



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

**Impact d'une exposition aiguë au *Voliam*
Targo[®] sur la reproduction :
Etude sur la structure utérine de lapines de
souche synthétique.**

Réalisé par

M^{elle} MEHALLI Katia

M. ACHERAR Hocine

Membres du jury

M. KHEDDACHE A

MCB

Président

M^{me} ZERROUKI DAOUDI N

Professeur

Promotrice

M^{elle} TLILI T

Doctorante

Co-promotrice

M. KALEM A

MCA

Examineur

Promotion 2020/2021



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

Mémoire de fin d'étude

En vue de l'obtention du diplôme de
Master en Sciences Biologiques

Option : Biologie et Physiologie de la Reproduction

Thème

**Impact d'une exposition aiguë au *Voliam*
Targo[®] sur la reproduction :
Etude sur la structure utérine de lapines de
souche synthétique.**

Réalisé par

M^{elle} MEHALLI Katia

M. ACHERAR Hocine

Membres du jury

M. KHEDDACHE A

MCB

Président

M^{me} ZERROUKI DAOUDI N

Professeur

Promotrice

M^{elle} TLILI T

Doctorante

Co-promotrice

M. KALEM A

MCA

Examineur

Promotion 2020/2021

Remerciements

*Nous tenons à remercier tout d'abord notre promotrice **M^{me} ZERROUKI DAOUDI N**, professeur à l'université Mouloud MAMMARI de Tizi-Ouzou pour suivi minutieux et ses conseils avisés lors de l'élaboration de ce travail.*

*Nos chaleureux remerciements vont également à notre co-promotrice **M^{elle} TLILI T** ainsi qu'à **M^{elle} AROUN R**, doctorantes à l'université Mouloud MAMMARI de Tizi-Ouzou pour leur précieux soutien et leur disponibilité, on tient à vous souhaiter bon courage et bonne réussite dans votre parcours.*

*Nous remercions **M. KHEDDACHE A** maitre de conférences classe B à l'université Mouloud MAMMARI de Tizi-Ouzou de présider ce jury et nous remercions **M. KALEM A** maitre de conférences de classe A à l'Institut des Sciences Vétérinaires de l'Université de Blida d'avoir accepté d'évaluer ce travail.*

*Nous tenons aussi à exprimer notre gratitude envers **M^{me} BENSERAI F**, Professeur et chef de service du laboratoire d'anatomo-cyto-pathologique du CHU NEDIR Mohamed de Tizi-Ouzou ainsi que le personnel du laboratoire.*

*Sans oublier **M. BOUHADOUN M**, propriétaire du centre d'élevage cunicole de lapin de Tigzirt pour son accueil.*

Dédicaces

*Je dédie ce modeste travail à mes très chers parents **Tahar** et **Ouiza** pour leur affection, encouragements et efforts tout au long de mes nombreuses années d'études.*

*A mes frères **Mouloud**, **Bachir** et **Mohand**, à ma sœur **Celia**, à mes belles sœurs **Nassima** et **Kheira**, à mes nièces **Elena**, **Alys** et **Maria** et mon neveu **Ouassim** pour la joie qu'ils m'apportent au quotidien.*

A toute ma famille et mes proches.

*A tous mes camarades spécialement **ACHERAR Hocine**, **BOULILA Nacéra**, **IRATNI Ferial Dehbia** et **MADOUCHE Massinissa**, pour leur aide et cette expérience inoubliable qu'on a passé ensemble.*

*Enfin j'aimerais dédier ce modeste accomplissement à mes amis **Fatma** et **Kamel** pour leur soutien et gentillesse, en particulier **Dyhia** pour sa foi en moi et son soutien sans relâche.*

Katia

Dédicaces

*Avec l'expression de ma reconnaissance je dédie ce modeste travail :
A mes très chères parents **Kaissa** et **Braham** qui n'ont épargné aucun effort
pour moi durant tout mon parcours, tout le mérite leur revient si j'en suis là
aujourd'hui, longue vie à vous.*

*A ma tante bien aimée **Baya**.*

*A mes frères **Lounis**, **Mennad** et **Massinissa**.*

*A mes sœurs **Karima**, **Dihya**, **Kahina**, **Titem**, **Nabila** et **Nacéra** avec toute leurs
familles.*

*A mes amis et mes camarades de la promotion plus particulièrement à
Madouche Massinissa, **Iratni Ferial Dehbia** et **Boulila V Nacéra** pour leur
précieux soutien et avec qui j'ai passé des moments inoubliables.*

*Sans oublier mon binôme **Katia Mehalli** pour son soutien tout au long de ce
projet.*

A vous chers lecteurs.

Hocine

Sommaire

Remerciements

Dédicaces

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

Introduction01

Partie bibliographique

Chapitre I : Appareil reproducteur de la lapine

1. Rappels anatomiques et physiologiques.....	03
1.1. Anatomie du tractus génital femelle	03
1.1.1. Ovaires	03
1.1.2. Oviductes.....	03
1.1.3. Utérus	03
1.1.4. Vagin	04
1.2. Description histologique	05
1.2.1. Cornes utérines	05
1.2.1.1. Muqueuse ou endomètre	05
1.2.1.2. Musculeuse ou myomètre	05
1.2.1.3. Séreuse ou adventice	05
1.2.2. Col utérin	05
1.2.2.1. Muqueuse	05
1.2.2.2. Musculeuse	06
1.2.2.3. Séreuse	06
1.3. Physiologie de l'utérus au cours de la gestation et du repos	06
1.3.1. Evolution de la morphologie du tractus génital au cours de la gestation et au repos	06
1.4. Fécondation	08
1.5. Développement embryonnaire	09
1.6. Développement fœtal	11

1.7. Développement placentaire	16
1.8. Mise bas.....	18
1.9. Pseudogestation	19
2. Profil endocrinien	19
2.1. Axe hypothalamo-hypophysaire	19
2.2. Régulation de la GnRH	20
2.3. Axe gonadotrope	21
2.4. Hormones sexuelles	23
2.4.1. Œstrogènes	23
2.4.2. Progestérone	24
2.5. Endothéline dans la physiologie de l'utérus	26
2.6. Prolactine	28

Chapitre II : Pesticides et VOLIAM-TARGO ®

1. Définition	29
2. Historique	29
3. Classification	30
3.1. Classification selon la nature	30
3.1.1. Bio-pesticides ou pesticides naturels	30
3.1.2. Pesticides chimiques	30
3.1.3. Classification selon les organismes cibles	32
3.1.4. Classification selon le mode d'action.....	32
4. Répartition des pesticides utilisés dans le monde et en Algérie	33
5. Voliam Targo®.....	35
5.1. Utilisation et caractéristiques	35
5.2. Mécanisme d'action	36
5.2.1. Chlorantraniliprole	36
5.2.1.1. Mode d'action	37
5.2.1.2. Toxicité	37
5.2.2. Abamectine.....	38
5.2.2.1. Mode d'action	38
5.2.2.2. Toxicité	39
5.3. Toxicocinétique du Voliam Targo®	39
5.3.1. Absorption	39

5.3.2. Dégradation	40
6. Modes d'exposition aux pesticides	40
6.1. Exposition professionnelle	40
6.2. Exposition non professionnelle	41
7. Effets des pesticides	42
7.1. Effets des pesticides sur l'environnement	42
7.2. Effets des pesticides sur la santé humaine	42
7.3. Effets des pesticides sur la fertilité et la reproduction	43
7.4. Effet cancérigène des pesticides	44
7.5. Effets des pesticides sur le système endocrinien	45

Partie expérimentale

Chapitre III : Matériels et méthodes

Objectif	46
1. Matériels.....	46
1.1. Lieu de déroulement de l'expérimentation	46
1.2. Bâtiment d'élevage	46
1.3. Conditions d'élevage	48
1.4. Choix de l'animal	48
1.5. Données relatives à l'expérimentation	48
1.5.1. Données biologiques	48
1.5.2. Données non biologiques	49
1.5.2.1. Produit principal	49
1.5.2.2. Matériel utilisé	50
2. Méthodes	50
2.1. Protocole expérimental	50
2.2. Récupération des organes pour l'étude	51
2.2.1. Sacrifice et dissection	51
2.2.2. Identification des cornes, pesée et fixation	51
2.3. Méthodes d'analyse	52
2.3.1. Analyse macroscopique	52
2.3.2. Etude microscopique	53
2.3.2.1. Elaboration des coupes histologiques	53

2.3.2.1.1. Coupe et fixation des échantillons	53
2.3.2.1.2. Inclusion	53
2.3.2.1.3. Enrobage et obtention des blocs	53
2.3.2.1.4. Coupe	55
2.3.2.1.5. Déparaffinage	56
2.3.2.1.6. Coloration	56
2.3.2.1.7. Montage des lames	57
2.4. Réalisation des mesures morphométriques	58
2.5. Analyse statistique.....	58

Chapitre IV : Résultats et discussion

1. Poids des lapines	59
2. Poids des appareils reproducteurs et des cornes utérines	60
3. Résultats de l'étude histomorphométrique	61
3.1. Images des coupes histologiques et leurs interprétations	61
3.2. Epaisseur des couches des cornes utérines.....	65
3.2.1. Epaisseur du périmètre	65
3.2.2. Epaisseur du myomètre	65
3.2.3. Epaisseur de l'endomètre	66
3.3. Diamètre des glandes utérines et leur lumière	67
3.4. Surface des glandes endométriales, leurs lumières et l'épithélium glandulaire.....	68
3.5. Taille des cellules de l'épithélium et de leur noyau	68
4. Corrélation entre les différents paramètres caractérisant les cornes utérines.....	70
Conclusion	72
Références bibliographiques	74

Résumé

Abstract

Liste des figures

Figure 01 : Anatomie du tractus génital de la lapine.....	04
Figure 02 : Evolution du poids corporel des lapines au cours de la gestation.	07
Figure 03 : Migration des embryons dans les cornes puis nidation dans l'endomètre chez la lapine	10
Figure 04 : Différentes étapes du coït à l'implantation du blastocyste : représentation temporelle d'après les communications personnelles de Chesné P.	10
Figure 05 : Blastocyste de lapin et schématisation du développement embryonnaire chez la lapine.	11
Figure 06 : La gastrulation	12
Figure 07 : Evolution de la forme du corps des fœtus de lapin en fonction du temps de gestation*, après abattage de la mère.	13
Figure 08 : Les grandes étapes du développement des membres de fœtus de lapin après abattage de la mère.....	13
Figure 09 : Développement céphalique des fœtus de lapin après abattage de la mère.	14
Figure 10 : Evolution du poids du jeune lapereau au cours de la gestation après abattage des lapines gestantes.....	16
Figure 11 : Coupe transversale d'un sac embryonnaire de lapin au 8ième jour de gestation.	16
Figure 12 : Placenta de la lapine	17
Figure 13 : Fœtus, membranes fœtales et placenta à 26 jours de gestation.	17
Figure 14 : Evolution au cours de la gestation du poids du placenta maternel et du placenta fœtal.....	18
Figure 15 : Le système porte hypothalamo-hypophysaire	20
Figure 16 : Régulation de l'axe hypothalamo-hypophysaire chez la femelle.....	20
Figure 17 : Activation du récepteur de la GnRH et le signal de la transduction conduisant à l'expression des gènes de FSH et LH et leur sécrétion.	21
Figure 18 : Evolution des sécrétions de FSH et LH suite à l'accouplement.....	22
Figure 19 : Voie putative du rôle physiologique de la LH et de la FSH dans la motilité du tractus utérin et de la stimulation par les gonadotrophines des prostaglandines utérines.	23
Figure 20 : Voies de signalisation des actions des œstrogènes	24
Figure 21 : Signalisation moléculaire requise pour la réceptivité et la décidualisation utérines dépendantes de la progestérone.....	25

