Wolfgang, 2003).

2. Glande mammaire en activité (durant la gestation et la lactation)

Les canaux sécréteurs de la glande mammaire commencent à se développer pendant la grossesse. Des alvéoles et des lobules se forment, le tissu conjonctif se rétracte et le parenchyme de la glande augmente. Au plus fort de la lactation, des alvéoles de formes différentes se trouvent à proximité les unes des autres, séparées par de délicates fibres de tissu conjonctif. L'épithélium de la glande a des hauteurs différentes, en fonction de son état de sécrétion avec présence parfois de produits de sécrétion dans certaines lumières. L'épithélium des alvéoles se caractérise par un ergastoplasme riche et des gouttelettes de graisse apicales (Wolfgang, 2003).

3. Contrôle hormonal du développement mammaire

Le système endocrinien se compose de plusieurs glandes endocrines périphériques qui sont contrôlées par l'axe hypothalamo-hypophysaire (Figure 07) (Briskin *et al.*, 2015).

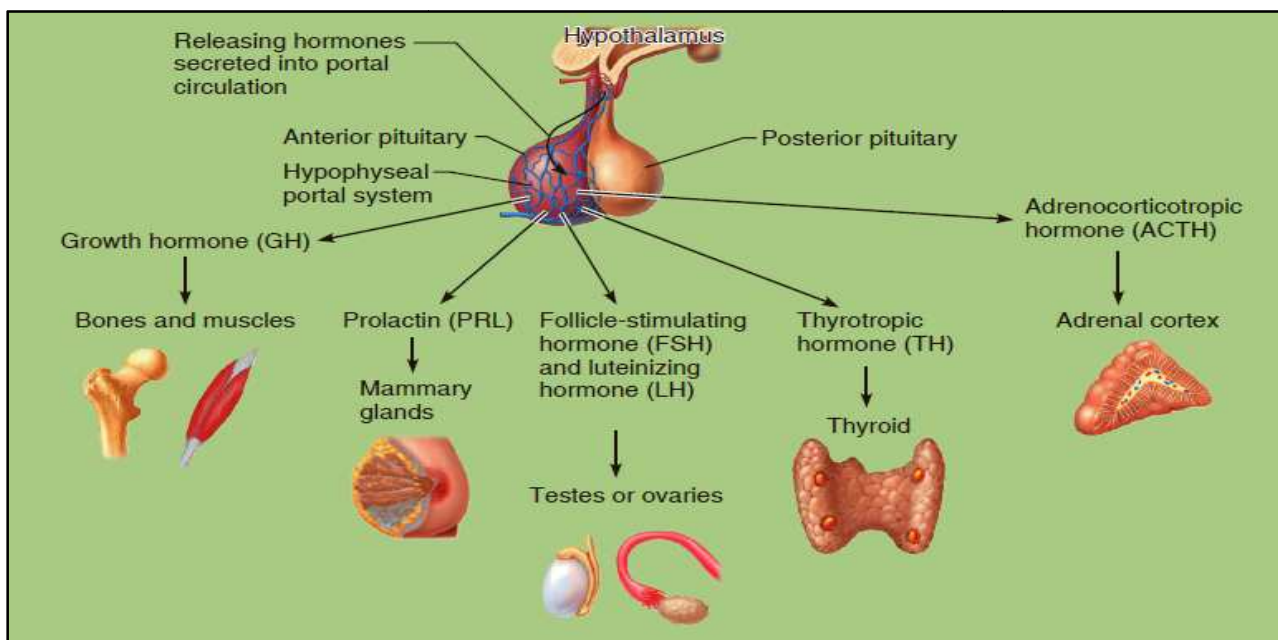


Figure 07 : Hormones antéhypophysaires et leurs principaux organes cibles (Marieb et Keller, 2018).

3.1. Hypothalamus

L'hypothalamus est une petite structure de 4 à 5 g et de 4 cm³ de volume, situé à la base du cerveau. Il peut être arbitrairement divisé en une partie médiane et une partie latérale. La partie médiane comporte trois régions, antérieure, moyenne et postérieure (**Figure 08**) (Géraud et Donnet., 2013).

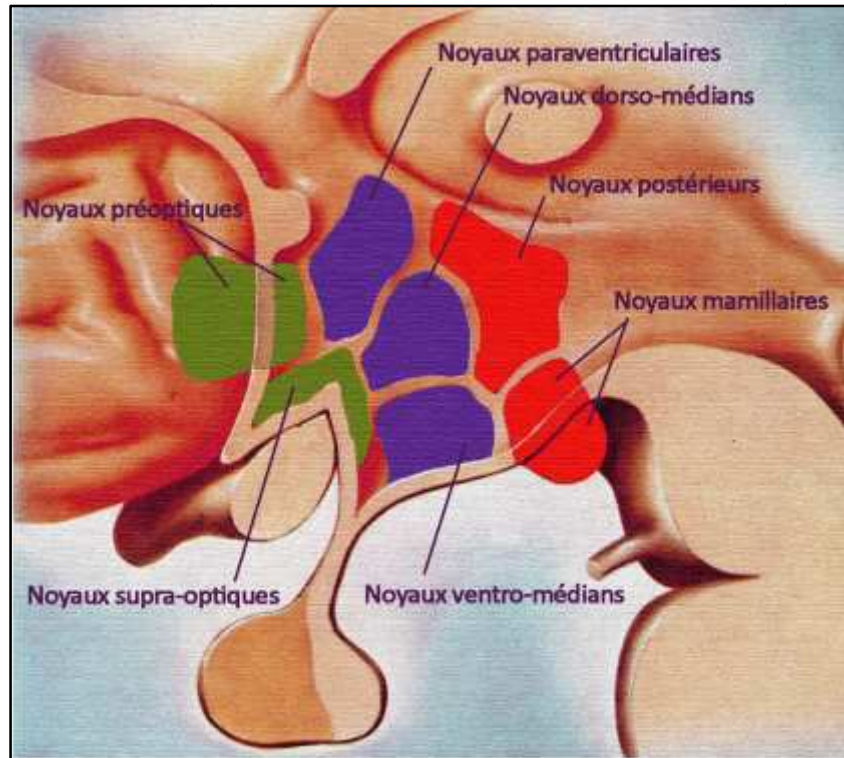


Figure 08 : Représentation anatomique de l'hypothalamus. (Géraud et Donnet., 2013).

3.2. Hypophyse

Selon Trouillas *et al.*, (2007). L'hypophyse fait partie d'un ensemble anatomo-fonctionnel qui est l'appareil hypothalamo-hypophysaire formé, comme son nom l'indique, de l'hypothalamus et de l'hypophyse.

Le terme « hypophyse » correspond à deux parties différentes par leur embryologie et leur anatomie, leur organisation microscopique et leurs fonctions : la neurohypophyse et l'adénohypophyse (**Figure 09**)

- la neurohypophyse est subdivisée en trois régions qui sont de haut en bas :
 - l'éminence médiane
 - la tige infundibulaire
 - le lobe postérieur posthypophyse.

- l'adénohypophyse, ou glande pituitaire, est subdivisée également en trois parties :
 - le lobe antérieur ou antéhypophyse
 - le lobe intermédiaire ou lobe cystiforme (inconstant dans l'espèce humaine)
 - le lobe infundibulotubéral ou lobe tubérale.

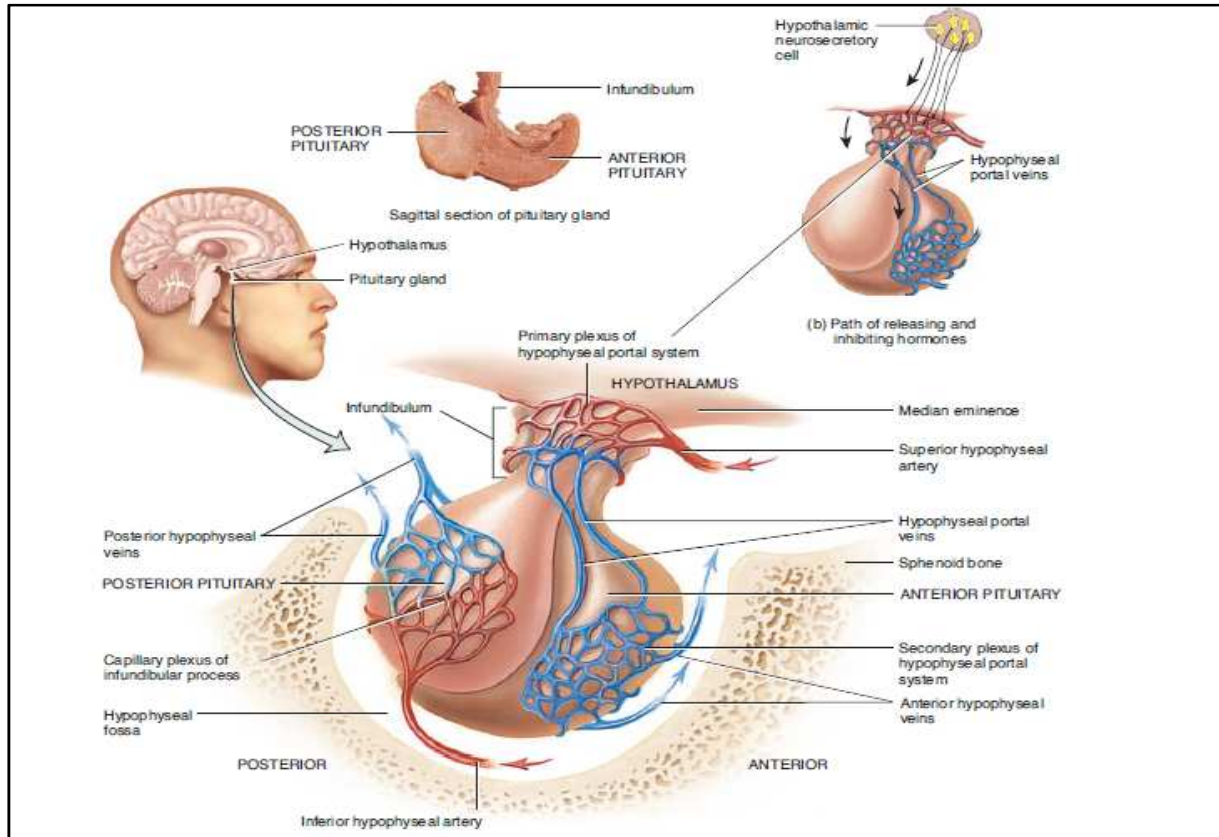


Figure 09 : Hypothalamus et glande pituitaire, et leur apport sanguin (Gerard et Bryan., 2012)

4. Contrôle hormonal par l'axe hypothalamo hypophysaire

4.1. Prolactine

La prolactine (PRL) est une cytokine tétra-hélicoïdale (**Figure 10**) étroitement liée à l'hormone de croissance et aux lactogènes placentaires (**Hallgeir, 2003**), sécrétée et libérée à partir des cellules lactotropes anté-hypophysaires et exerce essentiellement son action dans le post-partum pour induire la montée laiteuse (**Kuhn, 2002**).

La prolactine est nécessaire à toute période du développement de la glande mammaire qui est la croissance (mammogénèse), l'induction de la sécrétion lactée (lactogénèse) et son entretien (galactopoïèse) (**Charles et Marie-Claire, 2001**).

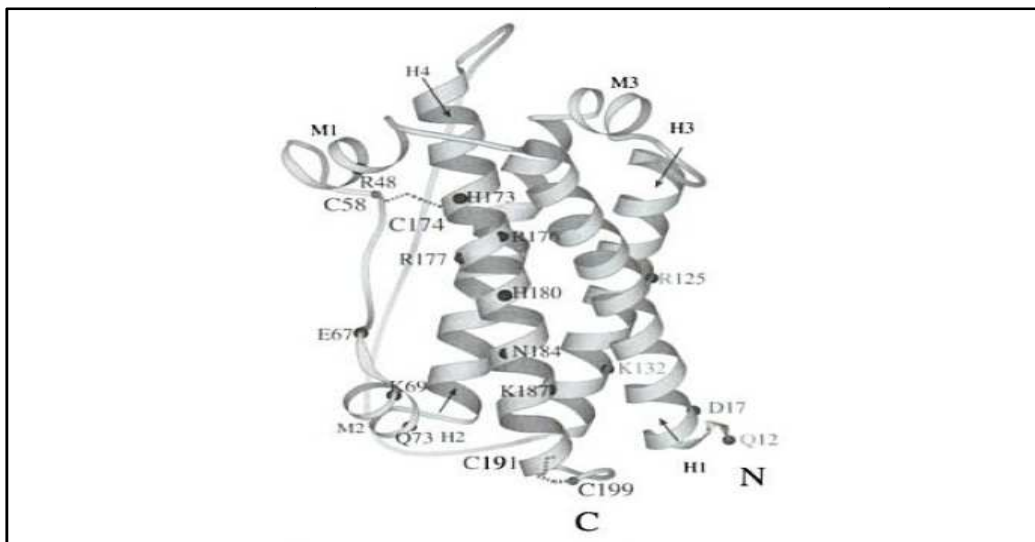


Figure 10 : Modèle de structure 3D de la prolactine de lapin (IpPRL)
(Charles et marie-Claire, 2001).

4.1.1. Récepteur de la prolactine

Le récepteur de la PRL est un récepteur de type I, c'est-à-dire qu'il comporte un domaine extracellulaire interagissant avec l'hormone, un seul domaine transmembranaire, et un domaine cytoplasmique impliqué dans la transmission du signal hormonal dans la cellule. Bien que le gène du PRLR soit unique, il existe plusieurs iso formes protéiques du récepteur (**Figure 11**), qui ne se différencient que par la longueur de leur domaine cytoplasmique (**Goffin *et al.*, 2001**).

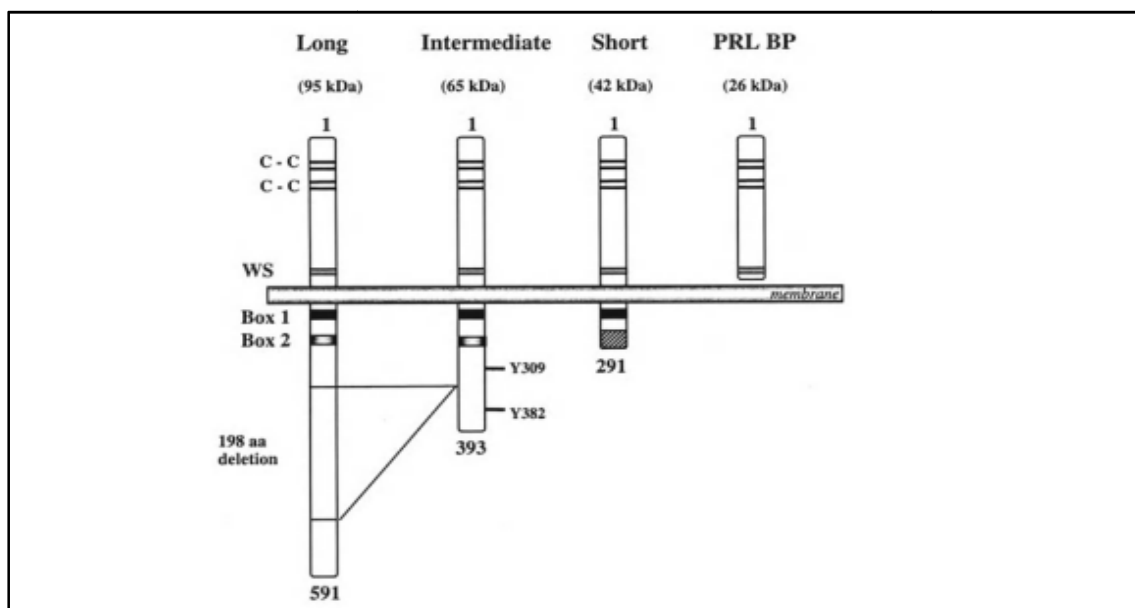


Figure 11 : Représentation schématique des iso formes PRLR (**Kelly *et al.*, 1990, Goffin *et al.*, 2001, Goffin et Kelly., 2002, et Touraine, Goffin., 2005**).

4.1.2. Mécanisme d'action de la prolactine

La liaison à la PRL initie des changements conformationnels dans les domaines intracellulaires des récepteurs dimérisés de la prolactine de la famille des cytokines de classe I (PRLR) (**Figure 12**), ce qui conduit à l'autophosphorylation et à l'activation de leurs kinases associées de la famille Janus (JAK), suivies de la phosphorylation de PRLR et la stimulation des transducteurs de signaux et des activateurs de la transcription (STAT), et d'autres voies de signalisation qui contrôlent les réponses mitogènes, apoptotiques, et de différenciation cellulaire (**Edita Aksamitiene et al., 2011**).

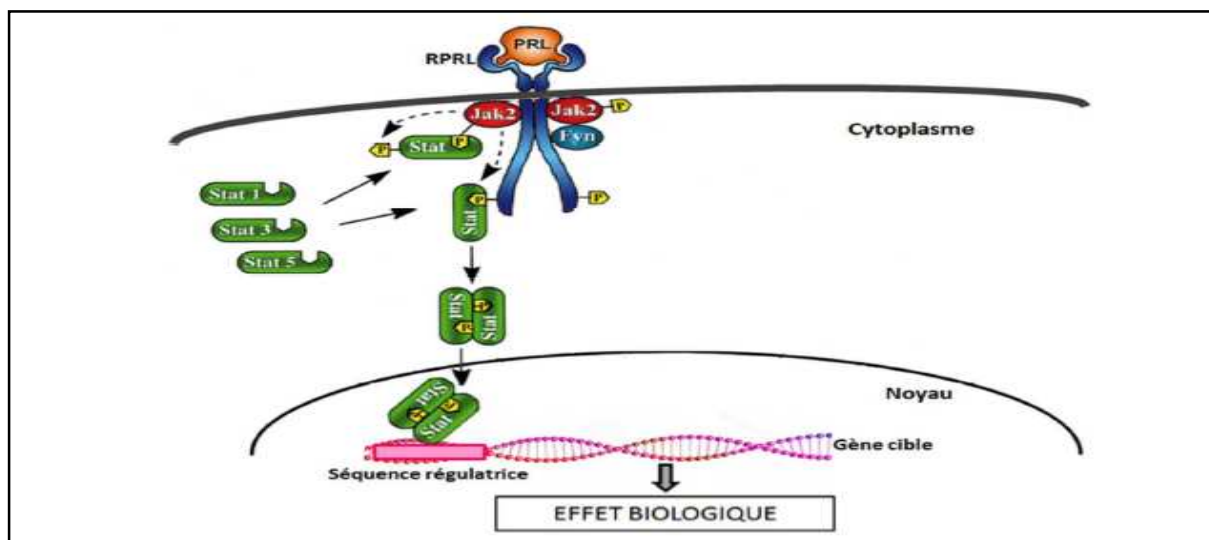


Figure 12 : Voie de signalisation de la PRL (d'après **Bole-Festoy et al., 1998** et **Freeman et al., 2000**).