Figure 22 : Intégration des différentes voies de signalisation déclenchées par l'ET-1 pour induire la contraction du myomètre.....	27
Figure 23 : Voies de signalisation induites par le PRLR	28
Figure 24 : Diagramme classifications des pesticides.....	33
Figure 25 : Chiffre d'affaire mondial des pesticides, en milliards d'euros.....	33
Figure 26 : Emballage du Voliam Targo® et son étiquetage.....	35
Figure 27 : Récepteur de la ryanodine RYR cible du chlorantraniliprole.....	37
Figure 28 : Structure chimique de l'ivermectine B1a et ivermectine B1b, constituant de l'abamectine.	38
Figure 29 : Action de l'ivermectine sur les canaux chlorure dépendants du glutamate au niveau de la synapse inter-neuronale d'un parasite.....	39
Figure 30 : Schéma d'une section transversale de la feuille au moment de l'absorption du VT®.....	40
Figure 31 : Dégradation du VT®	40
Figure 32 : Dispersion des pesticides dans l'environnement et voies de contaminations	41
Figure 33 : Situation géographique du clapier privé.....	46
Figure 34 : Bâtiment d'élevage.....	46
Figure 35 : Cages à lapins	47
Figure 36 : Laboratoire du clapier.....	46
Figure 37 : Salle d'engraissement.....	47
Figure 38 : Lapines de souche synthétique (SS)	48
Figure 39 : Voliam Targo®.....	49
Figure 40 : Animal sacrifié.....	51
Figure 41 : Dissection	51
Figure 42 : Identification, pesé et fixation des cornes utérines	52
Figure 43 : Observation macroscopique.....	52
Figure 44 : Automate de déshydratation et d'inclusion.	54
Figure 45 : Station d'enrobage.....	54
Figure 46 : Blocs de paraffine.....	54
Figure 47 : Microtome	55
Figure 48 : Coupe de l'échantillon, étalement et mise sur lames et séchage	55
Figure 49 : Etuve de déparaffinage	56
Figure 50 : Batterie de coloration.....	57
Figure 51 : Eukitt.	57

Figure 52 : Lames prêtes à l'utilisation	57
Figure 53 : Poids des lapines : Poids initial, Poids final, Gain de poids	59
Figure 54 : Poids moyen des appareils reproducteurs et des cornes utérines des trois lots. ...	60
Figure 55 : Coupes histologiques des différentes couches des cornes utérines des lapines de souche synthétique traitées au Voliam Targo® colorées à l'HE.....	62
Figure 56 : Coupes histologiques des glandes endométriales des cornes utérines des lapines de souche synthétique traitées au Voliam Targo® colorées à l'HE.....	64
Figure 57 : Coupes histologiques de l'épithélium endométrial des cornes utérines des lapines de souche synthétique traitées au Voliam Targo® colorées à l'HE.....	64
Figure 58 : Epaisseur moyen du périmètre des cornes utérines dans les trois lots.	65
Figure 59 : Epaisseur moyen du myomètre des cornes utérines dans les trois lots	65
Figure 60 : Epaisseur moyen de l'endomètre des cornes utérines dans les trois lots.....	66
Figure 61 : Diamètre moyen des glandes endométriales et de leur lumière des cornes utérines dans les trois lots.....	67
Figure 62 : Surfaces moyennes des glandes endométriales, de leurs lumières et leurs épithéliums dans les trois lots.....	68
Figure 63 : Taille moyenne des cellules épithéliales et de leurs noyaux dans les trois lots....	69

Liste des tableaux

Tableau 01 : Développement du fœtus de lapin en fonction du stade de gestation	15
Tableau 02 : Tissu séparant le sang fœtal du sang maternel du placenta de lapin en fonction de l'âge	18
Tableau 03 : Caractéristiques du Voliam Targo®	36
Tableau 04 : Matériel et réactifs utilisés	50
Tableau 05 : Matrice de corrélation chez le lot témoin	70
Tableau 06 : Matrice de corrélation chez le lot traité Exp1	70
Tableau 07 : Matrice de corrélation chez le lot traité Exp2	70

Liste des abréviations

µm : Micromètre.

µm² : Micromètre carré.

2,4-D : 2,4-Dichlorophénoxyacétique.

ABM : Abamectine.

AC : Adenyl Cyclase.

ADN : Acide DéoxyriboNucléique.

AKT : Protéine Kinase B.

AMPc : Adénosine Monophosphate Cyclique.

ATP : Adénosine TriPhosphate.

BASF : Badische Anilin & Soda Fabrik.

BHC : Benzene HexaChloride.

BMP 2 : Bone Morphogenetic Protein.

Ca²⁺ : Calcium.

CAV 1 : Caveoline 1.

CBP : CREB (C-AMP Response Element-Binding protein) -Binding Protein.

CBS : Cystathionine Beta Synthase.

Cell : Cellule.

c-Jun : Kinase N-Terminale c-Jun.

cm : Centimètre.

CMC : CarboxyMéthylCellulose.

COUP-TF II : COUP (Chicken Ovalbumin Upstream Promoter) Transcription Factor 2.

COX-2 : CycloOxygenase.

Cross-talk 4 : Communication cellulaire.

DAG : DiacylGlycérol.

DDT : Dichloro-Diphényle-Trichloro-éthane.

DGE : Diamètre des glandes endométriales.

DL : Dose Létale.

DLGE : Diamètre de la lumière des glandes endométriales.

E2 : Œstradiol.

EE : Epaisseur de l'endomètre.

EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor.

EM : Epaisseur du myomètre.

eNOS : NO-Synthase endothéliale.

EP : Epaisseur du périmètre.

EPA : Environmental Protection Agency.

ER : Récepteurs des œstrogènes.

ERE : Estrogen Responsive Element.

ERK : Extracellular-signal-regulated kinase.

ERK^{1/2} : Extracellular-signal-regulated kinase 1/2.

ET-1 : Endothéline.

ETA : Récepteur d'endothéline A.

ETB : Récepteur d'endothéline B.

Exp 1 : Expérimental 1.

Exp 2 : Expérimental 2.

FGFR : Fibroblast Growth Factor Receptor.

FMC : Food Machinery Corporation.

FoxO 1 : Forkhead box O 1.

FSH : Hormone folliculo-stimulante.

FSHR : Récepteur à l'hormone folliculo-stimulante.

Fyn : Proto-oncogene tyrosine-protein kinase Fyn.

g : Gramme.

GABA : acide γ -aminobutyrique.

GATA 2 : GATA-Binding Factor 2.

Gi : Protéine G inhibitrice.

GLI : Glioma-associated oncogene.

GMPc : Guanosine monophosphate.

GnRH : Gonadotropin Releasing Hormon.

GPER : G Protein-coupled Estrogen Receptor.

Gq : Protéine Gq.

GR : Glucocorticoid Receptor.

Gs : Protéine G stimulante.

HAND 2 : Heart and neural crest derivatives expressed protein 2.

HE : Hématoxyline-éosine.

HSP : Heat Shock Protein.

IHH : Indian Hedgehog Homolog.

INRA : Institut National de la Recherche Agronomique.

IRS-1 : Insulin Receptor Substrate 1.

J : Jour.

Jak2 : Janus kinase 2.

kg : Kilogramme.

LH : Hormone Lutéinisante.

LHR : Récepteur de l'hormone lutéinisante.

MAPK : Mitogen-Activated Protein Kinase.

MAPKK : Mitogen-Activated Protein Kinase spécifique.

MEK : MAP(Mitogen-Activated Protein)/ERK(Extracellular-signal-Regulated Kinase) Kinase.

mg : Milligramme.

ml : Millilitre.

ng : Nano gramme.

NO : Monoxyde d'Azote.

OC : Organochlorés.

ONG : Organisation Non Gouvernementale.

OP : Organophosphorés.

P : Probabilité.

P.c : Post coït.

p300 : E1A (Adenovirus early region 1A) Binding Protein p3000.

PDBu : 12,13-Dibutyrate de Phorbol.

PG : Protéine G.

PGE : Prostaglandine E.

PGF : Prostaglandine F.

PGF2 α : Prostaglandine F2 α .

PGR : Progestérone.

PGs : Prostaglandines.

PI3 : Inositol Triphosphate ou trisphosphoinositol.

PI3K : Inositol Triphosphate ou trisphosphoinositol kinase.

PIP2 : Phosphatidylinositol 4,5 bisphosphate.

PKA : Protéine kinase A

PKC : Protéine kinase C.

PKC δ : Protéine kinase C δ .

PLA2 : Phospholipase A2.

PLC : Phospholipase C.

PLC β : Phospholipase C β .

PLD : Phospholipase D.

PRAP : Proline Rich Acidic Protein.

PRL : Prolactine.

PRLR : Récepteur de la prolactine.

PTCH : Protein patched homolog.

R : Récepteur.

Raf : RAF proto-oncogene serine/threonine protein kinase.

Raf-1 : RAF proto-oncogene serine/threonine protein kinase 1.

Ras : RA Sarcoma virus.

RhoK : Rho kinase.

RTK : Récepteur à la tyrosine kinase.

RYR : Ryanodine.

RyR1 : Récepteur de la Ryanodine de type I.

RyR2 : Récepteur de la Ryanodine de type II.

SEGE : Surface de l'épithélium des glandes endométriales.

SGE : Surface des glandes endométriales.

SHC : SHC-transforming protein.

SHP-2 : Src (sarcoma) homology region 2 domain-containing phosphatase-2.

SLGE : Surface de la lumière des glandes endométriales.

SMO : Smoothened.

SOX 17 : SRY- box 17.

Sp1 : Specificity protein 1.

SphK : Sphingosine Kinase.

SS : Souche Synthétique.

Stat : Signal transducers and activators.

TCE : Taille de la cellule épithéliale.

Tm : Témoin.

TNCE : Taille du noyau cellule épithéliale.

TPS : Télépodes minces.

UK : United Kingdom.

VOC : Voltage Operated Channel.

VT : Voliam Targo®.

WNK 1 : Lysine deficient protein kinase 1.

WNT 4 : Wntless Integration site 4.

Introduction

Notre travail s'inscrit dans le cadre d'un projet de recherche dirigé par **P^r ZERROUKI DAOUDI N** au sein du laboratoire « Ressources Naturelles ».

L'objectif de ce travail est d'identifier les effets du **Voliam Targo®** sur la fonction de reproduction chez la lapine. Ceci en étudiant certains paramètres morphométriques et spécialement ceux de la corne utérine, par le biais d'une étude de toxicité réalisée par l'administration d'une dose unique du produit par lot (toxicité aigüe), pendant un laps de temps très court.

Les pesticides sont des substances (ou mélange de substances) chimiques toxiques ou d'agents biologiques qui sont intentionnellement libérés dans l'environnement afin d'éviter, de dissuader, de contrôler et/ou de tuer et de détruire des populations d'insectes, de mauvaises herbes, de rongeurs, de champignons ou d'autres parasites nuisibles (**Mahmood et al., 2016**). Ils peuvent aussi réguler la croissance des végétaux, avoir des propriétés défoliantes ou déssiccantes, ou encore améliorer le stockage ou le transport des produits de culture (**Baldi et al., 2013**).

Malgré leurs bienfaits importants dans le domaine de l'agriculture essentiellement, les pesticides suscitent de plus en plus l'inquiétude quant à leurs effets sur les faunes et les écosystèmes qui ne sont pourtant pas leur cible (**Damalas et Eleftherohorinos, 2011**).

Les pesticides altèrent des fonctions métaboliques comme la thermorégulation mais aussi des troubles du comportement chez plusieurs espèces d'animaux (**Kohler et Triebkorn, 2013**).

Ainsi les pesticides sont mis en cause dans l'accroissement d'apparition de cancers sous toutes ses formes, de troubles neurodégénératifs. La reproduction est aussi touchée avec des cas d'infertilité de plus en plus importants. Des pesticides sont aussi associés à l'apparition de diabète et de maladies cardiovasculaires. Il est à noter que les preuves sont plus solides pour une association chez les enfants que chez les adultes (**Bast et al., 2021 ; Gangemi et al., 2016**).

En Algérie, la loi n° 87-17 du 1^{er} Août 1987 relative à la protection phytosanitaire régit les aspects relatifs à l'utilisation des pesticides, leur fabrication, leur homologation, leur importation, leur commercialisation, leur étiquetage et leur emballage.

Le **Voliam Targo®** est un nouveau pesticide composé de deux molécules actives l'abamectine et le chlorantraniliprole, il est produit par Syngenta Corp Protection. Il est homologué en Algérie sous le numéro 11 51 032.

Durant ce travail nous avons étudié l'effet du **Voliam Targo®** à dose unique (faible / forte) sur les cornes utérines et col utérin de 18 lapines nullipares de souche synthétique (SS), fruit d'une collaboration Franco-Algérienne issue du croisement entre la souche INRA 2666 et la souche locale Algérienne. Cette souche a été choisie pour sa prolificité avérée (**Gacem et al.,2009 ; Lebas et al.,2010 ; Zerrouki Daoudi et al.,2014**).

Ce manuscrit se compose de deux parties : une partie bibliographique dédiée aux rappels anatomo-physiologiques de l'appareil reproducteur de la lapine (cornes utérines et col utérin) ainsi qu'aux généralités sur les pesticides incluant le **Voliam Targo®** et une partie expérimentale articulée sur deux volets qui sont matériels et méthodes suivis de résultats et discussion. Une conclusion et des perspectives viennent clore ce travail.

Partie Bibliographique

Chapitre I

Appareil reproducteur de la lapine

1. Rappels anatomiques et physiologiques

1.1. Anatomie du tractus génital femelle

L'organisation générale de l'appareil génital de la lapine est voisine de celle des autres mammifères (**Gidenne, 2015**).

L'appareil reproducteur femelle de la lapine est constitué de deux ovaires, des oviductes, de l'utérus (bicorne) et du vagin (**Ministère de l'économie rurale en charge de l'agriculture de l'élevage et du développement forestier, 2009**).

1.1.1. Ovaires

Ils sont de forme ovoïde situés dans la cavité abdominale de chaque côté de la région lombaire au bout de l'utérus sous les reins, ils atteignent 1 à 1,5 cm dans leur plus grande dimension (**Lebas et al., 1996**), ils restent reliés à la paroi abdominale par le mésovarium (**Boussit, 1989**).

1.1.2. Oviductes

Ils mesurent entre 10 et 16 cm, constitués du pavillon, l'ampoule et l'isthme, situés sous chaque ovaire.

- **Pavillon** : Il s'ouvre dans la cavité péritonéale, il recouvre l'ovaire afin de recevoir l'ovule au moment de l'ovulation.

- **Ampoule** : c'est le siège de la fécondation.

- **Isthme** : C'est un tube étroit qui débouche dans la corne utérine au niveau de la jonction utéro-tubaire (**Gidenne, 2015**).

1.1.3. Utérus

C'est un organe musculaire où se déroule l'implantation de l'embryon, dans le cas de la lapine on a un utérus bicorne (**Rastogi, 2007**), ces cornes utérines sont d'une forme cylindrique, mesurant en général 10 à 12 cm de long sur 4 à 7 mm de diamètre, ces mesures peuvent varier considérablement selon différents paramètres dont le stade physiologique, l'âge, les imprégnations hormonales...etc (**Salissard, 2013; Boussit, 1989**). Elles s'ouvrent sur le vagin séparément par deux conduits cervicaux (cols utérins) de 2 cm de longueur.

L'ensemble des organes cités auparavant est soutenu par le ligament large qui a quatre points d'attache principaux au niveau de la colonne vertébrale (Lebas, 2016).

1.1.4. Vagin

C'est l'organe copulateur où se dépose la semence au moment de l'accouplement, il est d'une forme aplatie, mesurant de 4 à 8 cm pour une largeur de 1 à 1.5 cm, le méat urinaire qui prolonge la vessie s'ouvre dans la partie antérieure au niveau du premier tiers, le vestibule vaginal de 2 à 3 cm fait la suite du vagin (Gidenne, 2015) (Figure 01).

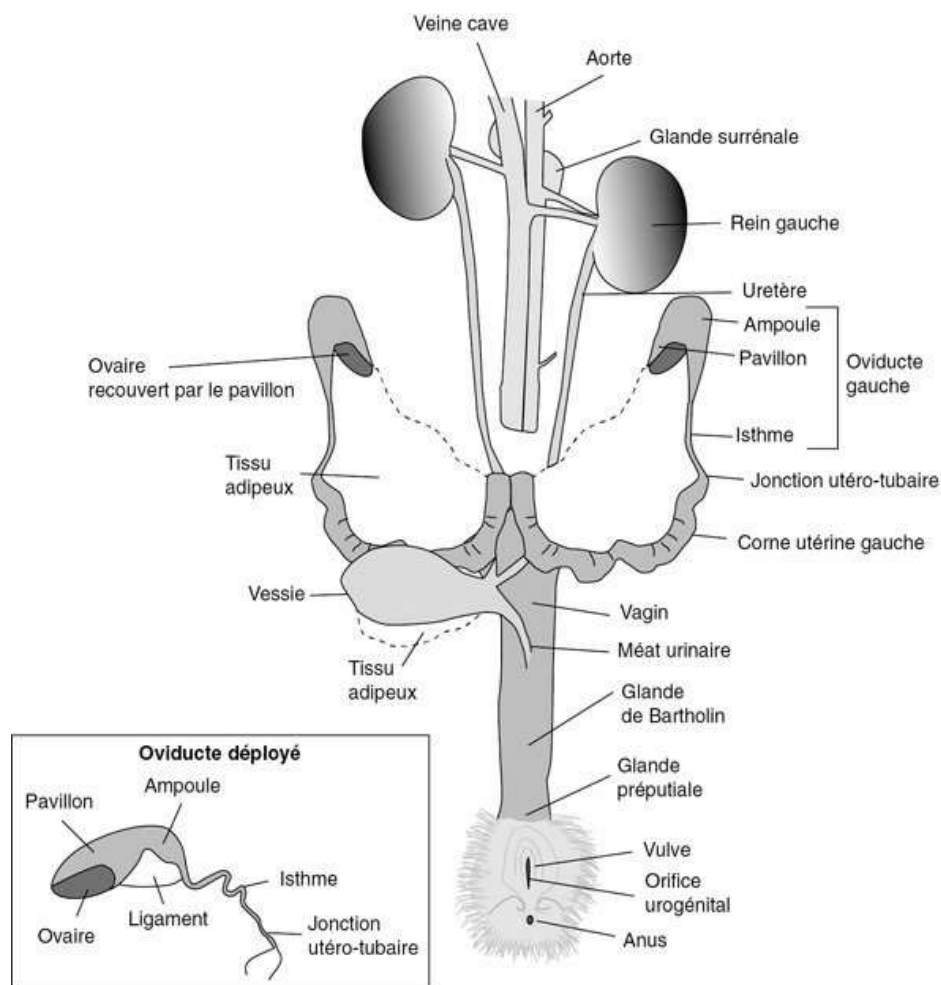


Figure 01 : Anatomie du tractus génital de la lapine (Garreau et al. 2015).

1.2. Description histologique

1.2.1. Cornes utérines

Elles sont formées de trois couches de tissus principales : la muqueuse ou l'endomètre, la musculuse ou le myomètre et la séreuse ou l'adventice.

1.2.1.1. Muqueuse ou endomètre

Elle est composée d'un épithélium et un stroma séparés par une lame basale « lamina propria », elle est richement vascularisée, séparée en couche fonctionnelle et couche basale

- **L'épithélium** est simple cubique avec présence de cellules ciliées et non ciliées de type sécrétoire.
- **Le stroma** est composé principalement de fibres de collagène, de cellules de provenance sanguine et de glandes utérines ou endométriales.

Les glandes utérines proviennent des invaginations de l'épithélium endométrial, leur épithélium est semblable à celui de l'endomètre.

1.2.1.2. Musculaire ou myomètre

Elle est formée de deux couches de muscle lisse : une couche épaisse et interne de fibres musculaires circulaires et une autre externe de fibres musculaires longitudinales séparées par une couche vasculaire riche en vaisseaux sanguins et lymphatiques, fibres élastiques et nerveuses.

1.2.1.3. Séreuse ou adventice

Elle fait partie du péritoine, elle est formée d'un épithélium simple squameux et un tissu conjonctif, elle recouvre la surface de l'utérus.

1.2.2. Col utérin

Il comporte trois couches : une muqueuse, une musculuse et une séreuse.

1.2.2.1. Muqueuse

Elle est composée d'un épithélium simple avec peu de cellules ciliées et des mucocytes, présentant de nombreux replis, elle possède des glandes cervicales qui produisent le mucus cervical ou glaire cervicale (Mader et Windelspecht, 2014). Chez la lapine, le col peut

former une barrière lors de l'œstrus par la sécrétion du mucus et lors de la gestation par un bouchon muqueux.

1.2.2.2. Musculeuse

Elle est composée d'une couche interne de cellules musculaires lisses sous forme de fibres musculaires circulaires et une autre couche externe sous forme de fibres musculaires longitudinales.

1.2.2.3. Séreuse

Elle est composée d'un tissu conjonctif lâche et de vaisseaux sanguins.

1.3. Physiologie de l'utérus au cours de la gestation et du repos

1.3.1. Évolution de la morphologie du tractus génital au cours de la gestation et au repos

Au niveau des ovaires de la lapine non gestante en repos, de nombreux follicules primordiaux et primaires sont présents dans le stroma, par contre les ovaires de la lapine gestante sont caractérisés par la persistance des corps jaunes (**Othmani-Mecif et Benazzoug, 2005**).