4.2. Hormones de croissances

La somatotropine ou hormone de croissance (GH) est un polypeptide, hormone essentielle du complexe galactopoiétique hypophysaire permettant de maintenir une lactation établie chez les ruminants (**Chilliard, 1988**).

L'action principale de la GH est la stimulation de la croissance du squelette et des tissus mous. Les effets peuvent être divisés en deux grandes catégories : ceux associés à la croissance, qui sont indirects puisqu'ils passent par l'intermédiaire de l'IGF1 (insulin growth factor 1) et les effets associés au métabolisme des glucides et des lipides, qui semblent être directs et mettent en jeu les récepteurs de la GH dans les tissus cibles (**Tableau I**) (**Kelly et al., 1990**).

Tableau I : les différents facteurs de croissances retrouvés dans la glande mammaire (Charles et Marie-Claire., 2001).

Facteurs	Récepteurs dans les tissus mammaires	Conséquences et remarques
Insuline	+	Peut agir avec faible affinité via le récepteur IGF-1
IGF-I Somatomédine C basique	+	Facteur de croissance pour la cellule mammaire ; produit par cette cellule ; présent dans le lait
IGF-II Somatomédine C neutre	+	Rôle très limité dans la glande mammaire
EGF	+	Agit en synergie avec d'autres facteurs de croissances ; inhibe la synthèse des protéines du lait ; synthèse de la lame basale_ collagène de type IV
TGFα	+ (EGF-r)	Plus efficace que EGF sur la croissance mammaire ; présent dans le lait et dans les tumeurs mammaires.
TGFβ	+	Sécrété par les cellules mammaires ; agit comme le PGDF sur la croissance des fibroblastes mais inhibe la croissance des cellules épithéliales mammaires.
FGF	/	Agit sur la croissance des cellules myoépithéliales et du stroma ; agit sur les cellules cancéreuses.
PDGF	-	Sécrété par les cellules mammaires ; facteur de croissance pour les cellules du mésenchyme ; présent dans le lait ou présence d'un autre facteur de même activité.

4.2.1. Récepteur de l'hormone de croissance

LADNc du récepteur de la GH a été caractérisé et code pour un polypeptide transmembranaire de 620 acides aminés (**Figure 13**) (**Kelly., Boutin., et Edry., 1990**).

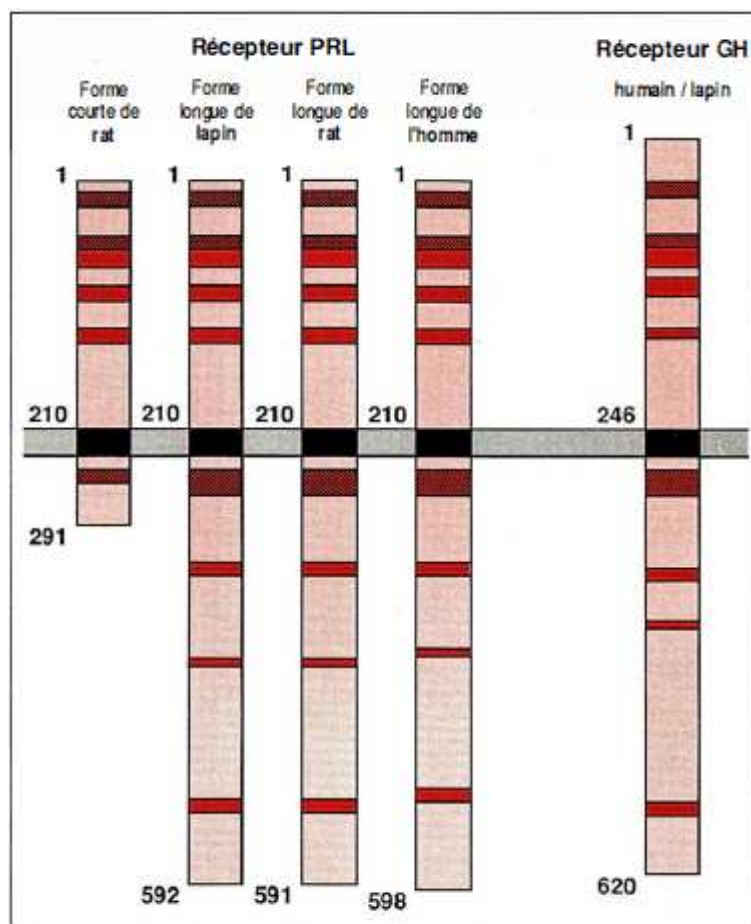


Figure 13 : Structure comparée des récepteurs de la prolactine de forme courte de rat, de forme longue de lapin, de rat et d'homme avec les récepteurs de l'hormone de croissance du foie de lapin et de l'homme (**Kelly., Boutin., et Edry., 1990**).

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

La liaison de la GH au GHR entraîne la formation d'un complexe GH-(GHR) et l'initiation de cascades de transduction de signal via l'activation de la tyrosine kinase JAK2 (**Gent et al., 2002**). Il s'en suit d'une phosphorylation du résidu tyrosyl du récepteur de la GH et de JAK2, permettant le recrutement et l'activation de molécule signal (**Figure 14**) (**Leverve, et al., 2001**)

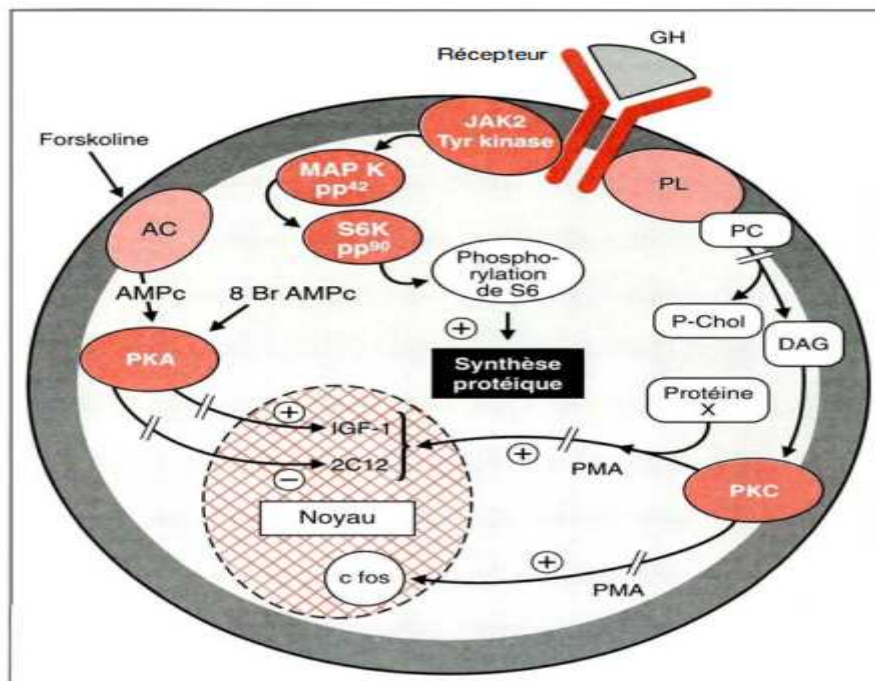


Figure 14 Diagramme schématisant les voies de signalisation de l'hormone de croissance dans ses cellules cibles (Alphonse, Catherine., 1993).

4.3. Ocytocine

L'Ocytocine (OT) est un nano-peptide (Figure 15) cyclique endogène qui est principalement synthétisé dans les neurones magnocellulaires des noyaux para-ventriculaire et supra-optique de l'hypothalamus. Elle est transportée le long des axones neuronaux jusqu'aux extrémités de l'hypophyse postérieure où elle est stockée avec sa molécule porteuse, la neurophysine 1, jusqu'à sa libération (Katherine, 2019).

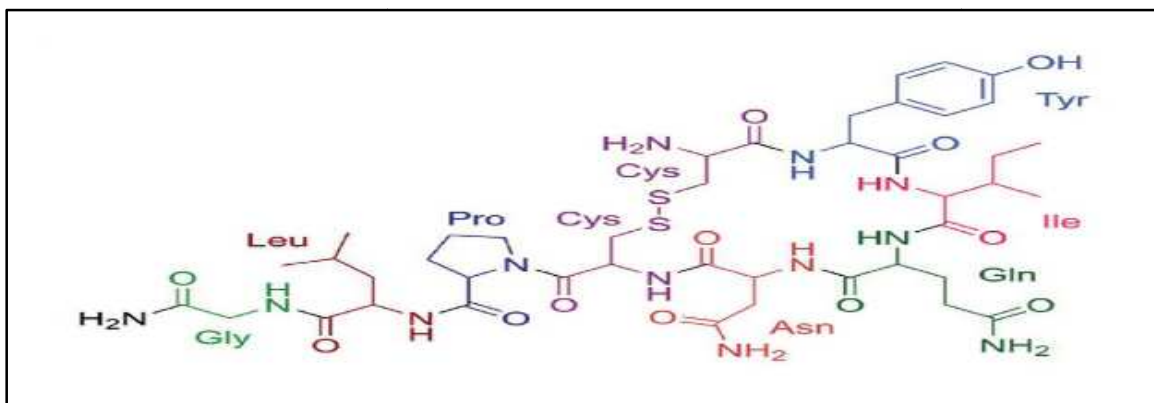


Figure 15 : Structure chimique de l'ocytocine (Katherine, 2019).

4.3.1. Récepteur de l'ocytocine

Le récepteur de l'ocytocine contient sept domaines transmembranaires, et est un membre de la famille de classe I des récepteurs couplés à la protéine G (GPCR) (**Figure 16**) (**Hans et Stéphane., 2003**).

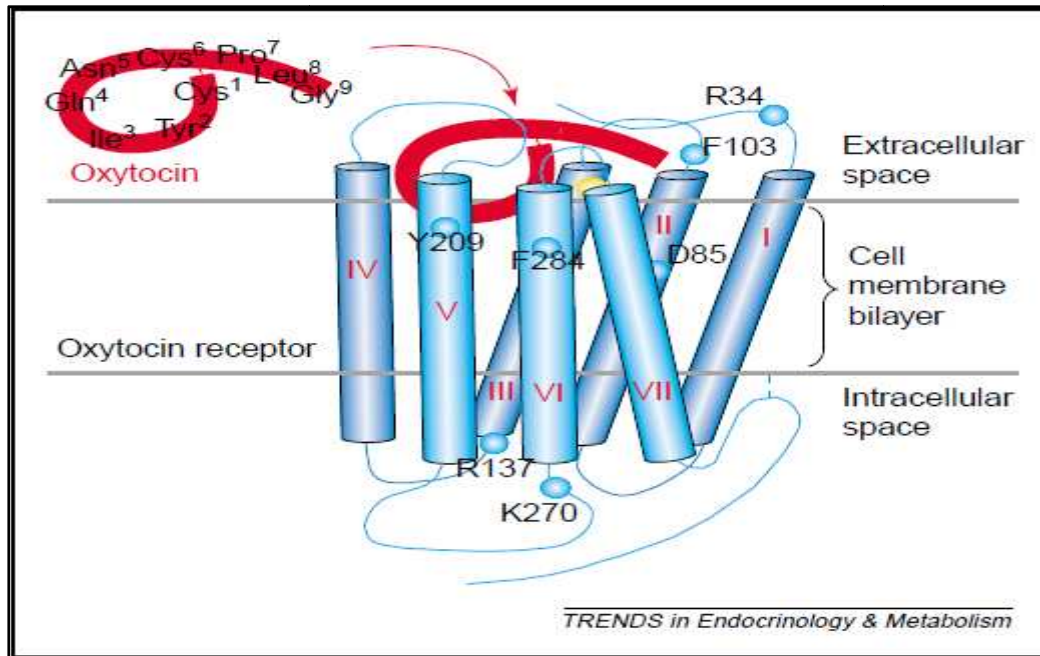


Figure 16 : Modèle schématique de la structure du récepteur (OTR) et de son interaction avec le ligand (OT) (**Hans et Stéphane., 2003**., **Gimpl et Fahrenholz., 2001.**, **Jurek et Neumann., 2018**).

4.3.2. Mécanisme d'action de l'ocytocine (OT)

La libération de l'ocytocine est l'un des facteurs qui contrôlent la parturition (l'acte d'accoucher) et la lactation. L'OT contrôle l'absorption du calcium et la contractilité des cellules myoépithéliales (**Figure 17**) et induit une constriction mécanique des cellules luminales pour éjecter des gouttelettes de lait dans la lumière des alvéoles. L'abrogation de la production et de la libération d'ocytocine n'a pas d'impact sur la production de lait, mais affecte plutôt la contraction des cellules myoépithéliales (**Priscila et al., 2020**).

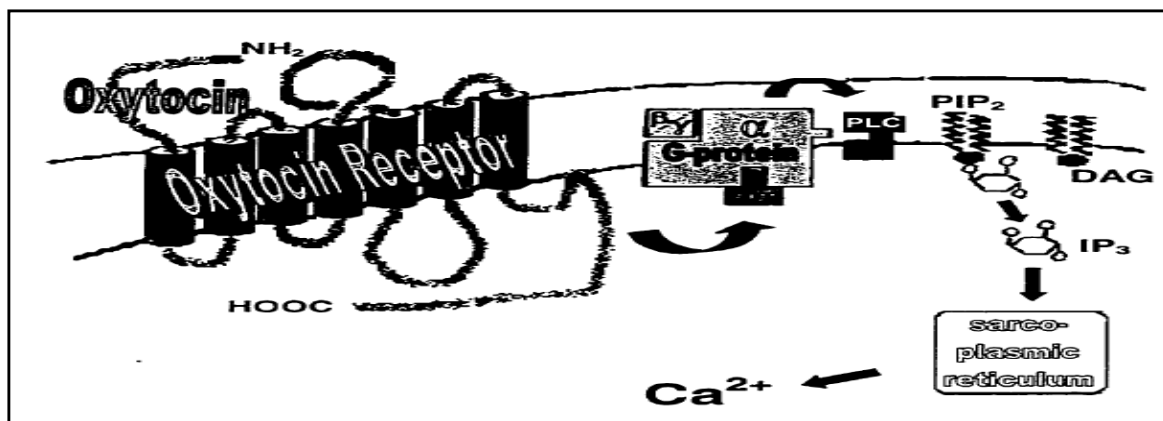


Figure 17 : Mode de signalisation de l'ocytocine (Schmid, 2000).

5. Contrôle du développement mammaire par les hormones ovariennes

5.1. Œstrogènes

Jusqu'à la puberté, le tissu mammaire ne subit aucune croissance privilégiée. Ce n'est que sous l'influence des hormones stéroïdes ovariennes qui augmentent de manière cyclique après la puberté. Le tissu sécréteur n'apparaît que dans le dernier tiers de la gestation, on peut donc considérer que c'est la persistance à un taux élevé de cette hormone au cours de la gestation qui induit son apparition (Houdebine, 1986).

Indépendamment de leur intervention dans le déclenchement de la croissance mammaire, les ostéogènes exercent une action décisive pour maintenir le tissu épithélial sensible aux hormones lactogènes (Houdebine, 1986).

5.1.1 Récepteurs des œstrogènes

La grande majorité des activités des œstrogènes sont médiées par le récepteur des œstrogènes (ER), un membre de la famille des récepteurs nucléaires des facteurs de transcription activés par les hormones. ER α et ER β ne sont pas des iso formes mais plutôt des récepteurs distincts codés par deux gènes distincts sur des chromosomes différents (Figure 18) (Hewitt et al., 2016).

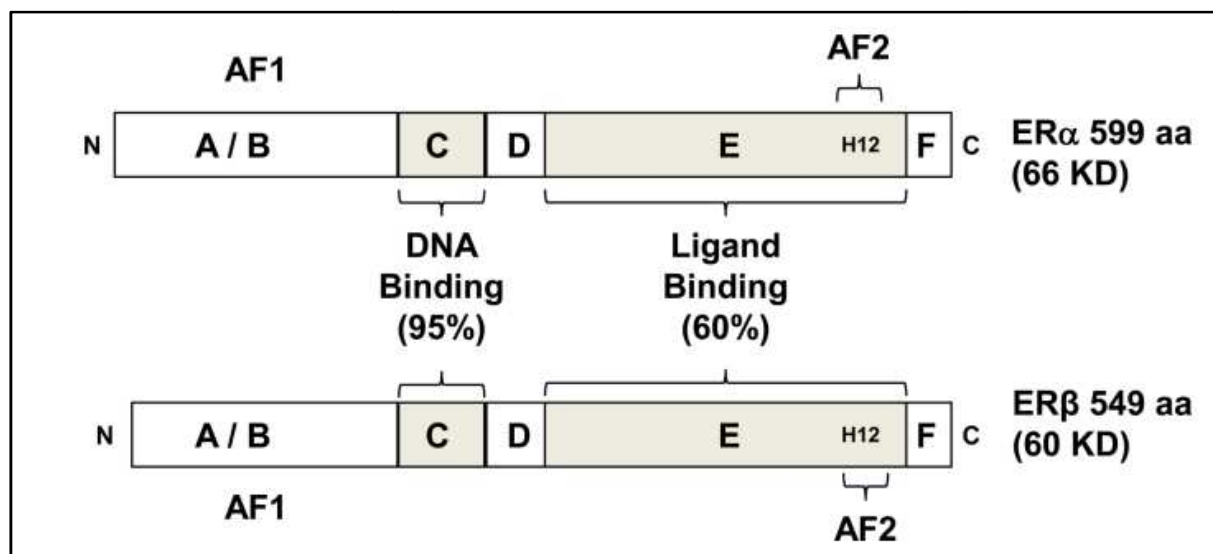


Figure 18 Structures des protéines ER α et ER β avec des domaines fonctionnels (Hewitt et al., 2016)

D'après Hewitt et al., 2016, les récepteurs des œstrogènes sont composés de cinq domaines fonctionnels un domaine N-terminal (NTD) ou un domaine A/B, le domaine de liaison à l'ADN (DBD ou C), une région charnière (D), LBD (LBD ou E) et un domaine F C-terminal.