Au niveau des trompes utérines (ampoules), chez la lapine en repos non gestante les replis épithéliaux sont recouverts d'un épithélium cylindrique simple cilié, composé de 3 types cellulaires : les cellules ciliées, les sécrétoires à noyau basal et les intercalaires, le centre est occupé par le chorion et les cellules épithéliales sont hautes, par contre chez la lapine gestante, les replis de la trompe sont plus importants avec réduction de la hauteur de l'épithélium cilié, les cellules sécrétrices sont plus actives favorisant la survie de l'ovocyte (**Othmani-Mecif et Benazzoug, 2005**).

Au niveau de l'utérus non gravide, l'endomètre présente des replis avec présence d'importantes plaques déciduales et de nombreuses cellules géantes multinuclées qui envahissent la surface de la muqueuse utérine (**Boumahdi et al., 2009**), le myomètre est composé de deux couches, une tunique circulaire interne, et une tunique longitudinale externe apparaissant plus foncée ; à l'état gravide le nombre de replis de l'endomètre est plus important avec de nombreuses villosités, la lumière utérine devenant réduite, les vaisseaux sanguins, l'épithélium myométrial et les glandes endométriales bien développés (**Othmani-Mecif et Benazzoug, 2005 ; Abdus Sallam et al., 2018**).

Au niveau de la zone d'implantation, l'endomètre se différencie en 3 couches, une basale, une spongieuse et une caduque. La partie où l'embryon (trophoblaste) est implanté apparaît sous forme lacunaire, le placenta de lapine étant de type endothéliochorial, le chorion de l'embryon est en contact direct avec l'endothélium vasculaire maternel créant cet aspect alvéolaire.

Le poids des lapines augmente de façon significative dès la 2ème semaine de la gestation, il reste augmenté par rapport à l'état de repos même après la mise bas (**Figure 02**) (**Othmani-Mecif et Benazzoug, 2005**).

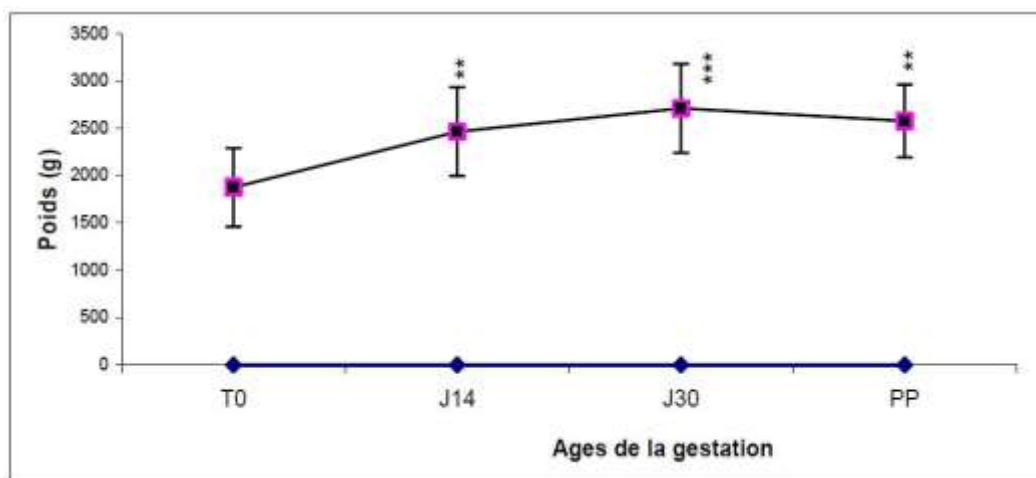


Figure 02 : Evolution du poids corporel des lapines au cours de la gestation (**Othmani-Mecif et Benazzoug, 2005**).

Dans les 48 heures qui suivent la parturition, l'utérus de la lapine régresse rapidement et son poids diminue environ de moitié. De plus, elle redevient réceptive et fécondable presque immédiatement après la mise-bas (**Salissard, 2013**).

Au cours de l'involution utérine post-partum, des évènements de remodelage tissulaire se produisent et une diminution de la vascularisation et du nombre de cellules myométrales. Ces changements conduisent à la restauration de la fonction, de la taille et de la position anatomique des organes génitaux, de sorte que la lapine est dans la possibilité de commencer une autre grossesse (**Aragón-Hernández et al., 2013**), les macrophages ont un rôle important dans l'involution utérine ainsi que les neutrophiles (**Boumahdi et al., 2009**). La vitesse de l'involution utérine peut refléter le type de placentation, puisque les lapins où l'involution utérine est complète dans les deux jours ont une placentation discoïde (**Lebas, 1994**).

Les œstrogènes ont une activité morphogénique sur les ovaires et l'utérus (**Bai *et al.*, 2000**), donc l'augmentation de leur concentration induit une augmentation de la prolifération cellulaire dans le tissu reproducteur (**Aragón-Hernández *et al.*, 2013**).

Le nombre de récepteurs de la progestérone cytosoliques et nucléaires a augmenté à la fin de pseudo-gestation, ils régulent l'implantation, la décidualisation et le développement glandulaire par l'intermédiaire d'un réseau complexe de signalisation paracrine. Les télocytes ont pu être démontrées dans le myomètre de l'utérus de lapin pendant pseudogestation par leur morphologie caractéristique. Elles sont un type distinct de cellules interstitielles, caractérisé par un petit corps cellulaire et extrêmement long et des télopoles minces (TPS). Elles fonctionnent en réparant et régénérant les différents tissus et organes y compris l'utérus (**Abd-Elkareem, 2017**).

1.4. Fécondation

Chez la lapine, l'ovulation est due au coït, cela par la stimulation du vagin qui envoie des signaux à l'hypothalamus ce qui déclenche l'ovulation (**Lobet, 2013**).

Chez cet animal, le cycle n'est pas régulier. Les follicules sont produits par « vagues » de 5 à 10 follicules au même stade de développement sur chaque ovaire. C'est lors de la maturité des follicules que la femelle devient réceptive (environ 2 semaines). Les follicules dégèrent en absence d'ovulation suivie d'une diminution de réceptivité de la femelle. Une nouvelle vague de follicules se développe aux environs du 4^{ème} jours. Après une période de non réceptivité durant 1 à 2 jours, le cycle recommence (**Varga, 2013**).

La rupture des couches périphériques et les réactions inflammatoires dues à l'ovulation sont visibles sur la partie apicale des follicules ayant ovulés par une cicatrice appelée « stigma » (**Bolet *et al.*, 1992**).

Les ovocytes sont récupérés, dès leur libération, par le pavillon de l'oviducte recouvrant l'ovaire afin de privilégier la récupération des ovocytes qui sont fécondables au maximum entre 12 et 15 h p.c avant de diminuer progressivement jusqu'à 19 h p.c où les ovocytes commencent à dégénérer (**Thibault, 1967**). Le complexe cumulus-ovocyte progresse vers la partie distale de l'ampoule, près de l'isthme qui est le lieu de la fécondation grâce à la viscosité du cumulus entourant les ovocytes associés à une activité sécrétoire maximale de

l'épithélium de l'oviducte autour de l'ovulation, environ une heure et demi après leur libération.

Chez les femelles pubères, le sperme a été déposé dans la partie supérieure du vagin. Les spermatozoïdes remontent ensuite le long de l'utérus en passant par les obstacles du col utérin et de la jonction utéro-tubulaire au cours desquels seulement 1% des spermatozoïdes de départ survivent. La durée de cette remontée jusqu'à la partie distale de l'ampoule est variable selon les auteurs, allant de 30 minutes après le coït à 8 h p.c (**Austin, 1955; Boussit, 1989**). Durant laquelle les spermatozoïdes subissent une phase de maturation appelée capacitation qui les rend aptes à féconder les ovocytes. Il a été mis en évidence que les spermatozoïdes de lapin étaient recouverts d'un antigène bloquant la fécondation qui est inhibé lors de la capacitation dans les voies femelles (**Hunter et Nornes, 1969**).

Sur les 150 à 200 millions de spermatozoïdes éjaculés, 2 millions (1 %) seront présents dans l'utérus et seulement une vingtaine de spermatozoïdes sur chaque ovocyte au moment de la fécondation (1 h 30 à 2 h après l'ovulation) avec un seul capable de traverser la membrane ovocytaire pour assurer la fécondation proprement dite (**Salvetti, 2008 ; Salissard, 2013 ; Lebas et al., 1996 ; Bolet et al., 1992**). La pénétration du spermatozoïde fécondant entraîne l'exocytose des granules corticaux sous membranaires aboutissant au durcissement de la zone pellucide qui empêche toute autre pénétration polyspermiq (**Ducibella, 1996**). En l'absence d'ovocytes, les spermatozoïdes conservent un maximum de fécondabilité entre 10 et 18 h p.c. en étant liés à l'épithélium tubaire (**Talevi et Gualtieri, 2004**). Par la suite, leur fécondance diminue progressivement (minimum de fécondabilité de 18 à 25 h p.c.) avant d'aboutir à la dégénérescence des spermatozoïdes (31 à 32 h p.c.).

1.5. Développement embryonnaire

La gestation chez la lapine dure environ 30 à 33 jours avec une moyenne de 31 jours. La fécondation a lieu 1 heure 30 après l'ovulation au niveau de la partie distale de l'ampoule, près de l'isthme. L'embryon arrive dans l'utérus 48 à 50 heures après, sous forme d'un amas cellulaire indifférencié appelé morula (**Figure 03**). Ces cellules secrètent un liquide qui constitue une cavité au centre formant le blastocœle. L'implantation dans l'endomètre a lieu 5 à 6 jours après le coït (**Lebas, 2002**) (**Figure 04**).

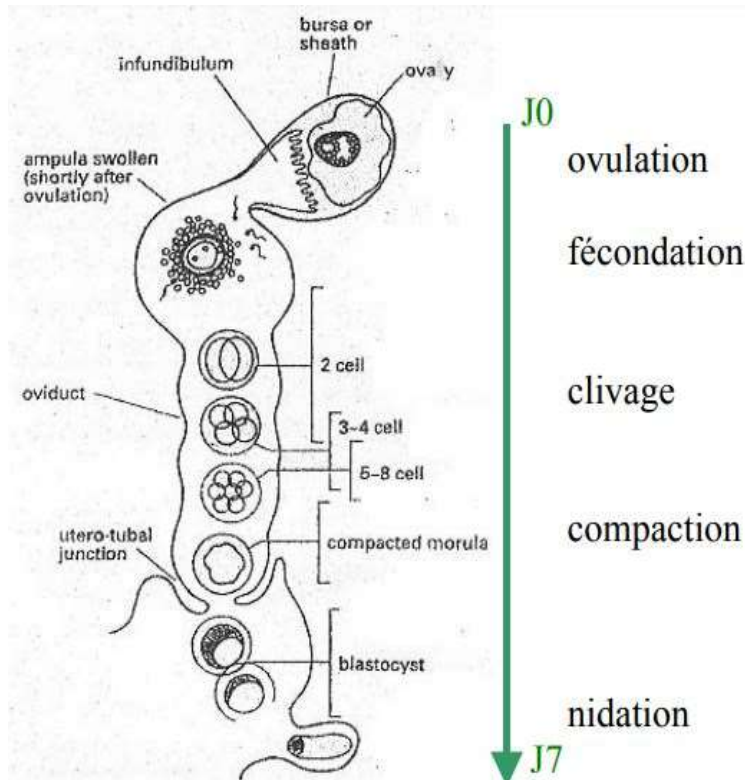


Figure 03 : Migration des embryons dans les cornes puis nidation dans l'endomètre chez la lapine (Le français et Tiret, 2000).