5.2. Progestérone

La progestérone, comme l'œstrogène, est une hormone ovarienne soluble dans la membrane qui signale via des récepteurs intracellulaires pour générer une croissance épithéliale dans la glande mammaire. Elle est responsable de la ramification latérale étendue et de l'alvéologénèse nécessaires pour créer une glande compétente en matière de lactation (Hector et Lindsay., 2012).

Cette hormone joue un rôle central dans les événements de reproduction associés à l'établissement et au maintien de la gestation. Les effets physiologiques de la progestérone sont médiés par l'interaction de l'hormone avec des récepteurs de progestérone intracellulaires spécifiques (PR) qui sont exprimés sous forme de deux isoformes protéiques, PR-A et PR-B. Les deux protéines proviennent du même gène et sont membres de la superfamille des récepteurs nucléaires des facteurs de transcription. Ainsi, PR-A est à la fois nécessaire et suffisant pour susciter les réponses reproductives dépendantes de la progestérone nécessaires à la fertilité féminine, tandis que PR-B est nécessaire pour susciter des réponses prolifératives normales de la glande mammaire à la progestérone (Means, 2002).

5.2.1. Récepteur de la progestérone

Les récepteurs de la progestérone (RP) appartiennent à une superfamille de 49 protéines nucléaires qui sont des facteurs de régulation de l'expression des gènes (régulateurs transcriptionnels). Leur structure est divisée en domaine d'activité dont deux à trois domaines de régulation transcriptionnelle, un domaine de liaison à l'ADN et un domaine de liaison au ligand. Ils ont, entre eux, des homologies de séquences plus ou moins importantes en fonction du domaine considéré (**Figure 19**) (**Maudelonde., 2008**).

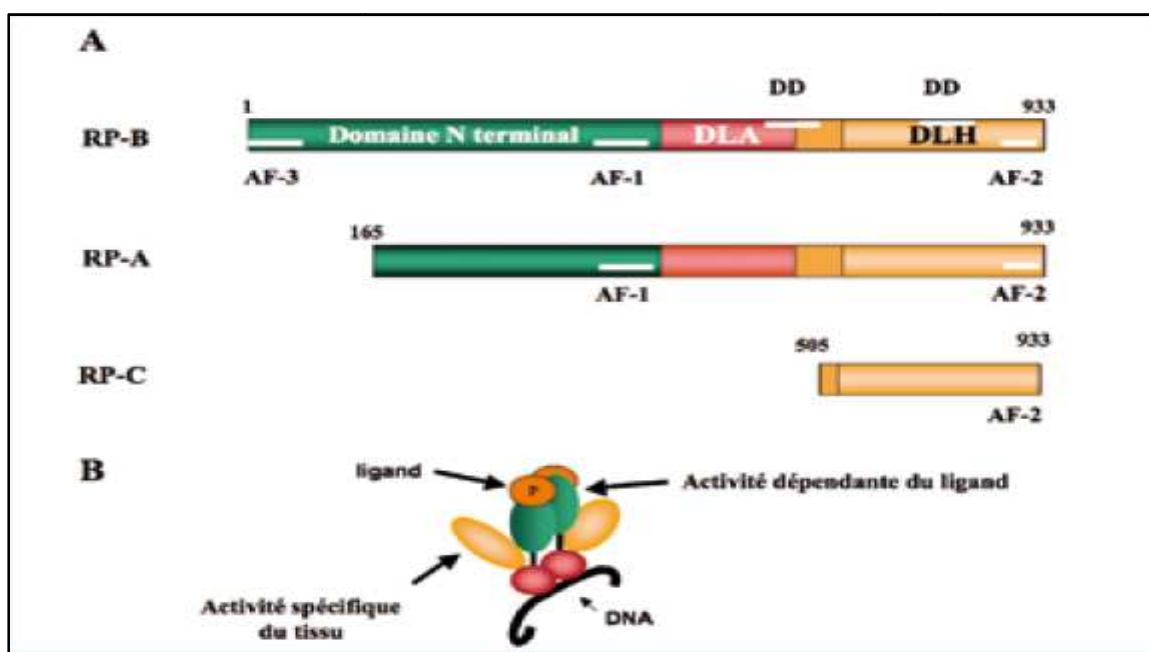


Figure 19 : A-structure primaire des trois isoformes du récepteur de la progestérone ; DLA: domaine de liaison à l'ADN ; DLH: domaine de liaison à l'hormone ; AF: domaine d'activation transcriptionnelle ; DD : domaine de dimérisation. B-récepteur dimérisé et lié à l'ADN (Maudelonde., 2008).

5.3. Mécanisme d'action des stéroïdes sexuels

Dans le cas des œstrogènes les ligands diffusent à travers le plasma et les membranes nucléaires pour se lier aux récepteurs, principalement localisés au noyau, entraînant un changement de conformation du RE en le transformant en un état dit activé qui interagit avec la chromatine via des motifs ERE et des médiateurs transcriptionnels (**Hewitt et al., 2016**).

Selon **Giulianelli, Molinolo, Lanari., 2013**, les récepteurs non liés sont situés dans le cytosol liés aux protéines de choc thermique « HSP », en présence de progestérone, les PR sont libérés de la HSP, se dimérisent et se déplacent vers le noyau, ils se lient aux sites PRE dans les promoteurs de gènes régulés par PR, les coactivateurs seront donc recrutés et la transcription génique commence (**Figure 20**).

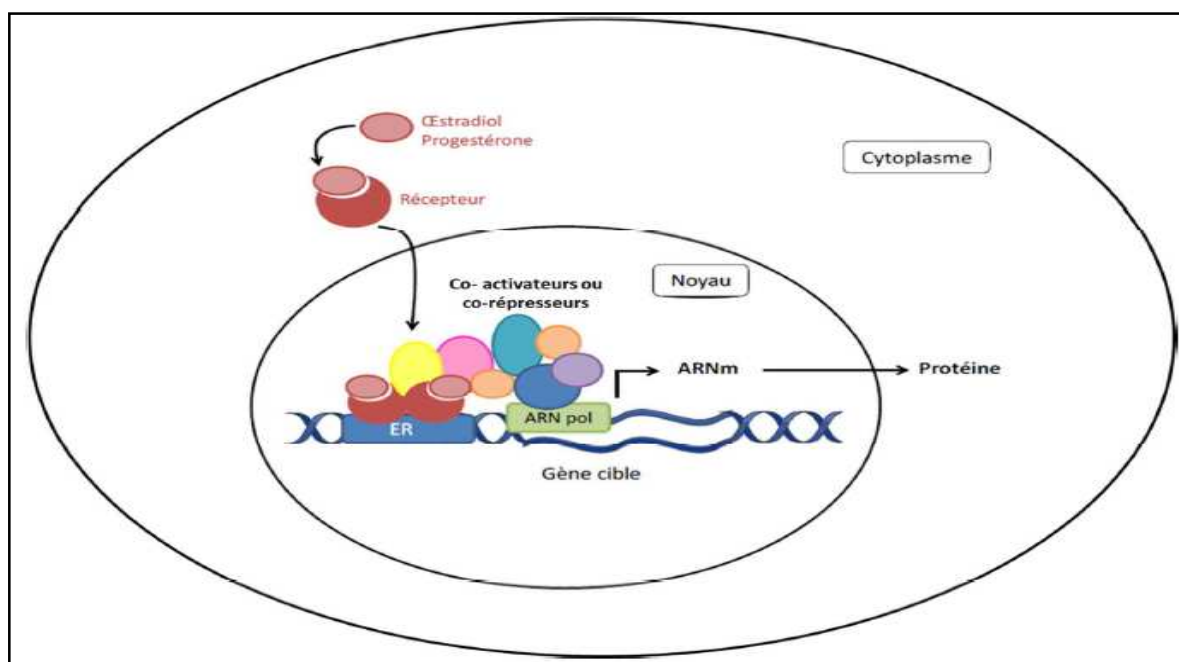


Figure 20 : Voie de signalisation des hormones stéroïdiennes (œstradiol et progestérone), **ER:**Elément de réponse, **ARN pol:** ARN polymérase (Yart, 2012).

6. Prolactine placentaire lactogène HPL

Les placentas des ruminants et d'autres espèces synthétisent et sécrètent des protéines uniques appartenant à la famille des hormones de croissance/prolactine (GH/PRL), appelées lactogènes placentaires (PL) (Helman *et al.*, 2000).

Les différentes hormones de la famille GH, PRL et PLH ont une action apparentée. Comme son nom l'indique, la GH joue un rôle essentiel dans le développement en stimulant la croissance des os longs grâce à son activité sur les chondrocytes du cartilage de croissance et participe également aux régulations métaboliques. La PRL possède une action mammatrope (développement de la glande mammaire en multipliant les structures lobulo-alvéolaires en synergie avec les estrogènes) et lactotrope (induction de la production de lait). Enfin, l'hormone lactogène placentaire stimule la synthèse protéique et a aussi une action sur la glande mammaire. Cependant, jusqu'à présent, ce type d'hormone n'a pas été retrouvé chez la jument, ni chez la chienne, la chatte, la truie et la lapine (Clerget *et al.*, 2007).

7. Glucocorticoïdes

La synthèse des protéines du lait est initiée par la prolactine et un glucocorticoïde. Chez le lapin, la prolactine seule est suffisante. Cependant, les glucocorticoïdes potentialisent l'action de la prolactine (Devinoy et Houdebine, 1977).

7.1. Récepteurs des GC

Les récepteurs des glucocorticoïdes GR appartiennent à la superfamille des récepteurs nucléaires aux stéroïdes : glucocorticoïdes, minéralo-corticoïdes, progestérone, androgènes et œstrogènes. Ces récepteurs possèdent en commun une même organisation en trois zones spécifiques, un domaine de régulation transcriptionnelle (partie N-terminale), un domaine de liaison à l'ADN (partie intermédiaire) et un domaine de liaison au ligand (partie C-terminale). Le GR libre se trouve principalement dans le cytoplasme ainsi que dans le noyau, il circule continuellement entre ces deux compartiments via des pores de la membrane nucléaire (Dejean et Richard, 2013).

7.2. Mécanisme d'action des glucocorticoïdes

Les effets des GC résultent de leur liaison au GR α qui agit comme un facteur de transcription. Les GC, hormones lipophiles, diffusent passivement à travers la membrane plasmique pour se lier au GR α , qui effectue la navette entre le noyau et le cytoplasme des cellules. La liaison de l'hormone entraîne la dissociation de HSP90 et augmente la translocation nucléaire du récepteur, le GR α va alors fixer l'ADN ou interagir avec d'autres facteurs de transcription au niveau des promoteurs géniques, et exercer ainsi ses fonctions transcriptionnelles (Figure 21) (Roumestan et al., 2004).

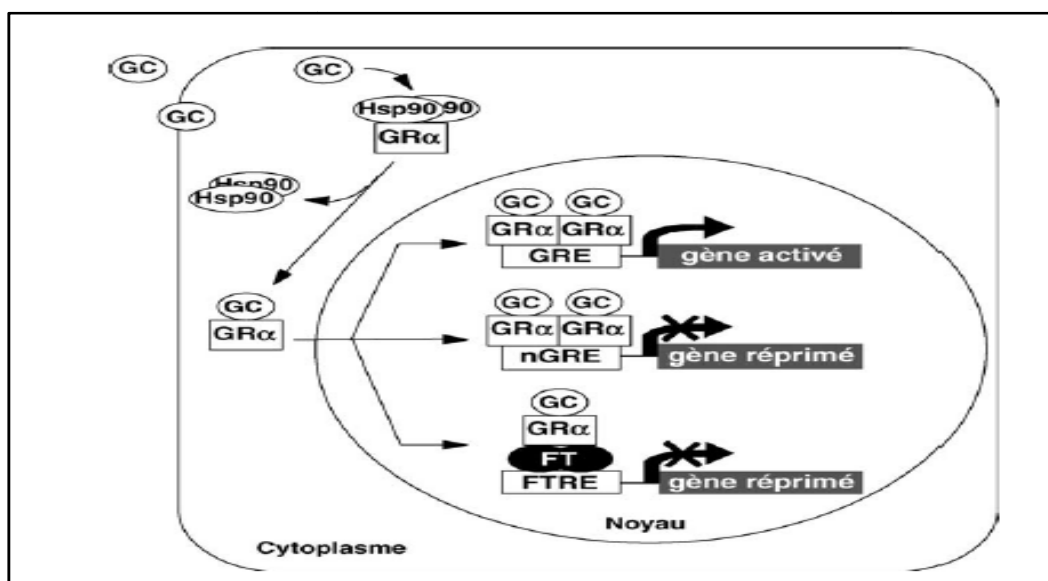


Figure 21 : Mode d'action des glucocorticoïdes: trans-activation et trans-répression par le récepteur aux glucocorticoïdes (Roumestan et al., 2004).

Les glucocorticoïdes sont essentiellement des amplificateurs des autres hormones du complexe lactogène, surtout de la prolactine. Cet effet amplificateur joue particulièrement à l'égard d'une protéine du lactosérum qui est la WAP (Whey acidic protein). Cette dépendance de l'amplification de la réponse prolactinique à l'égard des glucocorticoïdes semble générale, mais d'importance variable selon les espèces. **(Martinet et Houdebine, 1993).**

Chez la souris, les GC sont nécessaires in vitro lorsque la glande mammaire est prélevée sur des animaux jeunes. Chez la lapine, en revanche, les glucocorticoïdes n'augmentent que faiblement la réponse prolactinique **(Martinet et Houdebine, 1993).**

Chapitre III

Généralités sur les perturbateurs endocriniens, le *Voliam Targo*® et le profil toxicologique

1. Perturbateurs Endocriniens

Dans notre vie quotidienne, nous sommes exposés par le biais de nombreux produits de consommation et d'équipement à une grande variété de substances chimiques. Même à faibles doses, certaines de ces substances peuvent agir sur le système hormonal de notre corps. Il s'agit des perturbateurs endocriniens (**Camard et al., 2019**).

1.1. Qu'est-ce qu'un perturbateur endocrinien ?

L'expression " perturbateur endocrinien", bien que déclinée sous de nombreux synonymes reste la plus usitée pour décrire les substances exogènes possédant des propriétés hormonales. (**Multigner et Kadhel, 2007**).

Pour l'Union Européenne, un perturbateur endocrinien est « une substance exogène ou un mélange qui altère la ou les fonction(s) du système endocrinien et cause en conséquence des effets adverses sur la santé d'un organisme dans son ensemble ou de sa progéniture ou encore dans des populations ou des sous-populations » (**André et Cicoella, 2011**).

Les PE sont suspectés de provoquer des effets sur la santé humaine à type d'atteintes du système reproducteur, d'anomalies du développement, de cancers hormono-dépendants, de pathologies thyroïdiennes, de troubles métaboliques. (**Pillière et Bouslama, 2016**).

1.2. Nature chimique des perturbateurs endocriniens

Les PE peuvent être classés en deux grandes catégories, si l'on considère leur nature chimique: les substances synthétiques ou naturelles. Les substances synthétiques sont utilisées pour un usage industriel (agents de nettoyage, produits antirouille, plastifiants etc.), dans l'agriculture (pesticides, herbicides, insecticides, fongicides etc.), dans les produits de consommation courante (cosmétiques, produits d'entretien, emballages etc...). Tandis que la deuxième catégorie est constituée par les substances naturelles comme les phyto-estrogènes (soja), les iso- flavonoïdes et les lignanes retrouvées dans certains végétaux comestibles, elles ont généralement une activité oestrogénique. Toutefois, ces substances naturelles sont facilement métabolisées par l'organisme, contrairement à la grande majorité des perturbateurs endocriniens d'origine synthétique (**Pillière, 2005**).

1.3. Voies d'exposition des perturbateurs endocriniens

Les PE sont des substances présentes dans de nombreux objets de notre quotidien: plastiques, pesticides, aliments, cosmétiques, meubles, électronique, vêtements. L'exposition aux perturbateurs endocriniens est de plusieurs voies: digestive, respiratoire, cutanée. Notre activité psychique (stress, joie...) est aussi pourvoyeuse d'effets sur le système hormonal. Les

perturbateurs endocriniens sont toujours en très petite quantité mais leurs manifestations délétères sont liées à la période et à la durée d'exposition (**Bezanson et Christoph, 2017**).

1.4. Cibles et mécanismes d'actions des perturbateurs endocriniens

1.4.1. Cibles

La majorité des effets néfastes des perturbateurs endocriniens s'exerce sur trois axes hormonaux principaux : l'axe hypothalamo–hypophyso–gonadique, l'axe hypothalamo–hypophyso–thyroïdien et l'axe hypothalamo–hypophyso–surrénalien (**Pillière, 2005**)

1.4.2. Mécanismes d'action

Certaines substances chimiques peuvent agir sur le système endocrinien de plusieurs façons:

- Elles peuvent imiter l'activité biologique d'une hormone en se liant à un récepteur cellulaire, entraînant une réponse injustifiée.
- Elles peuvent se lier au récepteur mais ne pas l'activer.
- Enfin, elles peuvent interférer ou bloquer la fabrication ou le contrôle des hormones naturelles ou de leurs récepteurs, par exemple en modifiant leur métabolisme (**Camard et al., 2019**).

2. Généralités sur les pesticides

L'homme est exposé tout au long de sa vie à une grande diversité de polluants environnementaux provenant de sources variées. Parmi ces contaminants, les pesticides sont largement utilisés dans la plupart des secteurs agricoles pour améliorer les rendements, la qualité et l'aspect des produits en détruisant des organismes nuisibles. (**Bortoli et Coumoul, 2018**).

2.1. Qu'est-ce qu'un pesticide ?

Un pesticide est une substance chimique toxique ou un mélange de substances ou d'agents biologiques qui sont intentionnellement libérés dans l'environnement afin d'éviter, de dissuader, de contrôler et/ou tuer et détruire des populations d'insectes, mauvaises herbes, rongeurs, champignons ou autres parasites nuisibles. Les pesticides agissent en attirant, séduisant et puis en détruisant ou en atténuant les parasites. Ravageurs peut être défini au sens large comme les plantes ou animaux qui mettent en péril notre alimentation, notre santé (**Kaur et al., 2019**).

2.2. Voies d'exposition aux pesticides

Les modes de pénétration des substances pesticides chez l'homme sont de quatre ordres: la voie oculaire, la voie digestive, la voie respiratoire et la voie cutanée (**Figure 22**). Les risques d'exposition aux pesticides sont multiples et plusieurs facteurs peuvent en être responsables. Ils apparaissent dès qu'une personne manipule des pesticides sans tenir compte des règles de base en matière de sécurité, et ce, à l'étape de la préparation des mélanges, en cours d'application ou de pulvérisation ainsi qu'au retour sur le site traité (**Cherin et al., 2012**).

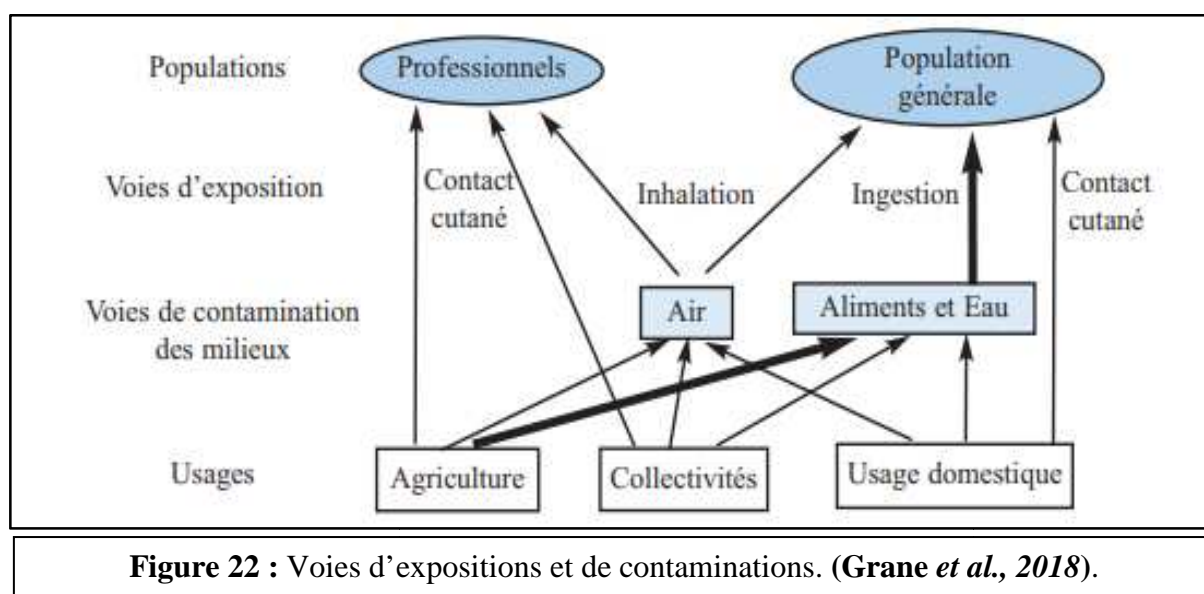


Figure 22 : Voies d'expositions et de contaminations. (**Grane et al., 2018**).

2.3. Principales cibles

Les pesticides sont souvent classés selon les cibles vers lesquelles ils sont plus particulièrement destinés. Les trois principales catégories sont les herbicides, les fongicides et les insecticides, qui permettent de lutter respectivement contre les mauvaises herbes, les champignons et les insectes. Il existe également d'autres catégories telles que les rodenticides (pour lutter contre les rongeurs) ou les molluscicides (pour lutter contre les escargots et les limaces) (**Grane et al., 2018**).

2.4. Classification des pesticides

La classification distingue les formes les plus dangereuses et les moins dangereuses de chaque pesticide sur la base de la toxicité du composé technique et les formulations. En particulier, il est tenu compte des dangers moindres des solides par rapport aux liquides. (**Who, 2019**).

2.4.1. Selon leur mode d'entrée

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

2.4.1.1. Pesticides de contact systémique

Les pesticides ayant un contact systémique sont absorbés par les animaux ou les plantes et transférés aux tissus qui ne sont pas traités. Les herbicides systémiques traversent la plante et peuvent atteindre les zones des feuilles, des tiges ou des racines qui ne sont pas traitées. Ils sont efficaces pour tuer les mauvaises herbes même avec une couverture de pulvérisation partielle du pesticide. De plus, peu de pesticides sont considérés comme systémiques localement et ne se transmettent qu'à une distance qui n'est pas loin du point de contact (**Abubaker et al., 2017**).

2.4.1.2. Pesticides de contact non systémiques

Ils sont également appelés pesticides, car ils produisent l'effet désiré lorsqu'ils entrent en contact avec le ravageur. Les pesticides non systémiques doivent entrer en contact physique avec le ravageur pendant qu'il soit actif. Le pesticide pénètre dans le corps des parasites via leur épiderme lors d'un contact qui entraîne la mort par empoisonnement (**Abubaker et al., 2017**).

2.4.2. Classification basée sur les sources d'origine

Selon les sources d'origine, Les pesticides peuvent être classés en pesticides chimiques et bio -pesticides. Les principaux avantages de l'utilisation de pesticides biologiques sont la spécificité de l'hôte. Ils agissent sur le ravageur cible uniquement et les organismes fortement liés, tandis que les produits chimiques sont généralement de large gamme qui affecte un grand groupe de non-cible organismes. Les bio-pesticides sont généralement respectueux de l'environnement car ils sont moins toxiques, se décompose facilement et nécessaire en petites quantités. Un autre avantage important de leur utilisation est le fait qu'ils sont moins sensibles aux modifications génétiques des plantes. Cela confirme le peu de chance de résistance aux pesticides chez les ravageurs, ce qui est à peine vu dans le cas des pesticides chimiques. (**Ishwar et al., 2017**).

2.4.3. Classification basée selon leur composition chimique

Les pesticides sont classés selon leur nature chimique, leur composition chimique et présence d'ingrédients actifs dans le pesticide. Cette classification aide également à connaître l'efficacité, les propriétés chimiques et physiques du pesticide et aussi utile pour déterminer le mode d'application et les précautions d'application (**Rouf et al., 2020**) (**Figure 23**).

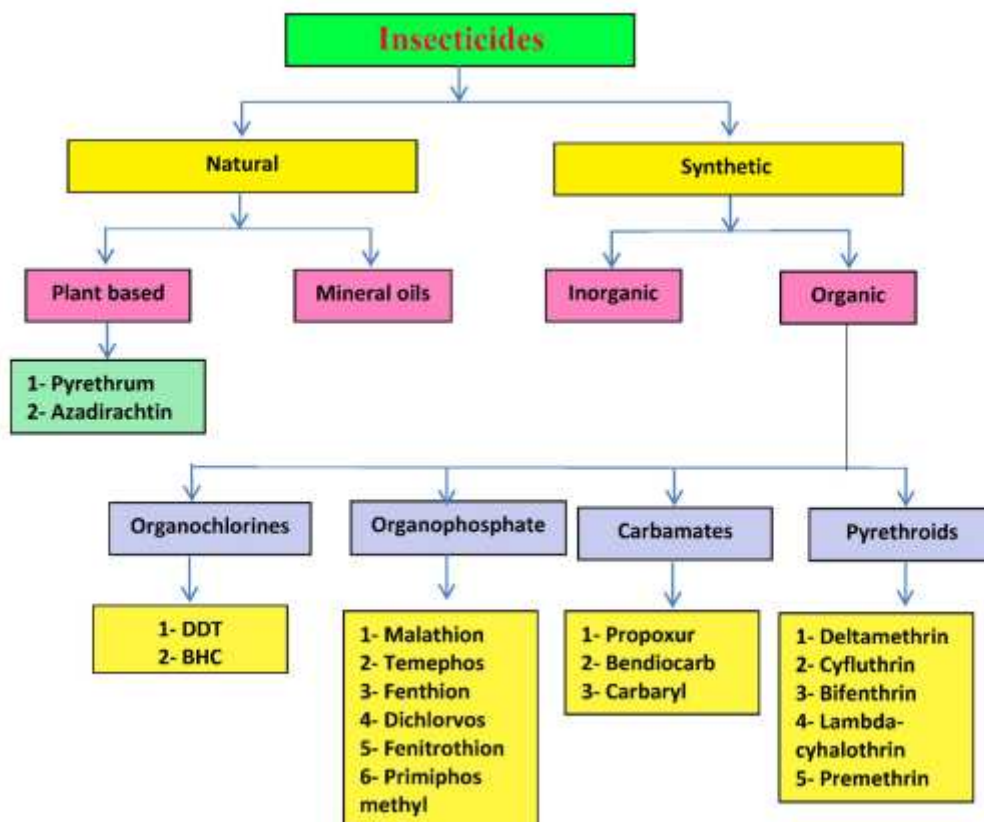


Figure 23: Classification des insecticides. (Hassaan., El Nembr . 2020)

2.4.3.1. Organochlorés

Les pesticides organochlorés (également appelés hydrocarbures chlorés) sont des composés organiques liés par cinq atomes de chlore ou plus. Ils représentent l'un des premiers groupes de pesticides jamais synthétisés et utilisés en agriculture et en santé publique. La plupart d'entre eux ont été largement utilisés comme insecticides. Ces insecticides peuvent perturber le système nerveux des insectes en entraînant des convulsions et des paralysies suivi d'un éventuel décès. (Ishwar *et al.* 2017).

2.4.3.2. Organophosphorés

La classe de pesticides organophosphorés (OP) est synthétisée par l'estérification de l'acide phosphorique et de l'alcool (Rouf *et al.*, 2020).

2.4.3.3. Carbamates

Les carbamates sont similaires aux organophosphorés. Cependant, ils diffèrent par leur origine. Les organophosphorés sont des dérivés de l'acide phosphorique, tandis que les carbamates dérivés de l'acide carbamique. Ils peuvent être facilement dégradés en milieu naturel avec un minimum de pollution de l'environnement. Certains des insecticides largement

utilisés dans le cadre de ce groupe comprend le carbaryl, le carbofuran, le propoxur (**Kaur et al., 2019**).

2.4.3.4. Pyréthrinés

Les pesticides pyréthroïdes synthétiques sont un groupe de pesticides organiques qui peuvent être synthétisé en dupliquant la structure des pyréthrinés naturelles. Relativement, ils sont plus stables avec des effets résiduels plus longs que les pyréthrinés naturelles (**Ishwar et al., 2017**)

3. Toxicité aux pesticides

La toxicologie humaine des pesticides et des produits utilisés en agriculture est la discipline qui s'efforce d'observer, de traiter et, dans une certaine mesure, de prévenir les désordres organiques ou fonctionnels provoqués chez l'homme par l'absorption d'un grand nombre de substances en vente à des doses souvent considérables pour le traitement des sols et des cultures (**Fournier, 1970**).

3.1. Différents types de toxicités

3.1.1. Toxicités aiguës (à court terme)

C'est-à-dire se manifestant rapidement après exposition, elles sont principalement observées en milieu professionnel, en dehors des cas particuliers de suicides employant de telles substances (cas d'intoxications documentés par les centres antipoison). L'intoxication aiguë se manifeste généralement immédiatement ou peu de temps (quelques minutes, heures ou jours) après une exposition unique ou de courte durée à un pesticide. Le délai d'apparition des effets varie en fonction de la toxicité intrinsèque du produit utilisé, de la dose reçue, de la voie d'absorption et de la susceptibilité de l'individu (**Cherin et al., 2012**).

Pour les propriétés toxicologiques, les classes de danger sont attribuées à partir de la DL50 de la substance active, c'est-à-dire de sa toxicité aiguë, et des possibilités d'effets cancérogènes, mutagène ou reprotoxiques. La dose létale 50 correspond à une dose qui provoque la mort de 50% d'un lot d'animaux de laboratoire, plus la DL50 sera élevée, moins le produit sera toxique, en d'autre terme moins un produit est toxique, plus grande est la quantité supportée par l'organisme (DL50 élevée). A l'inverse, un produit très toxique aura une DL50 faible (**Lauchue., 2007**).

3.1.2. Toxicités subaiguës

Les intoxications subaiguës ne sont observées avec facilité que pour les poisons à effet cumulatifs comme certains organophosphates et les plus toxiques des organochlorés, ils se définissent par un temps d'apparition des phénomènes toxiques de l'ordre de plusieurs semaines, mais en tous cas relativement bref par rapport à la durée de vie totale de l'animal ou de l'être humain (**Fournier, 1970**).

3.1.3. Toxicités subchroniques

Implique l'exposition des animaux à la substance sous test pendant une période prolongée, généralement 28 ou 90 jours. L'exposition est fréquente et généralement du quotidien. Ces tests renseignent sur les organes cibles touchés par le composé et les principaux effets toxiques (**John Timbrell, 2002**).

3.1.4. Toxicités chroniques (à long terme)

Une intoxication est dite chronique que lorsque ses manifestations apparaissent après une exposition soutenue ou répétée dans le temps (semaines, mois, années) à l'agent responsable. Dans le contexte d'une exposition environnementale ou en milieu de travail à un agent chimique, le profil de dose, variera d'une journée à l'autre et même en cours d'une même journée. Par ailleurs, l'intoxication chronique peut découler de l'accumulation progressive du contaminant dans l'organisme jusqu'à ce que sa concentration atteigne une valeur seuil critique au niveau de l'organe cible (**Plante et al., 2003**).

4. Voliam Targo®

Le Voliam Targo® (VT) est un insecticide et un acaricide à large spectre commercialisé en Algérie. Il s'agit d'une combinaison de deux insecticides : l'abamectine et le chlorantraniliprole, appartenant à deux familles chimiques différentes (respectivement les avermectines et les diamides anthraniliques). Ce bio-pesticide est efficace sur plusieurs ravageurs. La synergie de ses deux principes actifs offre une meilleure efficacité sur les insectes grâce à son action sur les récepteurs de la ryanodine et les canaux de chlorure (**Bokreta et al., 2021**).

4.1. Abamectine

L'abamectine (ABM) est un produit lactone macrocyclique dérive du micro-organisme du sol *Streptomyces avermitilis*. C'est un mélange d'ivermectine contenant environ 80% d'ivermectine B1a et 20 % d'ivermectine B1b (**Figure 24**). Ces deux composants, B1a et B1b ont des propriétés biologiques et toxicologiques similaires. L'ABM est utilisé comme

insecticide et acaricide dans de nombreuses régions du monde (Magdy *et al.*, 2016 et Jargot *et al.*, 2013).

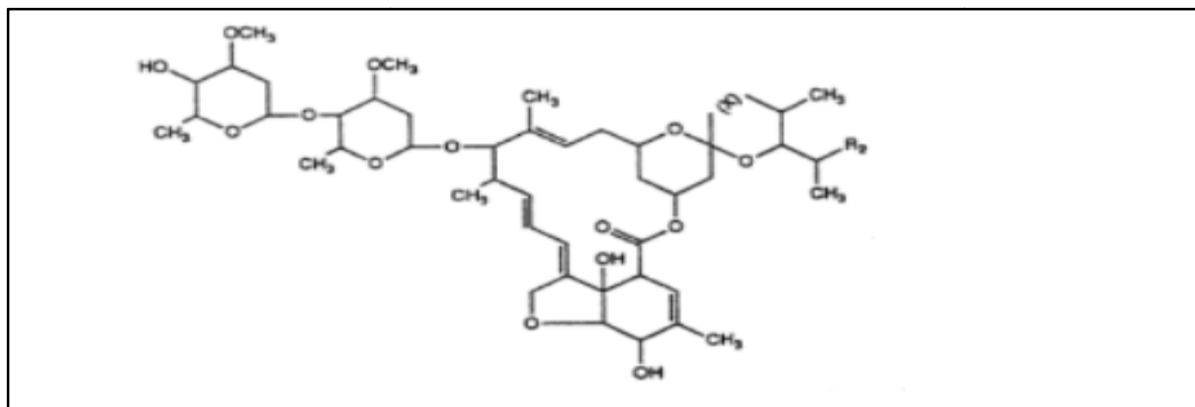


Figure 24 : Structure chimique de la molécule d'abamectine (Jargot *et al.*, 2013).

4.1.1. Propriétés de l'ABM

Elle est dotée de propriétés acaricides et insecticides. Elle agit par contact et ingestion. Elle pénètre dans la feuille sur laquelle elle a été appliquée; elle y reste stockée et la protège contre les ravageurs piqueurs et broyeurs, ce qui confère au produit une longue durée d'action. Les résidus de surface se dégradent par contre rapidement sous l'action de la lumière. L'abamectine manifeste, à doses réduites, une efficacité, spécialement contre les thrips, les araignées et les larves des mouches mineuses. L'activité contre les pucerons est en général moindre, car ceux-ci prélèvent la sève directement dans les vaisseaux du phloème. L'abamectine est active à tous les stades où le ravageur se nourrit; elle prévient ou stoppe la formation de galeries par les larves des mouches mineuses. Une nette réduction de la fécondité et de la ponte a été observée chez les femelles entrées en contact avec le produit. (Corine *et al.*, 2012).

4.1.2. Mode d'action de la l'ABM

L'abamectine est neurotoxique. Elle empêche la transmission de l'influx nerveux des nerfs aux muscles. Les ravageurs sont rapidement paralysés, cessent de se nourrir et meurent après 3 à 4 jours. Elle a un double mécanisme d'action. Les avermectines, agissent en stimulant la production d'acide aminobutyrique, neurotransmetteur inhibiteur GABAergique responsable de l'arrêt de la transmission nerveuse. Contrairement au fipronil, l'abamectine active le canal chlore induisant un effet inhibiteur responsable d'un blocage de l'influx nerveux (Corine *et al.*, 2012).