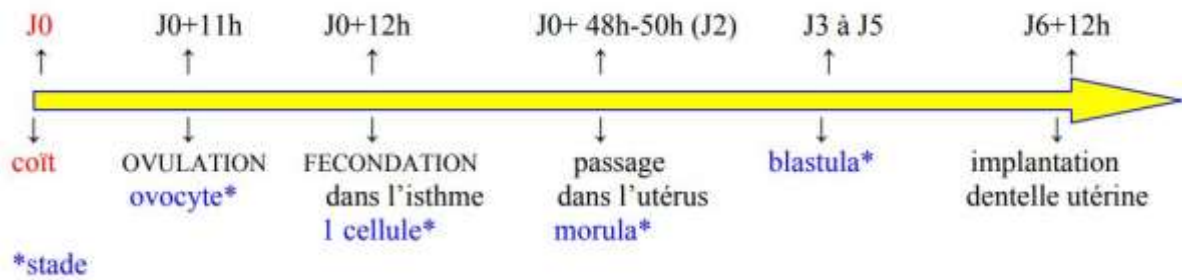


Figure 04 : Différentes étapes du coït à l'implantation du blastocyte : représentation temporelle d'après les communications personnelles de Chesné P (Thibault, 1967).

Les blastocystes sont formés d'une cavité appelée lécithocèle ou sac vitellin, un disque embryonnaire situé à un pôle et une couche de cellules formant le trophoblaste ou trophoctoderme, l'ensemble est recouvert par une zone pellucide acellulaire. Parfois une sorte de sécrétion albumineuse produite par le tractus femelle recouvre cet ensemble (**Figure 05**).

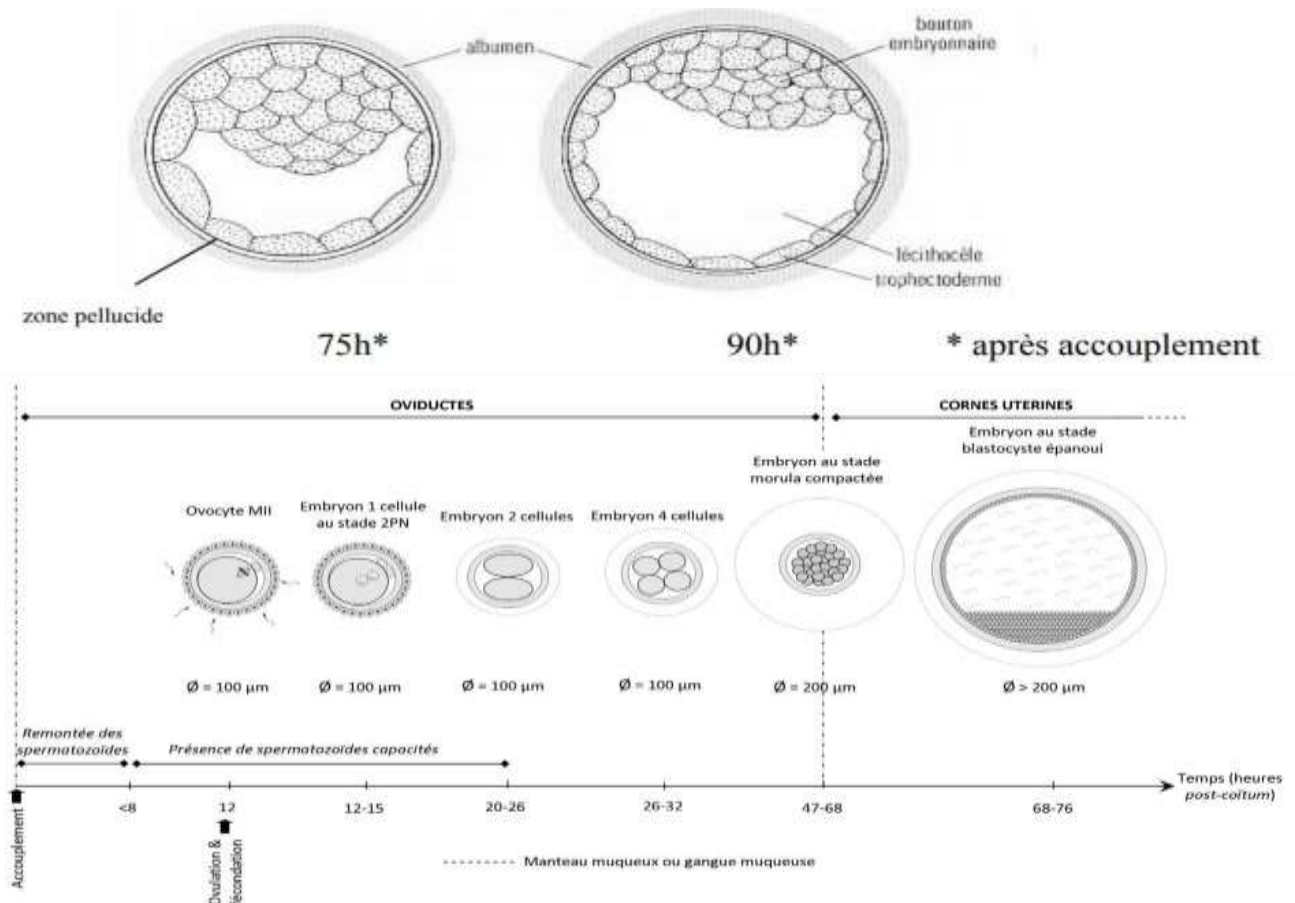


Figure 05 : Blastocyste de lapin et schématisation du développement embryonnaire chez la lapine (Salvetti, 2008 ; Houillon, 1967).

1.6. Développement fœtal

Un ensemble de processus morphogénétiques est mis en place pour la poursuite du développement embryonnaire consistant à la formation des feuillets fondamentaux : le feuillet externe ou ectoblaste, le feuillet profond ou endoblaste et le feuillet moyen ou mésoblaste. Une cavité amniotique se forme à partir de la fusion des replis amniotiques qui apparaissent au-dessus du disque embryonnaire (**Figure 06**). L'embryon au stade de la ligne primitive avancée se développe à partir de la cavité amniotique. La plaque neurale est la différenciation du nœud de Hensen qui est formé à partir de l'épaississement de la partie

antérieure de la ligne primitive. L'allantoïde apparaît derrière cette ligne et se développe au détriment du sac vitellin. Le rassemblement du chorion et de l'allantoïde fait naître le placenta fœtal.

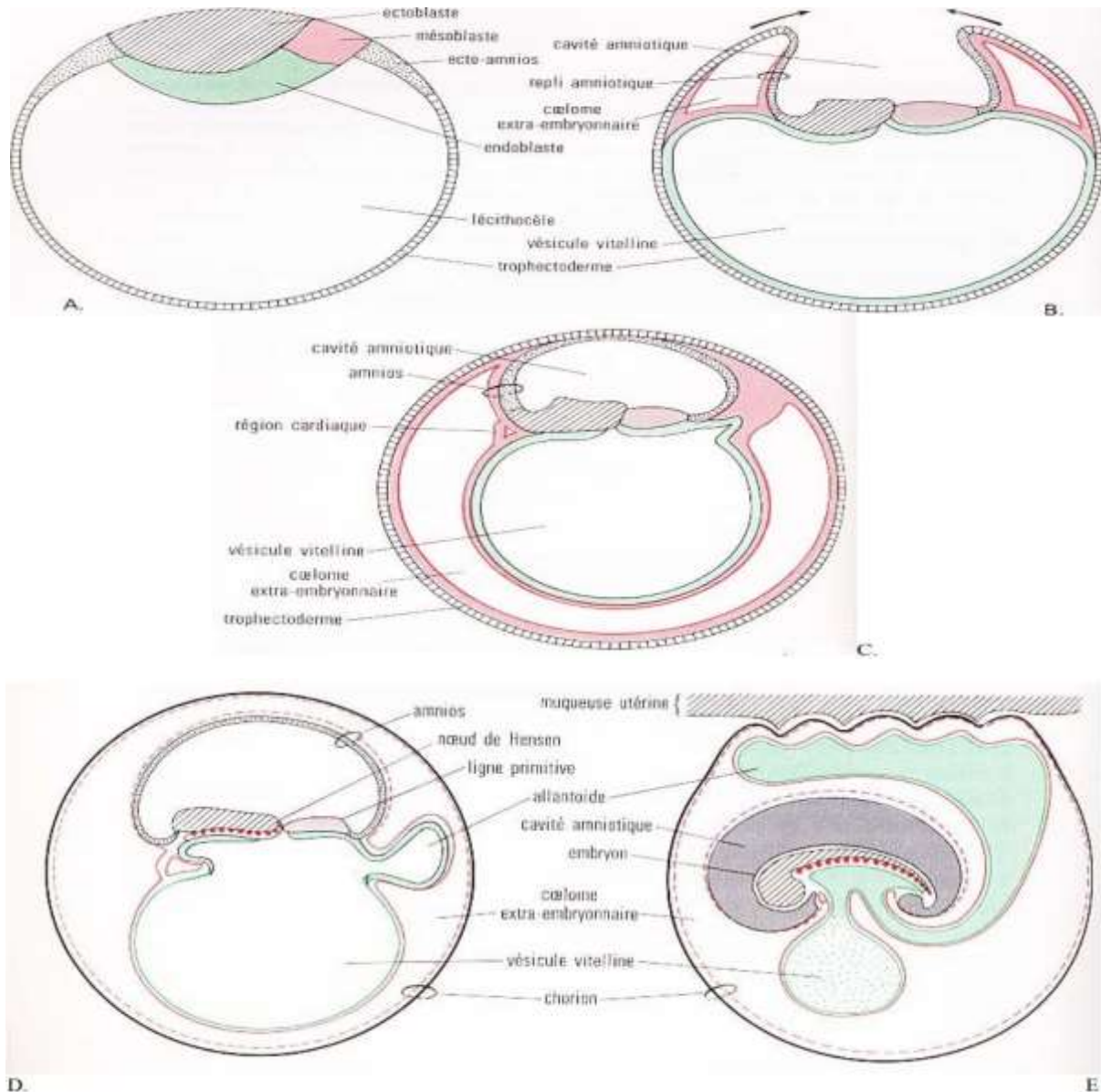


Figure 06 : La gastrulation (Houillon, 1967). **A :** Délimitation des trois feuillets. **B :** Apparition des replis amniotiques et formation de vésicule vitelline. **C :** Vésicule vitelline à rôle trophique et respiratoire dans un premier temps. **D :** L'embryon évolue à la base de la cavité. **E :** Développement de l'allantoïde et amniotique (ligne primitive et accolement avec le chorion, à l'origine du nœud de Hensen = plaque neurale) placenta fœtal (relais de la vésicule vitelline).

Dès le 8^{ème} jour de gestation, l'embryon commence à s'allonger, à partir du 11^{ème} jour, les membres s'allongent et la tête devient dominante en taille (**Figures 07 et 08, Tableau 3**).

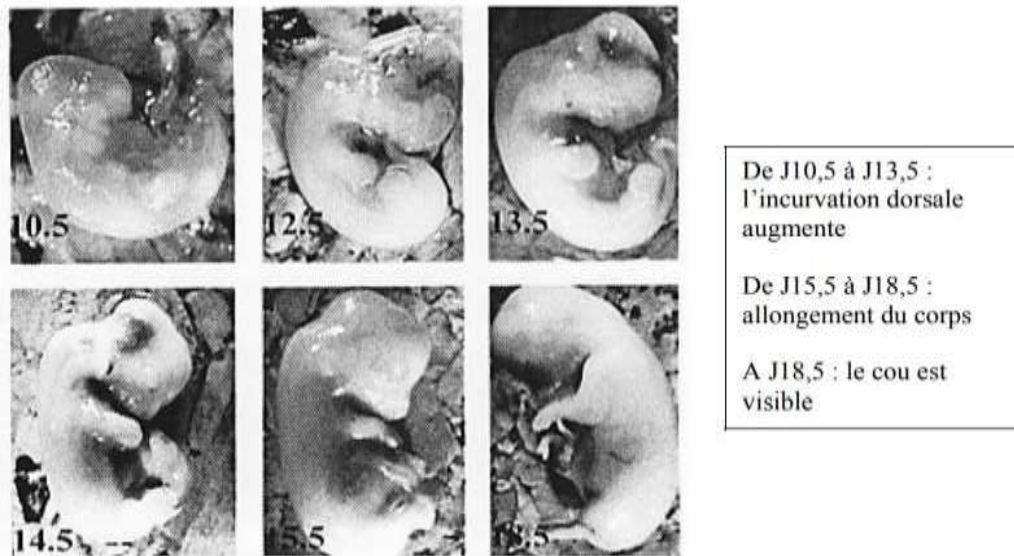


Figure 07 : Evolution de la forme du corps des fœtus de lapin en fonction du temps de gestation*, après abattage de la mère (Beaudoin et al., 2003).

* J0 = 12 heures après le coït

A la fin de l'organogenèse environ le 19^{ème} jour, on passe de l'embryon au fœtus par l'allongement du museau et la bien formation des membres. Le fœtus commence à prendre la forme d'un lapereau entre le 19^{ème} et 22^{ème} jour (Figure 08 et 09).

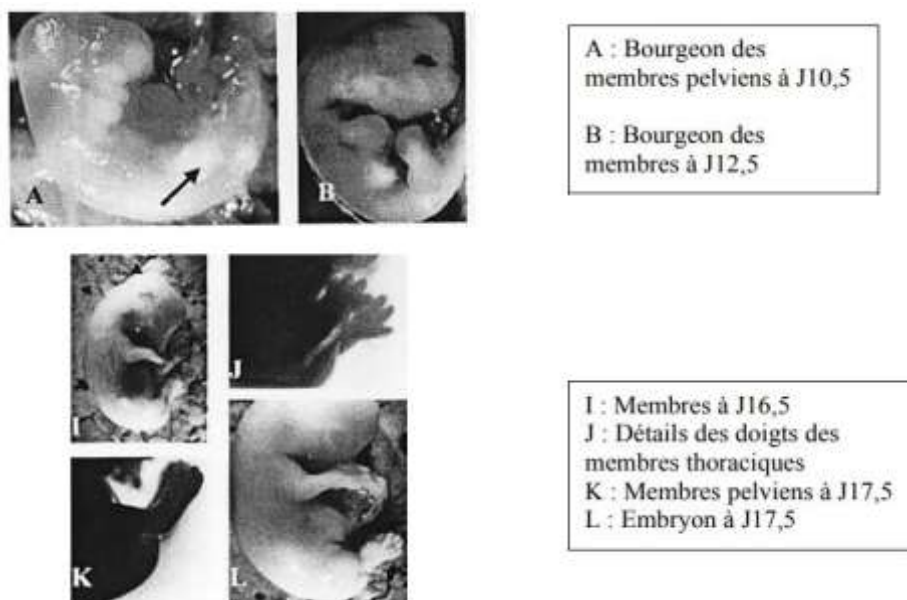
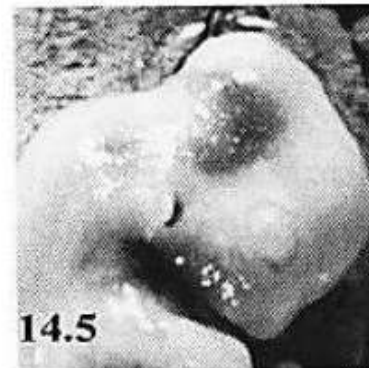


Figure 08 : Les grandes étapes du développement des membres de fœtus de lapin après abattage de la mère (Beaudoin et al., 2003).



J13,5 : la face est modelée

J14,5 : les oreilles et les yeux se devinent



J17,5: le museau s'allonge et le cou est bien visible

J18,5 : les paupières recouvrent les yeux



Figure 09 : Développement céphalique des fœtus de lapin après abattage de la mère
(Beaudoin et al., 2003).

Tableau 01 : Développement du fœtus de lapin en fonction du stade de gestation* (Beaudoin et al., 2003).

Stade de gestation (jours)	Observations			
	Croissance du fœtus	Forme du corps	Développement des membres	Développement céphalique
J8,5	-Epaississement du fœtus -Fermeture du sillon neural rostral			
J9,5	-Apparition masse cardiaque sous pôle céphalique	-Incurvation dorsale	-Bourgeons des membres rostraux	-Vésicules optiques visibles
J10,5		-Augmentation de l'incurvation dorsale : forme cubique	-Bourgeons membres caudaux	
J12,5			- Apparition mains	- Face commence à se modeler - Apparition oreilles
J13,5	-Foie et intestin visibles	-Redressement de l'embryon	- Apparition pieds	
J14,5			-Membres rostraux et caudaux semblent parallèles	
J15,5			- Apparition coude -Allongement des doigts	
J16,5	-Bourgeon cæcal visible en dehors de l'abdomen			
J17,5	- Apparition cou		-Apparition genou	
J18,5	-Intestin enfermé dans cavité abdominale			-Paupières couvrent les yeux
J19,5	-Organogenèse achevée	-Apparence fœtale complète	-Les trois segments des membres bien distinguables	

* J0 : 12 heures après le coït

Par rapport au poids des lapereaux, il n'évolue qu'à partir de 16^{ème} jour de gestation. Le lapereau passe d'environ 10 grammes à 60 grammes le jour de sa naissance en multipliant son poids par 6 cela entre le 24^{ème} jour et le 31^{ème} jour.

La **figure 10** présente l'évolution du poids des lapereaux au cours de la gestation, mais sans informations exactes par rapport à chaque étape de la gestation.

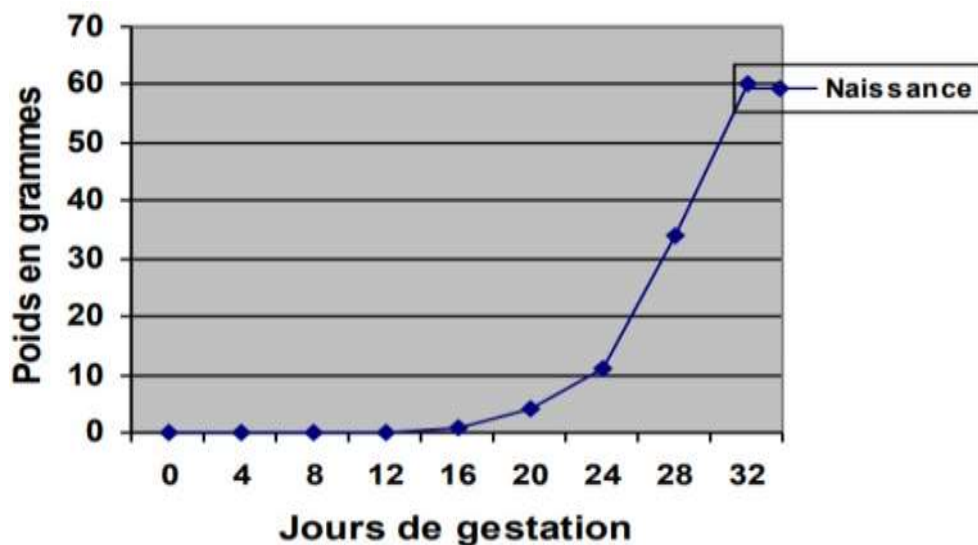


Figure 10 : Evolution du poids du jeune lapereau au cours de la gestation après abattage des lapines gestantes (Lebas, 2002).

1.7. Développement placentaire

Un placenta discoïde se développe à chaque point de contact entre le fœtus et la paroi utérine, au même temps que la croissance fœtale (Saber, 1993). Il est formé de deux cotylédons séparés par un sillon intercotylédonaire (Parkes, 1950). C'est un organe transitoire mettant en relation de contigüité le sang maternel et le sang fœtal facilitant les échanges nutritionnels et gazeux entre la mère et le fœtus. Il n'a qu'une seule couche de cellules qui sépare le sang fœtal du sang maternel, donc il est de type hémochorial (**Figure 11**).

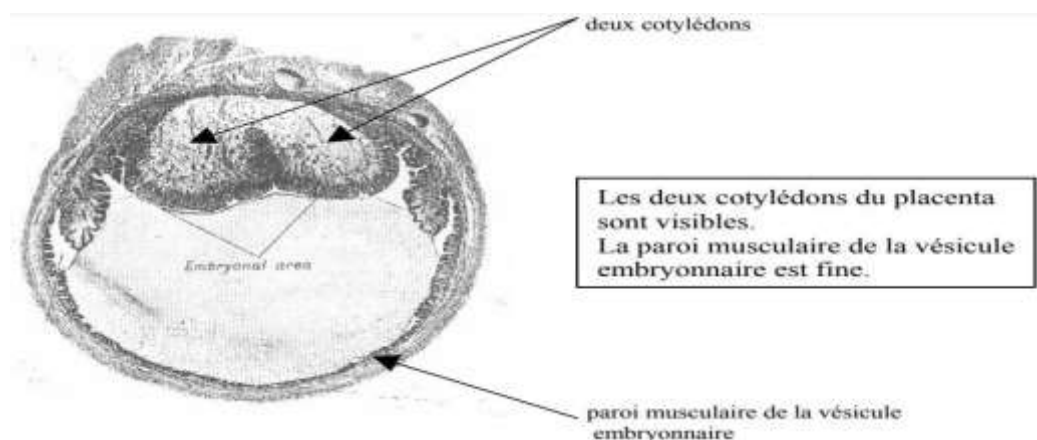


Figure 11 : Coupe transversale d'un sac embryonnaire de lapin au 8ième jour de gestation (grossissement x 7,5) (Parkes, 1950).