4.2. Chlorantraniliprole

La Chlorantraniliprole (CAP), 3-bromo-N-[4-chloro-2-méthyl-6-(méthylcarbamoyl)phényl]-1-(3-chloropyridin-2-yl)-1H-pyrazole-5-carboxamide (**Figure 25**) (**Tong Liu et al., 2018**), est un insecticide à base de diamide anthranilique récemment introduit, mis au point par Dupont Crop Protection en 2007. Il est utilisé comme ingrédient actif dans de nombreuses formulations différentes (**Malhat et al., 2011**).

Les avermectines présentent une forte activité nématocide, insecticide et acaricide. Ils sont utilisés en médecine vétérinaire pour lutter contre les nématodes digestifs et respiratoires, ainsi que contre certains arthropodes chez les bovins et les carnivores domestiques. Les avermectines sont très peu métabolisés dans l'organisme et environ 80 à 98 % de la dose initialement administrée peut-être retrouvée dans les fèces. L'abamectine (Vertimec®) est un biopesticide de la famille des avermectines, largement utilisé dans le monde et notamment en Algérie (**Khaldoun-oularbi et al., 2015**).

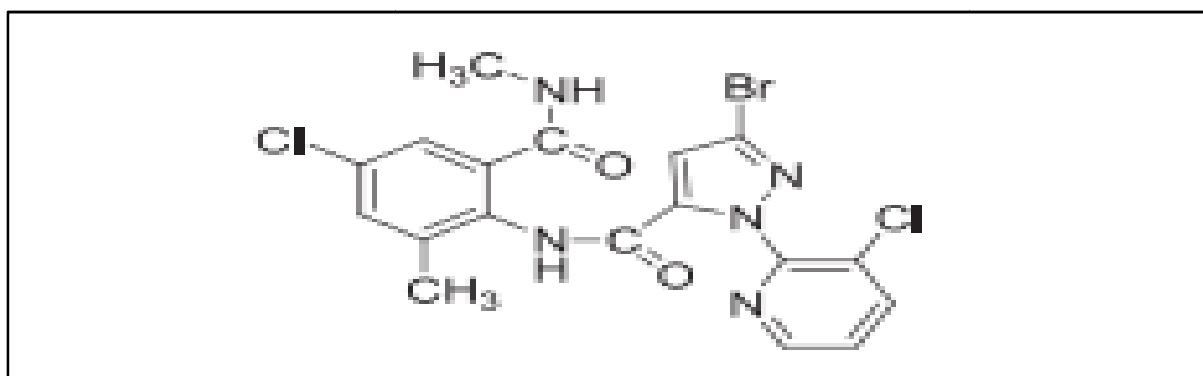


Figure 25 : Structure chimique de la Chlorantraniliprole. (**Fei Ding et al., 2011**)

4.2.1. Mode d'action de la Chlorantraniliprole

La Chlorantraniliprole se lie sélectivement aux récepteurs de la ryanodine (RyR) dans les muscles des insectes, ce qui induit une libération incontrôlée de calcium des réserves internes dans le réticulum sarcoplasmique, ce qui entraîne une libération non régulée du calcium interne dans la cellule, engendrant ainsi l'arrêt de l'alimentation, la léthargie, la paralysie musculaire et finalement la mort des organismes cibles (**Brugger et al., 2010; Wang et al., 2012**).

5. Effets de l'abamectine et de la Chlorantraniliprole sur l'organisme

L'exposition aux pesticides est susceptible d'avoir un impact sur la santé humaine, avec des effets potentiels sur la survenue de pathologies neurologiques, métaboliques ou de certains cancers (Sylvie Bortoli, Xavier Coumoul., 2018).

5.1. Effets de l'ABM :

- Des projections cutanées ou oculaires du concentré émulsionnable d'abamectine peuvent provoquer une brûlure chimique en cas de retard à la décontamination (Robert Garnier *et al.*, 2012).

- Pour des doses supérieures à 100 mg/kg, on peut observer un coma, une hypotension et des complications à type de pneumopathies d'inhalation possiblement en lien avec les excipients de type solvant (Robert Garnier *et al.*, 2012).

5.2. Effets de la Chlorantraniliprole

- **Effets sur la fonction surrénale**

Dans plusieurs études menées avec le Chlorantraniliprole chez le rat il y a eu une légère augmentation du degré de microvésiculation causée par les lipides dans le cortex surrénalien de certains animaux (Robert Krieger., 2010).

- **Effets génotoxiques**

Des résultats négatifs ont été obtenus suite à des tests *in vitro* et *in vivo*, indiquant que le Chlorantraniliprole ne cause pas de dommages génétiques et ne pose donc pas un danger mutagène (Robert Krieger., 2010).

PARTIE II
Etude expérimentale

MATERIEL ET METHODES

1. Objectif de l'étude

Le but de notre travail est d'étudier l'impact du Voliam Targo® sur le développement et le fonctionnement de la glande mammaire des lapines nullipares de souche synthétique (SS) traitées par deux doses (faible et forte) en fonction des lapines du lot témoin non traitées.

2. Matériel et méthode

2.1. Lieu de déroulement de l'expérimentation

Les différentes étapes de notre étude se sont déroulées au niveau de la station d'élevage cunicole privé de Tizirt situé dans la wilaya de Tizi-Ouzou, Algérie. Ce clapier est constitué de plusieurs pièces ; une pour le stockage des aliments, une cellule d'engraissement, une cellule de maternité et un laboratoire d'analyses de la semence fraîche (**Figure 26**).



Figure 26 : Vue intérieure du clapier.

Les cellules ou hangars possèdent plusieurs cages, où les lapins sont logés individuellement. Chaque cage est dotée d'une mangeoire (**Figure27**) et d'un abreuvoir (**Figure28**) permettant l'alimentation et l'hydratation de l'animal.

**Figure 27 : Mangeoire et aliment.****Figure 28 : Abreuvoir.**

2.2. Matériel biologique

Les animaux objets de notre expérimentation sont des lapines de souche synthétique (**Figure 29**). Il existe en Algérie une population locale bien adaptée aux conditions climatiques, dont la prolificité et le poids adulte est trop faible. Dans le cadre d'une coopération entre l'INRA, l'ITELV et l'université Mouloud Mammeri de Tizi Ouzou (UMMTO), une nouvelle souche synthétique a été formée à partir de l'insémination de 81 femelles de population locale avec une semence fraîche de mâles de la souche INRA2666, elle-même issue du croisement entre la souche INRA 2066 et la souche VERDE (espagnole, présentant le caractère de résistance aux fortes chaleurs). (**Gacem et al., 2008 ; Lebas et al. ; 2010 ; Bolet et al., 2012 ; ZERROUKI et al., 2014**).



Figure 29 : Lapines de souche synthétique.

2.3. Taxonomie du lapin

Selon Lebas *et al.*, (2002), la position taxonomique du lapin (*Oryctolagus cuniculus*) est la suivante:

Classe : mammifères

Super ordre : glires

Ordre : lagomorphes

Famille : léporidés (lièvres et lapins)

Sous famille : leporinae

Genre : *oryctolagus*

Espèce : *oryctolagus cuniculus*

2.4. Protocol expérimental

Les lapines utilisées dans notre expérimentation ont le même âge 18 semaines, leur sélection s'est basée sur la moyenne de leur poids plus au moins homogène, puis séparées en 03 lots ; 01 lot témoin et 02 lots expérimentaux et chaque lot contient 06 lapines.

Avant de débiter l'expérimentation, les animaux ont été soumis à une période d'acclimatation d'une durée de 15 jours, leur permettant de s'adapter aux conditions du milieu.

Les animaux sont mis à jeun la veille du gavage (**Figure 30**).



Figure 30 : Technique de gavage.

Ce processus consiste à introduire par voie buccale et à l'aide d'une seringue de l'eau distillé (1 ml) pour les lapines du lot témoin (0 mg/kg/p.c du VT), et le produit étudié (VT) à deux doses différentes et spécifiques (faible et forte) pour les lapines des lots traités.

2.4.1. Mesures réalisées

Le contrôle journalier se caractérise par la pesée des animaux (**Figure 31**) et la mesure de la quantité d'eau et d'aliments consommée.



Figure 31 : Pesées journalières des lapines.

2.4.2. Sacrifice, dissection et prélèvement de la glande mammaire

Après sacrifice et pour faciliter le prélèvement de leur glande mammaire, les lapines sont accrochées par leurs deux pattes postérieures. Une incision sur la peau est réalisée au niveau de la naissance de la cuisse. Des mouvements minutieux et très délicats sont effectués, permettant de prélever le tissu mammaire et le détacher, d'une part de l'abdomen et d'autre part de la peau de la lapine (**Figure 32**).



Figure 32 : Prélèvement et détachement de la glande mammaire. **A** : Lapine accrochée par les deux pattes postérieures. **B** : Incision sur la peau au niveau de la naissance de la cuisse. **C** : Détachement de la glande mammaire.

Le tissu mammaire prélevé est pesé à l'aide d'une balance de précision puis posé sur une plaque en verre qui repose sur de la glace afin de le maintenir frais. Ensuite, il est débarrassé du tissu conjonctif et du muscle strié (**Figure 33**).

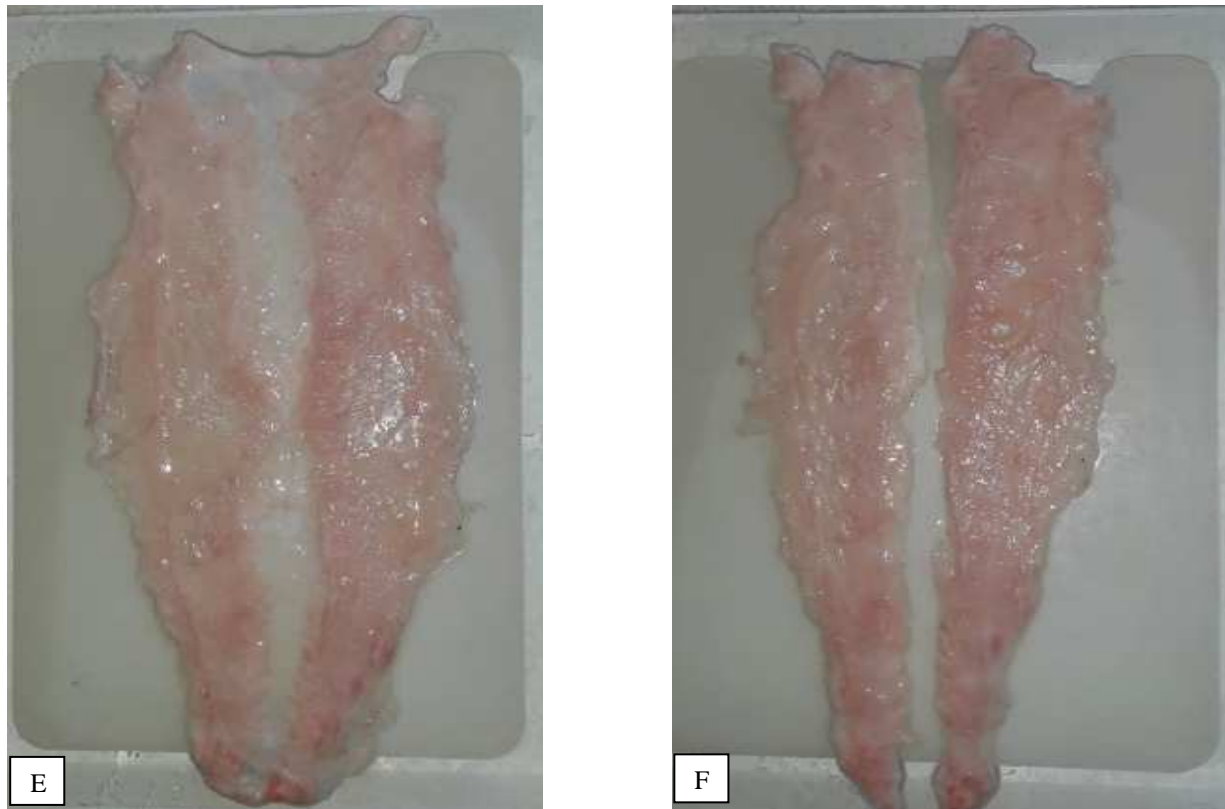


Figure 33 : Etapes de dissection de la glande mammaire. **E**: Glande mammaire prélevée. **F**: Glande mammaire débarrassée du tissu conjonctif et du muscle strié.

Une fois disséqué, des fragments du tissu mammaire sont prélevés, fixés, mis en bain d'alcool à une concentration de 70% et destinés pour une étude histologique.

3. Etude histologique

L'examen histologique est particulièrement essentiel. Des échantillons de tissus sont préparés au sein du laboratoire d'anatomo-pathologie au niveau du CHU de Tizi-Ouzou et sont observés au microscope photonique à la recherche de modifications pathologiques.

Les étapes intervenant dans la réalisation des coupes histologiques sont nombreuses :

- Rinçage des échantillons.
- Déshydratation et imprégnation des échantillons.
- Inclusion ou préparation des blocs.
- Réalisation des coupes histologiques.
- Etiquetage des lames.
- Déparaffinage.
- Réhydratation

- Coloration et rinçage.
- Montage des lames.

3.1. Rinçage des échantillons

Les échantillons sont rincés à l'eau du robinet pour éliminer la grande partie du fixateur (formol ; formaldéhyde à 10%).

3.2. Déshydratation et imprégnation des échantillons

La déshydratation et l'imprégnation se font à l'aide d'un appareil de circulation de type Leica (**figure 34**). Les échantillons sont déshydratés avant d'être inclus en paraffine. Il s'agit alors de remplacer l'eau contenu dans l'échantillon par le milieu d'inclusion. La paraffine n'étant pas miscible à l'eau, les pièces fixées devront être déshydratées dans des bains d'alcools (03 bacs d'éthanol) à degrés croissants (70, 90, 100 %) pendant 2 heures chacun, puis dans 03 bacs de xylène qui est un agent éclaircissant et sert à dissoudre les graisses et pour finir dans 03 bacs de paraffine chauffée permettant l'imprégnation des échantillons.



Figure 34 : Appareil de circulation de type Leica.

3.3. Inclusion et mise en bloc des échantillons

L'appareil d'inclusion est dit « appareil d'enrobage », il est constitué de deux parties ; une partie chauffante (**Figure 35**) qui permet la dilution de la paraffine pour faciliter son inclusion dans la cassette contenant l'échantillon et d'une partie froide qui est « la plaque refroidissante », permettant le refroidissement de la paraffine afin de fixer les échantillons et leur mise en blocs (**Figure 36**).



Figure 35 : Appareil d'enrobage de type Leica.

Figure 36 : Plaque refroidissante de type Leica.

3.4. Etalement ou Confection des coupes histologiques (Microtomie)

La réalisation des coupes fines de paraffine se fait à l'aide d'un microtome de type Leica manuelle ou semi-automatique. Les rubans d'une épaisseur de $1\mu\text{m}$ sont déposés dans un bac d'eau (bain Marie à 45°C) puis appliqués sur des lames en verre (**Figure 37**).



Figure 37 : Etalement et Confection des coupes histologiques.

3.5. Etiquetage

L'étiquetage se fait avec un crayon diamant et permet l'identification des lames.

3.6. Déparaffinage des coupes

Le déparaffinage se fait dans une étuve de type Leica (**Figure 30**) et consiste, comme son nom l'indique, à éliminer la paraffine. Les lames sont placées dans l'étuve à une température de fusion de la paraffine (60-65°C) pendant 30 min (liquéfaction de la paraffine).



Figure 38 : Etuve ou appareil de déparaffinage.

3.7. Réhydratation des coupes

La réhydratation se fait en immergeant les lames dans des bains d'alcool de degrés décroissants (100, 90,70 %) puis dans de l'eau distillé.

3.8. Coloration

Le type de coloration employée est la coloration à l'HE (hématoxyline-Eosine), L'hématéine, qui est une substance basique, colore les noyaux en violet donc colore les acides nucléiques. L'éosine est une substance plutôt acide, qui colore le cytoplasme en rose donc colore les protéines. Le but est d'accentuer les contrastes afin de différencier les différents constituants tissulaires, suivi d'un rinçage pour éliminer l'excès des colorants (**Figure 39**).



Figure 39 : Batterie de coloration de type Leica.

3.9. Montage des lames

Les coupes sont montées entre lames et lamelles (**Figure 40**) avec un produit permettant leur adhérence qui est l'Eukitt (résine synthétique qui à l'avantage de sécher rapidement à l'air). Une fois séchées les lames peuvent être stockées et observées à l'aide d'un microscope optique relié à une tablette (**Figure 41**).



Figure 40 : Montage des lames.

4. Observation microscopique

L'observation des échantillons a été réalisée à l'aide d'un microscope optique VIOLA à différents grossissements (**Figure 41**).



Figure 41: Microscope optique VIOLA.

5. Etude histomorphométrique

Afin de soutenir les résultats histologiques obtenus, une étude morphométrique a été réalisée et qui a pour but de mesurer les différents constituants des tissus. Elle est réalisée à l'aide d'un logiciel **Axio-Vision** Rel.4.8 permettant de comparer les coupes histologiques des glandes mammaires des lots traités avec celles des lots témoins.

Les paramètres étudiés au grossissement Gx10 sont :

- Les diamètres des acini (μm).
- Les surfaces des acini (μm^2).
- Les surfaces de la lumière des acini (μm^2).
- Les surfaces des épithéliums des acini (μm^2).

Les paramètres étudiés au grossissement Gx40 sont :

- L'épaisseur de l'épithélium des acini (μm).

- Diamètre des noyaux (μm).
- Le rapport nucléo-cytoplasmique a été obtenu par l'équation suivante :

R.Nuc/cyt = Diamètre du noyau/ Hauteur de la même cellule.