Le placenta provient essentiellement du blastocyste du côté fœtal formant le placenta fœtal, et de la muqueuse utérine constituant le placenta maternel. L'épithélium utérin et l'endothélium des capillaires utérins sont détruits par l'extension du syncytium chorial, issu de la partie externe du trophoblaste. Les vaisseaux sanguins maternels dilatés constituent des lacunes renfermant les villosités chorales (**Figure 12, Tableau 02**).

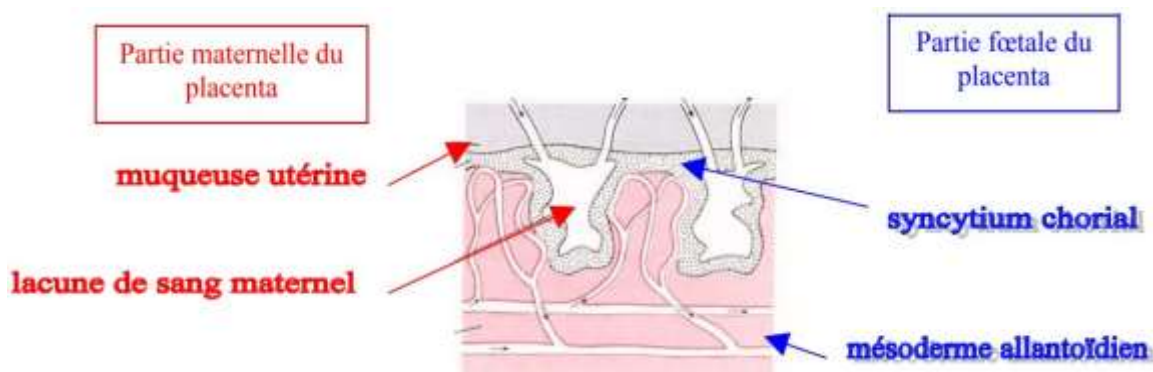


Figure 12 : Placenta de la lapine (Houillon, 1967).

La partie choriale du placenta et une partie de la muqueuse utérine (la déciduale) sont expulsées, au moment de la parturition, entraînant une hémorragie : le placenta dans ce cas est dit décidué (**Figure 13**).

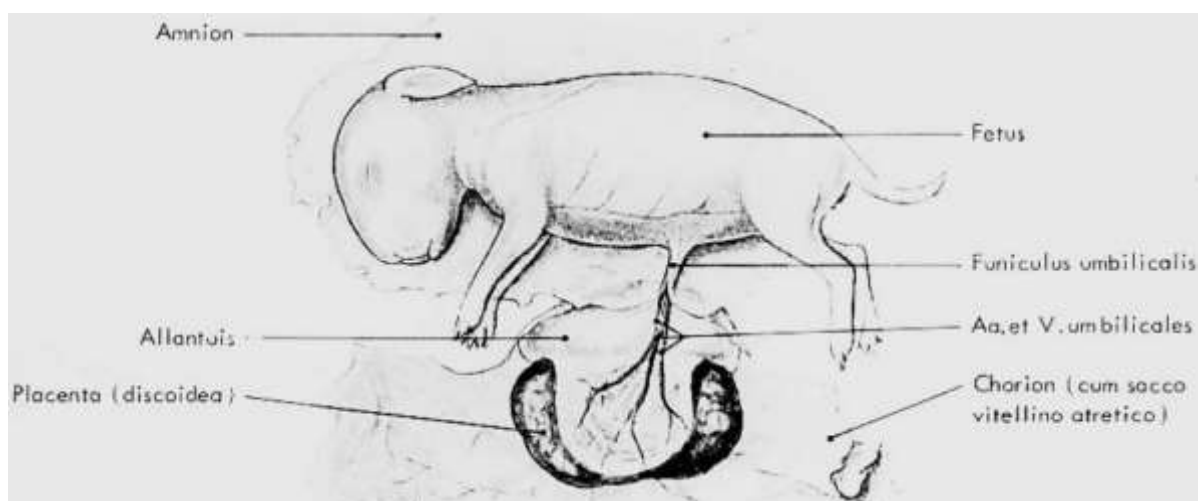


Figure 13 : Fœtus, membranes fœtales et placenta à 26 jours de gestation (Barone, 1973).

La partie maternelle du placenta est la première à se développer. Elle entre en fonction à partir du 10^{ème} jour et atteint son poids maximum au 16^{ème} jour de gestation. Le fœtus se

nourrit des sécrétions des tissus qui l’entourent. Cependant, la partie fœtale du placenta ne se développe qu’à partir du 12^{ème} jour. Au 20^{ème} jour environ de gestation, le placenta fœtal dépasse le poids du placenta maternel, ce dernier disparaît progressivement à partir du 24^{ème} jour de gestation (Figure 14).

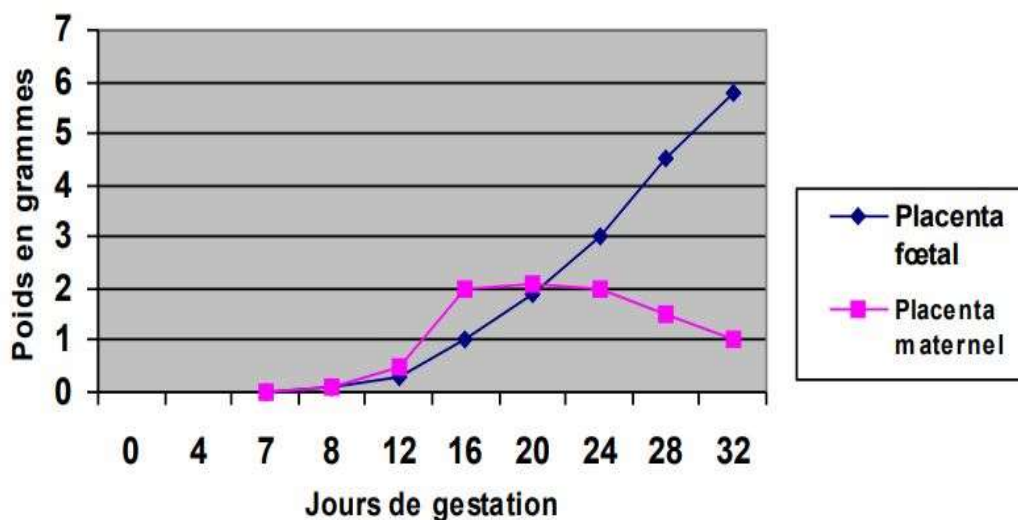


Figure 14 : Evolution au cours de la gestation du poids du placenta maternel et du placenta fœtal (Lebas et al., 1996).

Tableau 02 : Tissu séparant le sang fœtal du sang maternel du placenta de lapin en fonction de l’âge (Parkes, 1950).

Age du fœtus (jours post-coït)	8	9	9,5	10	12	17	22-terme
Tissu maternel							
Endothélium	+	+	+	-	-	-	-
Tissu connectif	+	+	-	-	-	-	-
Epithélium	+	-	-	-	-	-	-
Tissu fœtal							
Cellule trophoblastique	+	+	+	+	-	-	-
Syncytium trophoblastique	-	-	+	+	+	-	-
Mésenchyme	+	+	+	+	+	+	-
Endothélium	+	+	+	+	+	+	+

1.8. Mise bas

Un phénomène spécifique à l’espèce est observé à la fin de la gestation. La lapine construit un nid avec ses poils arrachés de son ventre, du fanon et de ses cuisses ainsi qu’avec la litière (paille, copeaux), ce qui facilite l’accès des lapereaux aux tétines. Ce comportement est induit par une augmentation du rapport œstrogènes / progestérone et à la sécrétion de prolactine (Lebas, 2002). D’autre part, il semble que le déclencheur de la parturition est les

corticostéroïdes sécrétés par les surrénales fœtales (Lebas, 2002; Theau-Clément, 2008) ainsi que les prostaglandines de type PGF2 α . Il arrive des fois que la lapine ne construise pas de nid essentiellement lors de la première portée.

La mise bas ne dure que 10 à 20 minutes et ne dépend pas de la taille de la portée et peut être observée en deux fois espacées de quelques heures (Lebas, 2002). Après la mise-bas, l'utérus de la lapine régresse rapidement en moins de 48 heures et la lapine est fécondable aussitôt après mise-bas et le sera tout en long de la période de lactation. Parfois, suite à l'inaccessibilité ou aux mauvaises odeurs du nid, la lapine met bas hors de ce dernier. Le cannibalisme n'est pas rare chez la lapine. Souvent, ce comportement est dû au manque d'eau de boisson (Lebas *et al.*, 1991 ; Lebas, 2002), au caractère de la mère ou à la frayeur.

1.9. Pseudogestation

C'est un phénomène désignant la présence d'ovulation sans fécondation, qui dure 14 à 20 jours, durant cette période la lapine n'est pas fertile. La pseudogestation est due à l'évolution d'un corps jaune qui sécrète de la progestérone, le développement de l'utérus est le même que dans le cas de gestation. Le corps jaune régresse à partir de 12^{ème} jours après l'ovulation sous l'effet de la prostaglandine PGF2 α sécrétée par l'utérus, diminuant la sécrétion de la progestérone causant le déséquilibre du rapport œstrogènes/progestérone induisant un comportement maternel similaire à celui lors de la parturition, construction du nid et allaitement. La pseudogestation est plutôt rare suite à une saillie naturelle, mais peut se produire chez 20% à 30% des lapines lors d'insémination artificielle (Salissard, 2013 ; Lebas, 1996 ; Salvetti, 2008).

2. Profil endocrinien

2.1. Axe hypothalamo-hypophysaire

Le complexe hypothalamo-hypophysaire est constitué de l'hypothalamus et de l'hypophyse. L'hypothalamus est situé à la base du cerveau sous le thalamus. L'hypophyse ou glande pituitaire est située sous l'hypothalamus, ils sont reliés par la tige pituitaire, leur relation est assurée par un système vasculaire particulier : le système porte hypothalamo-hypophysaire (Thibaut et Levasseur 2001) (Figure 15), par l'intermédiaire de la sécrétion pulsatile de la neuro-hormone GnRH qui est une gonadolibérine décapeptide, agissant sur la sécrétion des gonadotrophines FSH et LH par l'antéhypophyse.

2.2. Régulation de la GnRH

La régulation de la GnRH se fait par la rétroaction négative des hormones sexuelles sur l'hypothalamus et l'hypophyse ainsi qu'une rétroaction positive du taux élevé d'œstrogènes qui provoquera le pic de LH pré-ovulatoire et par d'autres facteurs externes (photopériode, température) ou internes (stress, cortisol, jeûne, hormones thyroïdiennes...etc) (Pak et chung, 2011) (Figure 16).