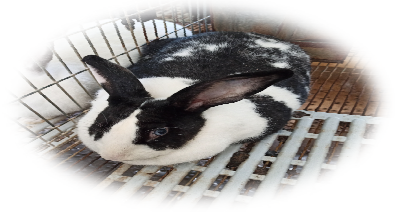
6. Etude statistique

L'analyse statistique a été réalisée sur les poids des lapines, des glandes mammaires ainsi que sur les résultats morphométriques des différents constituants tissulaires de la glande mammaire des trois lots. Ceci grâce à deux logiciels **XLSTAT** version 23.3.1194 qui nous a permis de faire une descriptive des données ainsi qu'un test de Fisher et la signification statistique des différences entre les moyennes comparées est appréciée par le test « t » permettant d'élaborer des rapports entre les variables :

- Si $P > 0,05$: la différence n'est pas significative (NS)
- Si $P \leq 0,05$: la différence est significative (*)
- Si $P < 0,01$: la différence est très significative (**)
- Si $P < 0,001$: la différence est hautement significative (***)
- Si $P < 0,0001$: la différence est très hautement significative (****)

Et avec **JASP** version 0.15.0 permettant d'obtenir des corrélations entre deux variables et les comparer dans les trois lots.

18 lapines nullipares
âgées de 18 semaines



1. Période d'acclimatation (15 jours)

Suivi quotidien

Evolution
pondérale.

Consommation en
eau et en aliment.

2. Période expérimentale

Gavage du VT[®]



06 lapines témoins (1 ml eau
distillée (00 mg/Kg/p.c) du VT[®]
Lot Témoin

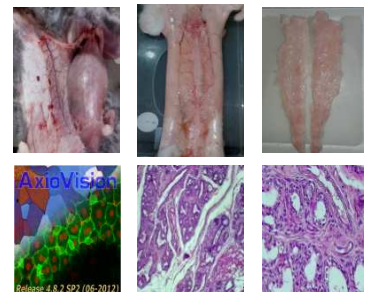
06 lapines traitées par le VT[®]
à faible dose (15mg/kg/p.c).
Lot EXP 01

06 lapines traitées par le VT[®]
à forte dose (40mg/kg/p.c)
Lot EXP 02

3. Sacrifice et prélèvement de la glande mammaire

4. Etude histomorphométrique

5. Etude statistique



Organigramme de l'expérimentation

RESULTATS ET DISCUSSIONS

1. Résultats et discussions

L'objectif de notre étude est d'évaluer la reprotoxicité aigue du **Voliam Targo®**, un nouvel insecticide composé de deux matières actives (la Chlorantraniliprole et l'abamectine) appartenant à deux familles chimiques différentes sur le développement de la glande mammaire des lapines nullipares de souche synthétique.

1.1. Comportement des animaux

Chez les lapines du lot témoin, nous n'avons constaté aucune anomalie comportementale, la consommation en eau et en aliment reste constante.

Les animaux des lots traités quant à eux montrent des changements physiques et alimentaires qui se résument comme suit :

Les lapines du lot traité à faible dose (15mg/kg/p.c) ont présenté une diminution de la consommation en eau et en aliment puis une reprise progressive a été notée au 3^{ème} jour ; alors que chez le lot traité à forte dose (40mg/kg/p.c), qui a manifesté des signes d'ataxie après le gavage, la reprise a été remarquée au 8^{ème} jour. Une seule mortalité a été enregistrée le lendemain du gavage dans chaque lot.

1.2. Données pondérales

1.2.1. Poids des lapines et poids des glandes mammaires

Les résultats des poids vifs et le poids des glandes mammaires des lapines suivies sont présentés dans le **Tableau II**.

Tableau II : Poids vifs moyens (g) des lapines au démarrage (PI) et à la fin de l'essai (PF) des différents lots témoin (t), EXP 01 (e1), EXP 02 (e2), gain de poids (GP), et poids moyens des glandes mammaires (PG).

	Témoin				EXP 01				EXP 02			
	PIt (g)	PFt	GPt	PGMt	PIe1	PFe1	GPe1	PGMe1	PIe2	PFe2	GPe2	PGMe2
Moyenne (g)	2820	3126	306	13,4	2904	3232	327	14,4	3124	3239	115	16,5
Ecart type (g)	± 332	356	80	7,2	155	311	200	2,6	224	303	142	6,9
PIt,PIe1,PIe2 : Poids initial : témoin,EXP 01,02/ Pft, PFe1, PFe2 :Poids final : témoin ,EXP 01,02/ GPt, GPe1, GPe2 :gains de poids des témoins ,EXP 01,02/ PGMt, PGMe1, PGMe2 :poids des glandes mammaires des témoins ,EXP 01,02.												

Le gain de poids moyen calculé varie entre les trois lots. En effet, la valeur la plus élevée est obtenue chez les lapines traitées 327g dans le lot EXP 01 par rapport à celle obtenue chez les lapines témoins et les lapines du lot EXP 02 dont les valeurs sont de 306g et 115g respectivement. Malgré la réduction de la consommation alimentaire enregistrée entre le troisième et le huitième jour après le gavage, les lapines ont repris le niveau d'ingestion

normal de l'aliment et de l'eau de boisson, ce qui explique les poids vifs élevés enregistrés à la fin de l'expérimentation.

A la fin de l'expérimentation, les glandes mammaires des deux lots traités pèsent en moyenne plus que celles du lot témoin. Les écarts enregistrés sont de l'ordre de 6,9g pour l'EXP02 et de 2,9g pour l'EXP01 par rapport au lot témoin (**Tableau II**).

Entre les deux lots traités, la différence de poids de la glande mammaire est de 2,1g en faveur du lot exp2. Il faut noter que ces différences de poids des glandes mammaires suivent dans le même sens l'évolution des poids vifs des lapines des trois lots.

Bhaskar et Mohanty, (2014), ont rapporté qu'une co-exposition des rats à deux insecticides différents (mancozeb et imidaclopride) à faible dose provoquerait un gain significatif de poids corporel relatif. Ces résultats sont en accord avec ceux obtenus dans notre étude. En effet, le pesticide testé améliore les données pondérales (poids vifs et poids des glandes mammaires) de nos animaux.

1.3. Résultats de l'étude histo-morphométrique de la glande mammaire

1.3.1. Résultats de l'étude histologique

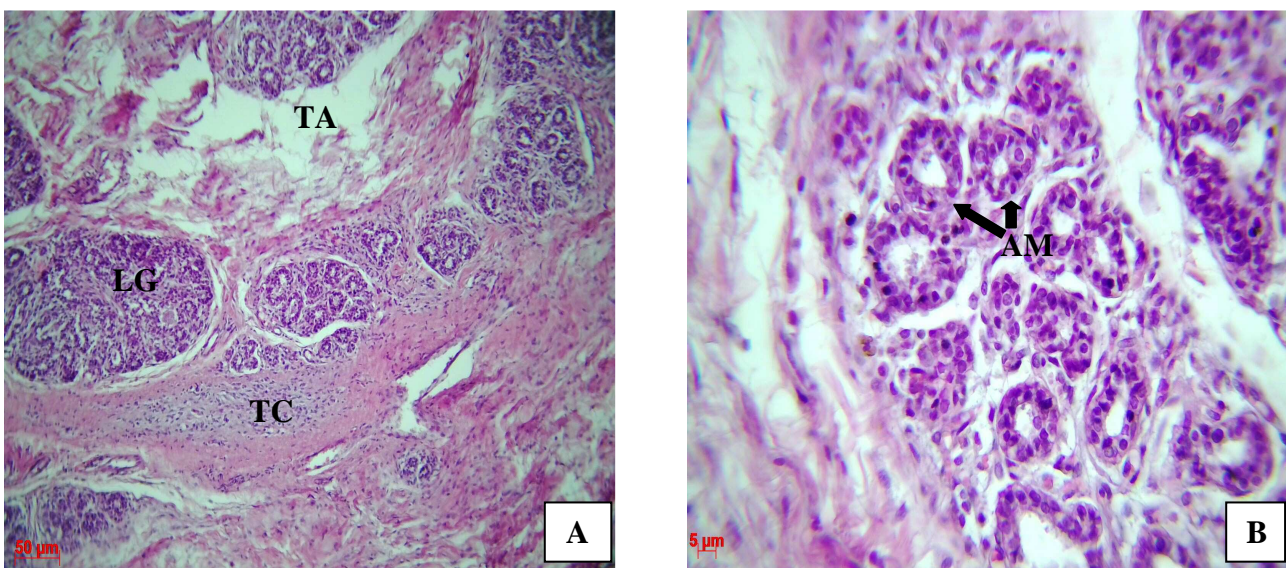


Figure 42 : Coupes histologiques d'une glande mammaire de lapine vidée de souche synthétique du lot témoin colorées à l'HE **A** : observation au grossissement 100, **B** : observation au grossissement 400, **LG** : Lobules glandulaire, **TA** : tissu adipeux, **TC** : tissu conjonctif, **AM** : acini mammaires.

La structure histologique de la glande mammaire chez la lapine du lot témoin (**figure42**) est caractérisée par un faible diamètre des acini (cellules épithéliales faiblement développées), et on remarque que leurs lumières sont dépourvues de sécrétions ce qui peut signifier que la glande mammaire est au repos. Les composantes conjonctive et adipeuse inter-lobulaires sont plus importantes que la composante épithéliale.

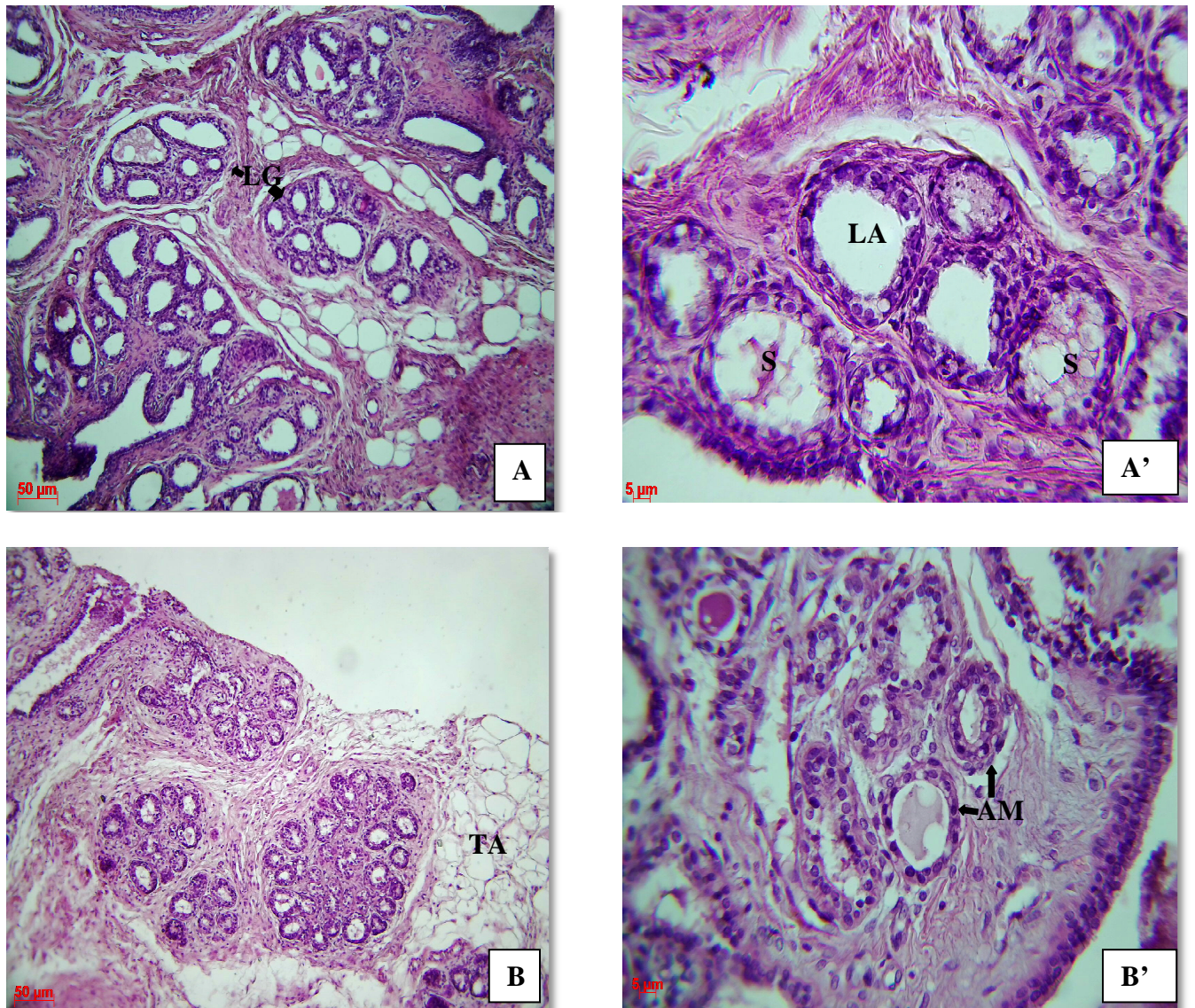


Figure 43 : Coupes histologiques d'une glande mammaire de lapine vide de souche synthétique Traitées au Voliam Targo® colorées à l'HE observées à différent grossissement (**A** et **B**=G×10, **A'** et **B'**=G×40). **A** : lot EXP 01, **B** : lot EXP 02. **LB** : Lobules glandulaire, **TA** : tissu adipeux, **TC** : tissu conjonctif, **AM** : acini mammaires, **S** : sécrétions, **LA** : lumière des acini mammaires.

Cependant, dans les deux lots traités EXP 01 et EXP 02, l'observation des lames de glandes mammaires préparées selon la même méthode et dans les mêmes conditions expérimentales montre une structure plus développée que celle du lot témoin avec une augmentation de la hauteur des cellules épithéliales mammaires et la taille des lobules alvéolaires, une régression du réseau conjonctif et adipeux. La lumière des acini est importante dont certaines contiennent des sécrétions (**Figure 43**).

1.3.2. Résultats de l'étudemorphométrique

L'analyse morphométrique nous a permis de confirmer les différentes observations notées sur les échantillons de glandes mammaires des différents lots, à travers le calcul de plusieurs paramètres, à savoir : diamètres des acini, surfaces des acini, les surfaces de la lumière des acini, surfaces des épithéliums des acini, épaisseur de l'épithélium des acini, diamètre des noyaux et le rapport nucléo-cytoplasmique (**Tableau III**).

Tableau III : Descriptive des résultats morphométriques des différents paramètres de la glande mammaire chez les lapines des trois lots (moyenne, écarts type)

Paramètres	Lot	Moyenne	Ecart-type
Diamètre des acini (μm)	Témoin	17,37	2,01
	EXP 01	27,48	6,66
	EXP 02	24,09	4,76
Surface des acini (μm^2)	Témoin	220,91	47,43
	EXP 01	613,45	285,44
	EXP 02	471,27	217,14
Surface de la lumière des acini (μm^2)	Témoin	48,69	14,3
	EXP 01	198,68	139,003
	EXP 02	136,19	85,8
Surface de l'épithélium des acini (μm^2)	Témoin	172,23	34,17
	EXP 01	421,7	214,04
	EXP 02	335,08	142,45
Epaisseur de l'épithélium des acini (μm)	Témoin	4,64	0,35
	EXP 01	5,92	1,07
	EXP 02	5,56	0,87
Diamètre des noyaux (μm)	Témoin	2,7	0,13
	EXP 01	3,34	0,26
	EXP 02	3,27	0,35
Rapport nuc/cyt	Témoin	0,58	0,05
	EXP 01	0,58	0,1
	EXP 02	0,6	0,1

Tableau IV : Résultats de la comparaison des moyennes pour les différents paramètres morphométriques entre le lot témoins avec les deux lots traités EXP 01, EXP 02 et entre les deux lots traités (test de Fisher).

	Résultats du Test F de Fisher (Test bilatéral)	Diamètre des acini (µm)	Surface des acini (µm ²)	Surface de la lumière des acini(µm ²)	Surface de l'épithélium des acini (µm ²)	Epaisseur de l'épithélium des acini (µm)	Diamètre des noyaux (µm)	Rapport nuc/cyt
<i>Témoin vs EXP 01</i>	P-value	0,001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,001	0,023	0,029
	Pα	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
<i>Témoin EXP 02</i>	P-value	0,009	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,007	0,002	0,025
	Pα	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
<i>EXP 01 vs EXP 02</i>	P-value	0,028	0,073	0,002	0,008	0,182	0,065	0,942
	Pα	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05

13.2.1. Diamètre des acini mammaires

Nos résultats morphométriques montrent que le diamètre des acini mammaires du lot EXP 01 traité par le Voliam Targo® à 15 mg/kg/p.c, sont très significativement plus développés par rapport à ceux du lot témoin et à ceux du lot traité EXP 02 ayant reçu 40mg/kg/p.c(**Figure 44**).

L'écart enregistré pour ce paramètre entre le lot EXP 01 et le lot EXP 02 est également très significatif et est de l'ordre de 3.39µm, P<0.03.



Figure 44 : Diamètres moyens des acini dans les trois lots.

1.3.2.2. Surfaces des acini, de l'épithélium et de la lumière des acini mammaires

La **figure 45** présente l'histogramme des moyennes des 03 paramètres de surface mesurés dans les trois lots. On note des différences hautement significatives entre les lots traités EXP 01 et EXP 02 et le lot témoin ($P \leq 0.0001$).

Concernant les lots traités, la comparaison des moyennes montre une différence très significative entre le lot EXP 01 et EXP 02 pour la surface de la lumière des acini ($P < 0.002$), pour la surface de l'épithélium des acini mammaires avec une ($P < 0.008$) (**Tableau IV**).

Par contre, ce modèle d'analyse ne met pas en évidence des différences significatives entre les deux lots expérimentaux EXP 01 et EXP 02 pour le paramètre surface des acini mammaires ($P = 0.073$).

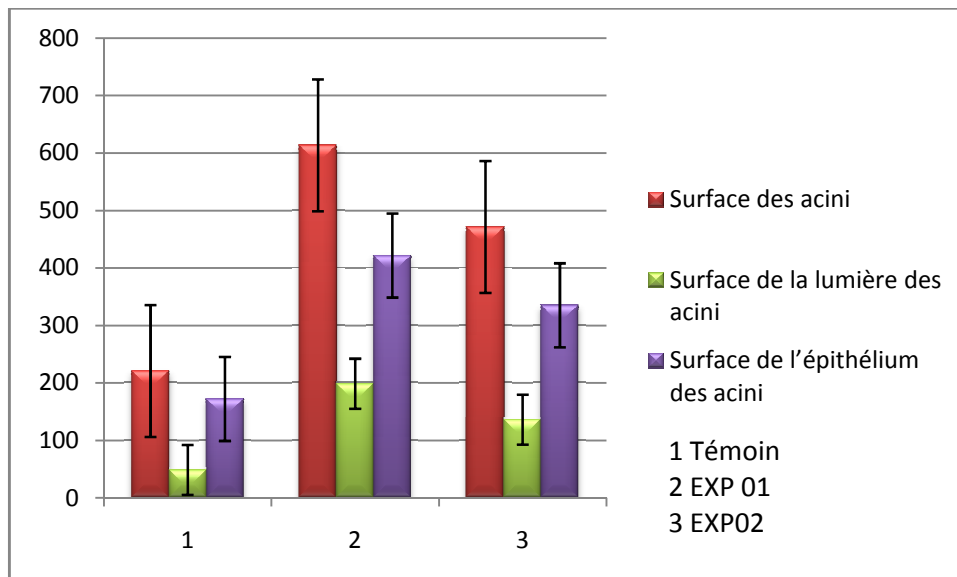


Figure 45 : Surfaces moyennes des acini, de la lumière des acini et de l'épithélium des acini mammaires dans les trois lots.

1.3.2.3. Diamètre des noyaux de la cellule épithéliale mammaire, épaisseur de l'épithélium des acini et rapport nucléo-cytoplasmique

La **figure 46** présente la variation des diamètres moyens des noyaux de la cellule épithéliale mammaire, de l'épaisseur de l'épithélium et du rapport nucléo-cytoplasmique en fonction du lot.

La comparaison des moyennes de ces trois paramètres entre les trois lots de lapins révèle des différences significatives à hautement significatives ($P < 0.05$ et $P < 0.001$)

Par contre, la comparaison des moyennes de ces trois paramètres entre les deux lots traités ne présente pas de différence significative ($P > 0.05$).

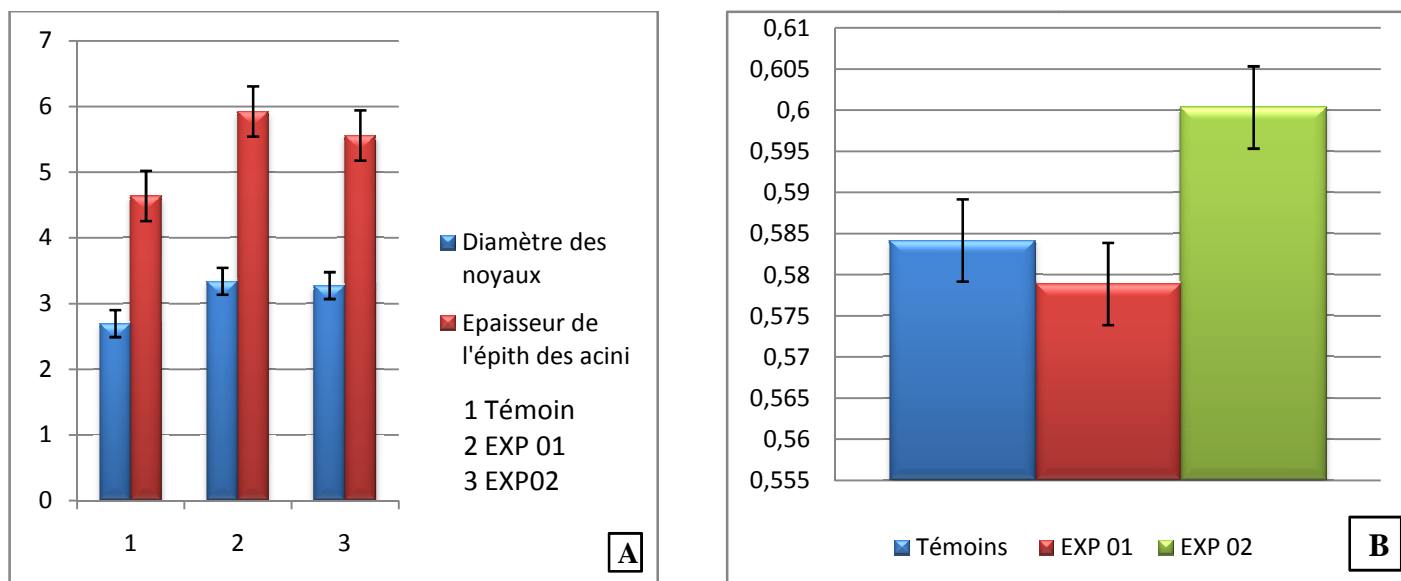


Figure 46 : A : Epaisseur de l'épithélium mammaire et le diamètre des noyaux des CEM, et **B :** Rapport nucléo-cytoplasmique des lapines appartenant aux trois lots.

Selon **Zoeller et al, (2012)**, les perturbateurs endocriniens peuvent modifier le développement normal mammaire et celui des organes génitaux féminins ainsi que leurs fonctions. Les résultats de l'étude histo-morphométrique de la glande mammaire des lapines traitées au **Voliam Targo®** comparés à ceux obtenus chez les lapines du lot témoin, montrent une variation importante des différents paramètres mesurés. On note un développement important du tissu épithélial mammaire chez les deux lots traités (EXP 01 et EXP 02) par rapport au lot témoin. Le pesticide utilisé dans notre étude améliore le développement du tissu épithélial mammaire lorsqu'il est administré à faible ou à forte dose, mais les résultats sont meilleurs dans le lot traité avec une dose de 15 mg/kg/p.c. Selon **Cicoella, (2010)**, il a été démontré qu'on peut observer des effets à faible dose mais pas à dose élevée avec certains perturbateurs endocriniens. Cette constatation est en opposition avec la courbe dose-réponse habituelle familière aux toxicologues, qui montre des réponses continuellement croissantes avec l'augmentation de la dose ce qui repose sur l'hypothèse de l'existence d'une dose seuil en-dessous de laquelle il n'y a pas d'effets.

Les perturbateurs endocriniens sont capables de dérégler la signalisation des hormones et la fonction des cellules par le biais de multiples mécanismes moléculaires, cellulaires et biochimiques (**Reaves et al, 2015**). La plupart de leurs effets nocifs sont attribués à leur interaction avec les récepteurs nucléaires(RN),ce sont des facteurs de transcriptions régulés par des ligands naturels qui lors de leur liaison induisent des changements conformationnels qui permettent aux récepteurs de recruter des Co-activateurs transrationnels (**Balaguer et Bourguet., 2017**), ce qui peut expliquer la présence de sécrétions dans la lumière de certains acini mammaires des lapines des deux lots traités.

1.4. Corrélation entre les différents paramètres caractérisant la structure de la glande mammaire des lapines des trois lots

La réalisation d'une matrice de corrélation de Pearson(**Tableaux V et VI**) qui mesure une dépendance linéaire, qui est une méthode dite paramétrique car elle dépend de la distribution des données, nous avons pu déterminer la relation et le degré de corrélation entre les différents paramètres caractérisant cette étude morphométrique de la glande mammaire.

Tableau V : Matrice de corrélation entre les différents paramètres du lot témoin.

		Diamètre des acini (µm)	Surface des acini (µm ²)	Surface de la lumière des acini (µm ²)	Surface de l'épithélium des acini (µm ²)	Epaisseur de l'épithélium des acini (µm)	Diamètre du noyau de la CEM (µm)
Diamètre des acini (µm)	R	—					
	p-value	—					
Surface des acini (µm ²)	R	0.98	—				
	p-value	< .001	—				
Surface de la lumière des acini (µm ²)	R	0.9	0.95	—			
	p-value	< .001	< .001	—			
Surface de l'épithélium des acini (µm ²)	R	0.98	0.99	0.9	—		
	p-value	< .001	< .001	< .001	—		
Epaisseur de l'épithélium des acini (µm)	R	0.77	0.73	0.64	0.76	—	
	p-value	0.009	0.015	0.046	0.011	—	
Diamètre du noyau de la CEM (µm)	R	-0.29	-0.35	-0.48	-0.28	-0.03	
	p-value	0.973	0.968	0.551	0.556	0.007	—

A partir de la matrice de Pearson, on peut mettre en évidence une corrélation significative à très hautement significative (r dans un intervalle de [0.64 ; 0.99]) et se rapprochant de la valeur « 1 » entre le diamètre des acini, la surface de la lumière des acini, la surface de l'épithélium des acini et l'épaisseur de l'épithélium des acini mammaires, ce qui montre que le développement de ces paramètres va dans le même sens.

Et une corrélation négative (r dans un intervalle de [-0.03 ; -0.48]) entre le diamètre du noyau de la cellule épithéliale mammaire avec les autres paramètres (**Tableau V**).

Tableau VI : Matrice de corrélation entre les différents paramètres des lots traités EXP 01 et EXP 02.

			Diamètre des acini (µm)	Surface des acini (µm ²)	Surface de la lumière des acini (µm ²)	Surface de l'épithélium des acini (µm ²)	Epaisseur de l'épithélium des acini (µm)	Diamètre du noyau de la CEM (µm)
Diamètre des acini (µm)	EXP 01	R	—					
		p-value	—					
	EXP 02	R	—					
		p-value	—					
Surface des acini (µm ²)	EXP 01	R	0.96	—				
		p-value	< .001	—				
	EXP 02	R	0.95	—				
		p-value	< .001	—				
Surface de la lumière des acini (µm ²)	EXP 01	R	0.74	0.74	—			
		p-value	< .001	< .001	—			
	EXP 02	R	0.9	0.92	—			
		p-value	< .001	< .001	—			
Surface de l'épithélium des acini (µm ²)	EXP 01	R	0.83	0.88	0.35	—		
		p-value	< .001	< .001	0.030	—		
	EXP 02	R	0.91	0.97	0.9	—		
		p-value	< .001	< .001	< .001	—		
Epaisseur de l'épithélium des acini (µm)	EXP 01	R	-0.03	-0.02	-0.28	0.12	—	
		p-value	0.848	0.906	0.094	0.452	—	
	EXP 02	R	0.11	0.05	0.09	0.02	—	
		p-value	0.44	0.72	0.53	0.87	—	
Diamètre du noyau de la CEM (µm)	EXP 01	R	-0.01	0.01	-0.01	0.1	0.5	—
		p-value	0.97	0.97	0.55	0.56	0.007	—
	EXP 02	R	0.15	0.12	0.1	0.13	0.34	—
		p-value	0.3	0.41	0.51	0.34	0.02	—

➤ Corrélation significative à très hautement significative entre l'ensemble des paramètres voir diamètre des acini, surface des acini, et surface de la lumière des acini avec une valeur de r dans un intervalle de [0.74 ; 0.96], dans les deux lots traités, mettant en évidence que le développement de ces paramètres sont fortement liés.

➤ La surface de l'épithélium des acini présente une corrélation hautement significative entre l'ensemble des paramètres des deux lots (r dans $[0.83, 0.97]$), sauf pour le lot EXP 01 qui ne présente pas de corrélation entre la surface de l'épithélium avec la surface la lumière des acini mammaires ($r=0.30$)

➤ L'épaisseur de l'épithélium des acini ainsi que le diamètre du noyau de la CEM ne présentent aucune corrélation avec une valeur de r dans un intervalle de $[0.1 ; 0.34]$ avec le reste des paramètres.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Aujourd'hui, les effets des pesticides sur l'environnement et la santé humaine constituent une préoccupation majeure. L'objectif de la présente étude était d'évaluer la toxicité aiguë d'un pesticide nouvellement introduit en Algérie sur le tissu épithélial de la glande mammaire chez des lapines de souche synthétique traitées par le *Voliam Targo*[®] à faible et à forte dose, comparé à des lapines témoins non traitées.

A la lumière des résultats obtenus on peut conclure que :

- Le gavage des lapines par du *Voliam Targo*[®] influence leur comportement et a réduit la consommation en eau et en aliment durant une courte période
- L'exposition aiguë à raison de deux doses faible et forte (15mg/kg/pc et 40 mg/kg/pc) a entraîné des modifications histologiques au niveau des tissus épithéliaux des glandes mammaires dans les lots traités en faveur du lot expérimental 01 traité à faible dose.
- L'effet dose semble avoir un impact sur l'histologie de la glande mammaire, avec de meilleurs résultats chez les lapines ayant reçues une faible dose de 15 mg/kg/p.c.

Au terme de notre étude nous formulons les perspectives suivantes :

- Chercher la toxicité chronique en prolongeons la durée du traitement.
- Chercher la toxicité au niveau des autres organes de l'appareil reproducteur chez la lapine ovaires, cornes et col utérin.
- Effectuer une étude immuno-histochimique et une étude hormonale pour accentuer nos résultats.
- Utiliser la microscopie électronique afin de chercher des lésions à l'échelle ultra-structurale.

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

1. **Alain Y.P., Beatrice A.H. et Jacqueline M.V. (2013).** Prenatal morphogenesis of mammary gland in mouse and rabbit. Mammary gland boil neoplasia, 2.
2. **Alphonse L C., Catherine L. (1993).** Mode d'action de l'hormone de croissance. Inserm : France. P :6.
3. **Amroun-Laga, Thilali Thanina. (2018).** Impact de la composition du lait sur la mortalité des lapereaux sous la mère dans deux types génétiques de lapines en Algérie: la population blanche et la souche synthétique. Thèse de doctorat en biologie de l'université MOULOUD MAMMERI de Tizi-Ouzou. Algérie.
4. **Anderson Lynn C., Renard James G., Otto Glen M., Pritchett-Corning, Kathleen R. and 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).
5. **André Cicolella. (2011).** Evaluation des risques et perturbateurs endocriniens: le changement de paradigme. Médecine et longévité. Verneuil-en-Halatte France. INERIS. P: 2.
6. **Bairbre O'Malley (2005).** Rabbits. In: Anatomie clinique et physiologie des espèces exotiques. 2005. Elsevier. Germany. ed:1. P:182.
7. **Balaguer P et Bourguet W. (2017).** Caractérisation des interactions entre récepteurs nucléaires et perturbateurs endocriniens contenus dans l'alimentation. ELSEVIER. France.
8. **Baxter F.O., Neoh K. et Tevendale M.C. (2007).** The begining of the end: Death signaling in early involution. Springer science et Business media, 1-2.
9. **Beaudry M., Chiasson S. et Lauzière J. (2007).** Biologie de l'allaitement. Québec: Presse de l'université du Québec.
10. **BERGMAN R.A., AFIFI A.K., et HEIDGER P.M. (1996).** Histology. W.B. Saunders, Philadelphia.
11. **Bezanson Christophe. (2017).** Perturbateurs endocriniens. Revue francophone d'orthoptie. Paris, France. P: 1-2.
12. **Bhaskar R., Mohanty B. (2014).** Pesticides in mixture disrupt metabolic regulation: In silico and in vivo analysis of cumulative toxicity of mancozeb and imidacloprid on body weight of mice. ELSEVIER. India.

- 13. Bokreta S., Khaldoun-Oularbi H., Ferhat M.A., Makhoulf C. et Daoudi-Zerrouki N. (2021).** Protective effects of thymus vulgaris essential oil against voliam Targo induced kidney and brain toxicity in male rabbits. Egyptian academic journal of biological sciences histology and histochemistry. Vol.13 N°1. P: 4.
- 14. Bole-Festoy C., Goffin V., Edrey M., Binart N. et A-Kelly P. (1998).** Prolactin (PRL) and its receptor: action, signal transduction pathways and phenotypes observed in PRL receptor Knockout mice. Endocrine reviews, 19.
- 15. Bolet G., Zerrouki N., Gacem M., Brun J M., Lebas F. (2012).** Genetic parameters and trends for litter and growth traits in a synthetic line of rabbits created in Algeria. World Rabbit Science Association. Algérie.
- 16. Bortoli S. et Coumoul X. (2018).** Impact des pesticides sur la santé humaine. Elsevier. Paris, France. P: 1.
- 17. Bousquet M.O. (1993).** Les hormones du lait: provenance et rôles. INRA, 6.
- 18. Brisken Cathrin et Dalya A. (2015).** Endocrine hormones and local signals during the development of mouse mammary gland. Swiss institute for experimental cancer research ISREC, P: 2.
- 19. Camard Jean-Philippe, Camard Célia. (2019).** Perturbateurs endocriniens effets sur la santé et leviers d'action en région. Ile de France: Observatoire régional de santé. P: 2-3.
- 20. Charles T. et Marie-Claire L. (2001).** Reproduction chez les mammifères et l'homme. Paris: INRA et Ellipses.
- 21. Cherin P., Voronska E., Fraoucene N. et De jaegon C. (2012).** Toxicité aiguë des pesticides chez l'homme. Médecine et longévité. Elsevier. Paris, France. P: 3-4.
- 22. Chilliard Y. (1988).** Rôle et mécanismes d'action de la somatotropine (hormone de croissance) chez le ruminant en lactation. P: 1-2.
- 23. Cicolella A. (2010).**Évaluation des risques et perturbateurs endocriniens : le changement de paradigme. Direction Scientifique INERIS.France.
- 24. Clerget E., Sousa NM., Bella A., Maghuin-Rogister G., Beckers J-F. (2007).** Les glycoprotéines placentaires chez les mammifères Placental glycoproteins in the mammals. Elsevier, Belgique. P :5-6

- 25. Corine Pulce et Christine Hermouet. (2012).** Abamectine: étude rétrospective des expositions aux produits phytopharmaceutiques à base d'abamectine. Lyon: comite de coordination de toxicovigilance. P: 19.
- 26. Dejean C. et Richard D. (2013).** Mécanismes d'action des glucocorticoïdes. La revue de médecine interne. P: 2.
- 27. 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.
- 28. Devinoy E. et Houdebine L.M. (1977).** Effets of glucorticoids on casein gene expression in the rabbit. P: 1.
- 29. Fei Ding, Wei Liu, Jian-Viong Diao, Bin Yin, Li Zhang and Ying Sun. (2011).** Complexation of insecticide chlorantraniliprole with human serum albumin: biophysical aspect. Journal of luminescence and Elsevier. China. P: 1.
- 30. Fournier E. (1970).** Toxicologie humaine des pesticides. Qualitas plantrum et materia vegetable. Paris. P: 2-26.
- 31. Freeman M.E., Kanyicska B., Lerant A. et Nagy G. (2000).** Prolactin: Structure, function, and regulation of secretion. *Physiol. Rev.* 80: 1523–1631.
- 32. Gacem M., Zerrouki N., Lebas F., Bolet G. (2008).** Strategy for developing rabbit meat production in algeria: creation and selection of a synthetic strain. World Rabbit Congress : Italy.
- 33. Garcia- Garcia, R M., Arias-Alvarez,M., Sanchez-Rodriguez,A., Lorenzo,P L., Rebollar,P G. (2020).** Role of nerve growth factor in the reproductive physiology of female rabbits: A review. Elsevier : Madrid. P :2.
- 34. Gent J., Kerkhof P V., Roza M., Bu G., Strous G J .(2002).** Ligand independent growth hormone receptor dimerization occurs in the endoplasmic reticulum and is required for ubiquitin system-dependent endocytosis. . *Proc Natl Acad Sci : USA.* P :1.
- 35. Gerard J.T. et Bryan D. (2012).** Principales of anatomy and physiology (ed.13). United state of America: John Willey and Sons, Inc.

- 36. Gerard J.T., Sophie B., Anne-Marie C., Damien S. et Lucie T. (2016).** Embryologie et histologie humaine. Issy-les-Moulines Cedex: Elsevier Masson. P: 210-211.
- 37. Géraud G., et Donnet A. (2013).** Migraine et hypothalamus. Elsevier : France. P :2.
- 38. Giden T. (2015).** Anatomie, taxonomie, origine, évolution et domestication: De la biologie à l'élevage. France. Quae. P: 13-18.
- 39. Gimpl G., et Fahrenholz F. (2001).** The Oxytocin Receptor System: Structure, Function, and Regulation. Physiological Reviews : USA.
- 40. Giulianelli S., Molinolo A., Lanari C. (2013).** Targeting Progesterone Receptors in Breast Cancer. In : Vitamins and Hormones. Elsevier : USA. Vol : 93. P170 (10).
- 41. Goffin V., Kelly P. (2002).** Hormone Signaling. Springer science + business media, LLC. Molecular Endocrinology, Faculty of Medicine Necker : Paris, France. Ed :1.P :128.
- 42. Goffin V., Tourain P., Binart N. et Kelly P.A. (2001).** Vers une nouvelle perception de la prolactine en physiopathologie humaine. http://nanopdf.com/download/n-o-u-v-e-l-l-e-s-vers-une-nouvelle-perception-de-la-prolactine-en-physiopatholo_pdf#embed.
- 43. Goffin V., Touraine P. (2005).** Physiologie de la prolactine. EMC-Endocrinologie et Elsevier : France. P :11
- 44. Grange D., Camard J-P., Host S. et Grémy I. (2018).** Les pesticides: considérations sanitaires. Observatoire régionale d'île de France. Paris. P: 1-3.
- 45. Hallgeir R. (2003).** Prolactin. Department of pathology, uniformed services university. p: 1.
- 46. Hans H Z ., et Stephane A L. (2003).** The oxytocin receptor. Elsevier : Montreal. P1-2.
- 47. Hassaan M.A. et El Nemr A. (2020).** Pesticides pollution: classification, human health impact, extraction and treatment techniques. Egyptian journal of aquatic research. Elsevier. Egypt. P: 3.
- 48. Hector M. et Lindsay H. (2012).** Mammary gland developpement. Willey Periodical, 1. P: 2-6-7-11 (533-538-539-543).

- 49. 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. 1.
- 50. Hewitt S C., Winuthayanon W., Korach KS. (2016).** What's New in Estrogen Receptor Action in the Female Reproductive Tract. *J Mol Endocrinol* : États-Unis.
- 51. Houdbine L.M. (1986).** Contrôle hormonal du développement et de l'activité de la glande mammaire. L'aboratoire de physiologie de la lactation. P: 524-525-526.
- 52. Hughes K. (2020).** Comparative mammary gland postnatal development and tumorigenesis In the sheep, cow, cat and rabbit exploring the megarie. Departement of veterinary medicine, Uneversity of Cambridge, Madingley Road, Cambridge CB3 0ES. United Kingdom. P: 5.
- 53. Idelman S. et Verdetti J. (2000).** Endocrinologie et communications cellulaires. EDF Sciences.
- 54. Ishwar Chandra Yadav et Ningombam Linthoingambi Devi (2017).** Pesticides classification and its impact on human and environment. Dans : environmental science and engineering . USA: Studium Press LLC. Vol: 6. P: 6-7-9.
- 55. Jargot D., Falcy M., Robert S., Angeli A., Fastier M.O., Rambourg.. (2013).** Fiches toxicologiques, n° 299. INRS
- 56. John T.(2002).** Introduction to toxicology.Taylor and Francis: USA et Canada. Ed:3. P:168
- 57. Jurek B., et Neumann I D. (2018).** The oxytocin receptor: from intracellular signaling to behavior. American Physiological Society : Germany.
- 58. Katherine F.R. (2019).** Oxytocin. University of kansas medical center. P: 1-2.
- 59. Kaur G.M., Rajveer K., Raghav S. and Khan I. (2019).** Pesticides classification and it impact on environnement. International journal of current microbiology and applied sciences. volume 8 N°3. India. P: 3.

- 60. Kelly P.A., Boutin J.M. et Edry M. (1990).** La structure des récepteurs de la prolactine et de l'hormone de croissance est maintenue connue. Médecine/science.
- 61. Khaldoun-oulardi H., Richeval C., Djenas N., Aissani H. et Zerrouki-Daoudi N. (2015).** Nephrotoxicité d'un biopesticide: l'abamectine chez le rat Wistar. Congrès SFTA-STC. Université de Lille 2, France. P: 1.
- 62. Kristin E Brugger, Peter G Cole, Ingrid C Newman, Nathaniel Parker, Brad Scholz, Pankaj Suvagia, Graham Walkerf and Timothy Hammondg. (2010).** Selectivity of chlorantraniliprole to parasitoid wasps. Society of chemical industry. P-1.
- 63. Kuhn J.M. (2002).** Endocrinologie: les aides mémoires du diplôme d'état d'infirmiers. Paris: Vernazobres-Greggo.
- 64. Lauchuer E. (2007).** Les produits phytosanitaires distribution et application [en ligne]. Educadri edition. Dijon. Tome 2. P : 41. Disponible sur : Google livre.
- 65. Lebas F. (2002).** Taxonomie et Origine du Lapin. Dans : Biologie du lapin. <http://www.cuniculture.info/Docs/indexbiol.htm>. consulté le: 26/10/2021.
- 66. LEBAS F. (2003).** Biologie du lapin. <http://www.cuniculture.info/Docs/indexbiol.htm>
- 67. Lebas F. (2010).** Intérêt de l'insémination artificielle pour les élevages cunicoles en Algérie. INRA. Atelier de travail sur la création d'une souche synthétique. Algérie.
- 68. Lebas F., Coudert P., Rochambeau H. et Thébault R.G. (1996).** Reproduction: Elevage et pathologie. Rome: FAO. P. 91.
- 69. Levasseur C.T. (2001).** La reproduction chez les mammifères et l'homme. France: INRA.
- 70. Leverve X., Cosnes J., Erny P., Hasselmenn M. (2001).** Traité de nutrition artificielle de l'adulte. Springer et SFNEP : Paris. Ed :2. Disponible sur Google livre.
- 71. Linda J.H. (2003).** Reproduction humaine (ed. 1'anglaise). (Fernand L,Trad). Paris: De Boeck Diffusion.
- 72. Marie S.D., Sylvie C.M. et Coord. (2014).** La reproduction animale et humaine. France: Quae.

- 73. Marieb E.N. et Keller S.M. (2018).** Essentials of human anatomy and physiology (ed.12). England: global edition.
- 74. 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.
- 75. Martin H.J. et Barry J.E. (2002).** Reproduction (ed.5). (Trad, L F) Paris: De Boeck.
- 76. Martinet J. et Houdebine L.M. (1993).** Biologie de la lactation. Paris: INSERM/INRA.
- 77. Maudelonde T. (2008).** Les récepteurs de la progestérone. Progestatifs et cancer du sein : Montpellier. P : 1.
- 78. Mc Nitt James I., Lukefahr Steven D., Cheeke Petter R., Patton,Nephi M. (2013).** Rabbit reproduction. Cabi. India. ed: 9. p: 149.
- 79. Means A.R. (2002).** Reproductive hormone and human health. Bethesda: the endocrine society press.
- 80. Medjdoub A. (2013).** Evaluation des effets métaboliques d'un gavage par les pesticides (Mancozèbe, Métribuzine) chez le rat Wistar. Université abou bekr belkaid tlemcen. Algérie.
- 81. Melhat F., Abdallah H. and Hegaz I. (2011).** Dissipation of chlorantraniliprole in tomato fruits and soil. Springer science and business media. Egypt. P: 1.
- 82. Michea L.H. (2011).** Histology a text and atlas (ed.6). Chine: Wolters Kluwer Santé.
- 83. Multigner L. et Kadhel P. (2007).** Perturbateurs endocriniens: d'où viennent-ils ? Où va-t-on ? Métabolisme hormones diabète et nutrition. Volume XI. Ed: 3.Campus de Beaulieu, université Rennes1. INSERM. P2-3.
- 84. Pillière F. (2005).** Perturbateurs endocriniens et risques professionnels. Département Études et assistance médicales, INRS. Elsevier. Paris, France. P: 3.
- 85. Pillière F. et Bouslama M. (2016).** Perturbateurs endocriniens: contexte, dangers, sources d'expositions et préventions des risques en milieu professionnel. Références en santé au travail n148. INRS.P-1.
- 86. Plante R., Benedetti J.L., Carrier G., Deshaies P., Gaudreault P., Kosatsky T., 87. 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.

87. Priscila Ferreira S., Amritha V., Hanasoge S. et Camila O.D.S. (2020). The molecular basis of mammary gland development and epithelial differentiation. *Seminars in Cell and Developmental Biology*. P: 6.

88. Quessenberry Katherine E., Orcutt Connie J., Mans Christoph Corpenter et Jams W. (2021). *Furrets, rabbits, and rodents clinical medicine and surger*. Elsevier. Canada. ed: 4. P: 213.

89. Reaves D K., Ginsburg E., Bang J J., and Jodie M Fleming. (2015). Persistent organic pollutants and obesity: are they potential mechanisms for breast cancer promotion?. *society for Endocrinology*. Great Britain.

90. Robert G., Philippe S., Sandra S-T.(2012). Abamectine : étude rétrospective des expositions aux produits phytopharmaceutiques à base d'abamectine. CAPTV : Lyon. P :21

91. Robert Krieger. (2010). Chlorantraniliprole: An Insecticide of the Anthranilic Diamide Class.in : *Hayes' Handbook of Pesticide Toxicology*. Academic Press et Elsevier :USA. Ed :3. P :2171.

92. Rouf Ahmed Bhat, Khalid Rehman Hakeem et Najla Bint Saud Al- Saud. (2020). *Bioremediation and biotechnology, persistent and recalcitrant Toxic substances*. Vol : 3. Switzerland: Springer. P: 57-58.

93. Roumestan C ., Gougat C., Jaffuel D. et Mathieu D. (2004). Les glucocorticoïdes et leur récepteurs: mécanismes d'action et conséquences cliniques. *Revue de médecine interne*. P: 3.

94. Saper C.B. et Lowell B.B. (2014). *The hypothalamus*. P: 1.

95. Schmid B. (2000) Regulation of the human oxytocin receptor gene by interleukine-1B and interleukine-6 in vitro. *Master of science in medical sciences-obstetrics and gynecology*, university of Alberta, Canada.

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

- 97. Sylvia S.M. et Micheal W. (2012).** Biologie humaine (ed. 2). Montréal: Chenelière éducation.
- 98. Sylvie B., Xavier C. (2018).** Impact des pesticides sur la santé humaine. INSERM : Paris. P :1.
- 99. Tong L., Xiuguo W., Dan C., Yiqiang L., Fenglong W. (2018).** Growth, reproduction and biochemical toxicity of chlorantraniliprole in soil on earthworms (*Eisenia fetida*). Elsevier : Chine.
- 100. Trouillas J., Catala M. et Girod C. (2007).** Anatomie et histologie de l'hypophyse humain. Edocrinologie-nutrition. P: 1.
- 101. Veltmaat J., Mailleux A.A., Thiery J.P. et Bellusci S. (2003).** Mouse embryonic mammaryogenesis as a model for the molecular regulation of pattern formation. Pub med.gov. p: 3-4-5.
- 102. Wallace F J., Sanford J., Smith W., Spencer K V. (1990).** The assessment and control of the severity of scientific procedures on laboratory animals. Laboratory animals. London.
- 103. Weigelt et Bissell M.J. (2008).** Unraveling the microenvironmental influences on the normal mammary gland and breast cancer. Elsevier: Semin Cancer Biol. 2008 Oct;18(5): 311-321. DOI: 10.1016/j.semcancer.2008.03.013.
- 104. WHO (2019).** The WHO Recommended Classification of Pesticides by Hazard and Guidelines to Classification. Union Européenne: World Health Organization. P : ??
- 105. 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.
- 106. Wilson-Magdy B., El Sayed Mohamed F., Seleem Amin A. and Sarhan-Rana S. (2016).** Ameliorative effect of antioxidants (vitamine C and E) against abamectin toxicity in Liver, Kidney and Testis of male albinos rats. The egyptian germany society for zoology. Elsevier. Egypt. P: 1.
- 107. Wolfgang K. (2003).** Color atlas of cytology, hystology, and microscopic anatomy. (ed.4). New York: Thieme Stuttgart.

- 108. Xingliang Wang, Shem K Khakame, Chao Ye, Yihua Yang and Yidong Wu. (2012).** Characterisation of field-evolved resistance to chlorantraniliprole in the diamondback moth, *Plutella xylostella*, from China. Society of chemical industry. P: 1.
- 109. Yart L. (2012).** Rôle des stéroïdes ovariens dans la dynamique cellulaire et moléculaire de la glande mammaire bovine - Implications dans la persistance de la lactation. Institut Supérieur des Sciences Agronomiques, Agro-alimentaires, Horticoles et du Paysage, Rennes.
- 110. Yusuf Abubakar, Habibu Tijjani, Chukwuebuka Egbuna, Charles Oluwaseun Adetunji, Smriti Kala, Toskë L. Kryeziu, Jonathan C. Ifemeje and kingsley C. Patrick-Iwuanyanwu. (2020).** Pesticides, history, and classification. Dans: Natural remedies for pest, disease and weed control. Amsterdam : Elsevier et Academic Press. P: 2.
- 111. Zerrouki N., Lebas F., Gacem M., Meftah I., Bolet G. (2014).** Production performances of synthétique rabbit line and rabbit of local population in Algeria in 2 breeding lacations. World rabbit science. Algérie et France.
- 112. Zoeller R T., Brown T R., Doan L L., Gore A C., Skakkebaek.,N E., Soto A M., Woodruff T J., and Vom Saal F S. (2012).** Endocrine-Disrupting Chemicals and Public Health Protection: A Statement of Principles from The Endocrine Society. The Endocrine Society.USA.

Résumé

L'objectif de notre étude est d'évaluer l'impact du *Voliam Targo*[®]; un nouvel insecticide composé de deux matières actives (la Chlorantraniliprole et l'abamectine) appartenant à deux familles chimiques différentes, sur le développement de la glande mammaire des lapines nullipares de souche synthétique. Afin de rechercher la toxicité aiguë du *VT*[®] à raison de deux doses administrées en une seule prise, 18 lapines du même âge avec des poids \pm homogènes sont sélectionnées et réparties en 3 lots constitués de 06 lapines chacun; un lot témoin ayant reçu 1ml d'eau distillé (0 mg/kg/p.c du *VT*) et deux lots traités EXP 01 et EXP 02 ayant reçu des doses de 15 mg/kg/p.c et 40 mg/kg/p.c respectivement. A la fin de l'expérimentation, les lapines sont sacrifiées, les glandes mammaires sont prélevées pour une étude histomorphométrique. Cette dernière montre que le *Voliam Targo*[®] a provoqué des changements dans l'histologie voir un développement des différents paramètres constituant l'épithélium mammaire des lots traités et en faveur du lot EXP 01 traité à faible dose comparé au lot témoin. De nos résultats, nous pouvons conclure que le traitement par le *Voliam Targo*[®] semble améliorer le développement normal de la glande et que la dose faible semble être stimulatrice.

Mots clés : lapines de souche synthétique, glandes mammaires, Voliam Targo[®], histomorphométrie.

Abstract

The objective of our study is to evaluate the impact of *Voliam Targo*[®]; a new insecticide composed of two active ingredients (Chlorantraniliprole and abamectin) belonging to two different chemical families, on the development of the mammary gland of nulliparous rabbits of synthetic strain. In order to investigate the acute toxicity of *VT*[®] at two doses administered in a single dose, 18 rabbits of the same age with \pm homogeneous weights were selected and divided into 3 batches of 06 rabbits each; a control batch receiving 1 ml of distilled water (0 mg/kg/bw of *VT*) and two treated batches EXP 01 and EXP 02 receiving doses of 15 mg/kg/bw and 40 mg/kg/bw respectively. At the end of the experiment, the rabbits were sacrificed and the mammary glands were removed for a histomorphometric study. The latter shows that *Voliam Targo*[®] provoked changes in the histology and development of the different parameters constituting the mammary epithelium of the treated batches in favour of the EXP 01 batch treated at low dose compared to the control batch. From our results, we can conclude that the treatment with *Voliam Targo*[®] seems to improve the normal development of the gland and that the low dose seems to be stimulating.

Key words : synthetic strain rabbits, mammary glands, Voliam Targo[®], histomorphometry.