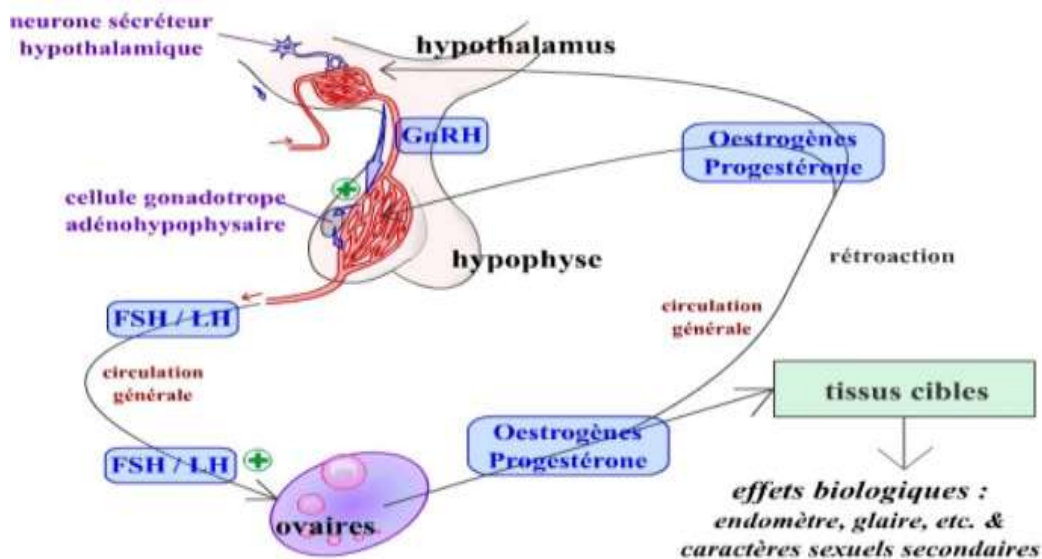


Figure 15 : Le système porte hypothalamo-hypophysaire (Furelaud et Calvino, 2003).

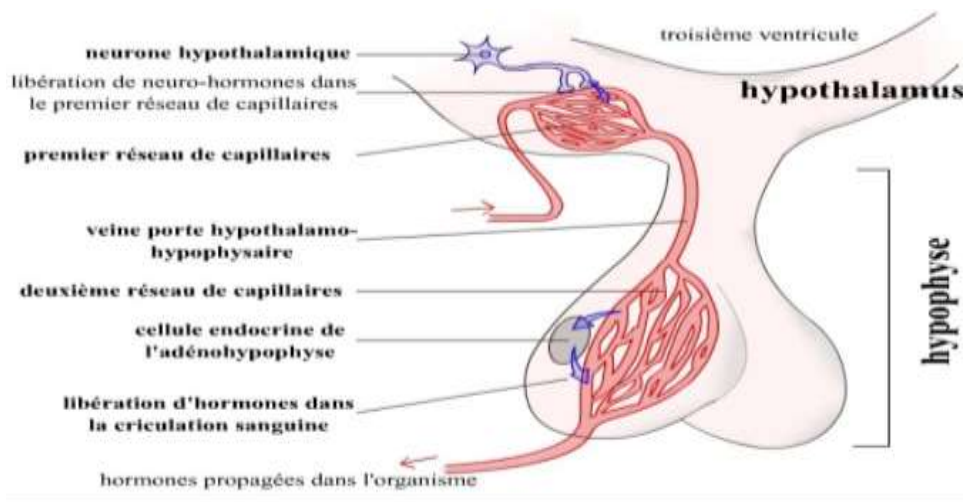


Figure 16 : Régulation de l'axe hypothalamo-hypophysaire chez la femelle (Furelaud et Calvino, 2003).

Le mécanisme d'action de la GnRH est lié au récepteur membranaire couplé à la protéine G qui active la voie PI3/DAG Ca^{2+} dépendant par le biais de la phospholipase C induisant l'augmentation du taux de Ca^{2+} qui active à son tour la PKC qui phosphoryle des enzymes cibles pour l'expression des gènes FSH et LH et leur synthèse (**Figure 17**).

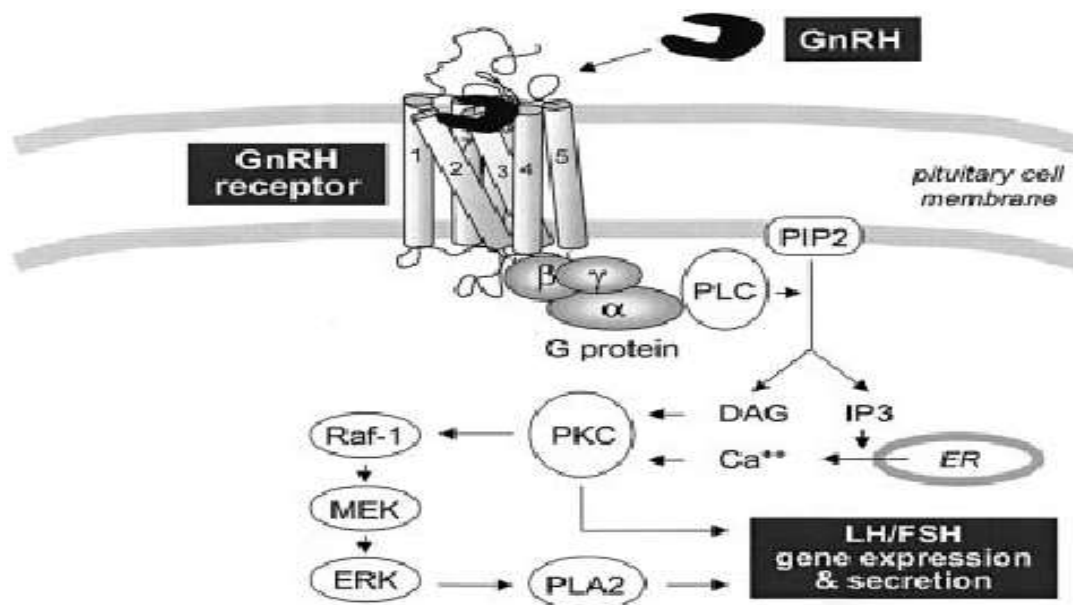


Figure 17 : Activation du récepteur de la GnRH et le signal de la transduction conduisant à l'expression des gènes de FSH et LH et leur sécrétion (**Karges et al, 2003**).

2.3. Axe gonadotrope

Les gonadotrophines sont des glycoprotéines, libérées par l'antéhypophyse sont FSH (follicule stimulating hormone) et LH (luteinizing hormone ou hormone lutéinisante) jouent un rôle essentiel dans le développement et la fonction endocrine des gonades (**Counis et al 2001**). Les deux agissent en synergie.

- FSH : elle agit sur les ovaires en induisant le développement folliculaire et la synthèse des œstrogènes par les cellules folliculaires ainsi que la stimulation de l'activité de l'enzyme : aromatasase qui transforme les androgènes en œstradiol (E2).
- LH : elle agit sur les ovaires en déclenchant la ponte ovulatoire par le pic de LH ainsi que la stimulation de la sécrétion de la progestérone par le corps jaune.
- Généralement, le signal hypothalamique correspond au pulse de GnRH et la réponse de l'hypophyse correspondant au pulse de LH coïncide parfaitement (**Schneider et al.2006**) (**Figure 18**).

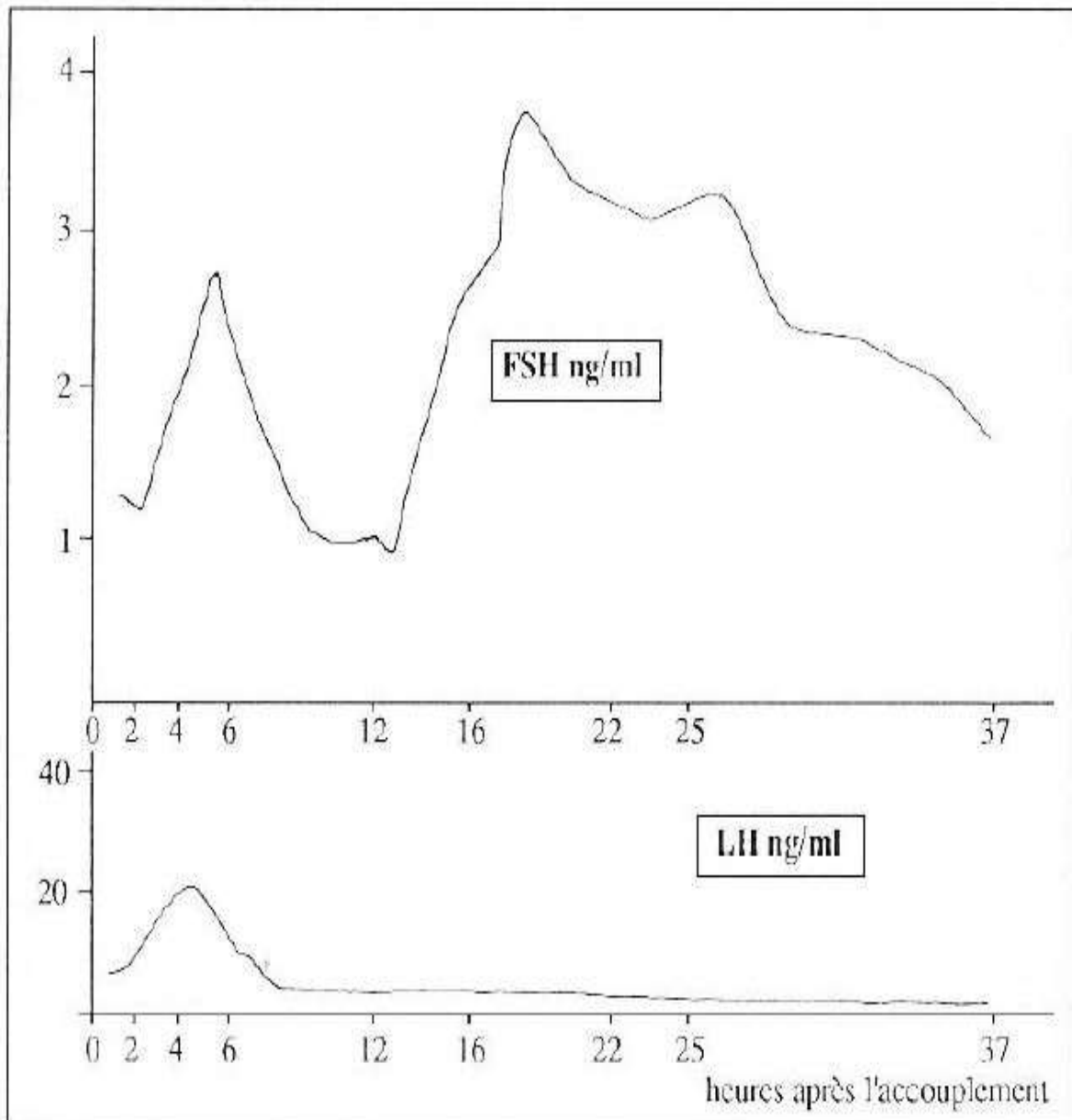


Figure 18 : Evolution des sécrétions de FSH et LH suite à l'accouplement (Parez, 1994).

La signalisation cellulaire se fait par la fixation de ces deux hormones sur leurs récepteurs FSHR et LHR (premier messenger), qui sont liés à la protéine G, cette dernière stimule l'enzyme adénylate cyclase (AC) qui transforme l'ATP en AMPc qui est le second messenger ayant un rôle critique dans l'orientation de la cellule et dans ses activités de synthèse (Clément *et al*, 2000), activant à son tour la PKA qui par la phosphorylation des enzymes et des protéines induisant la réponse cellulaire (Silbernagl et Despopoulos, 2001) (Figure 19).

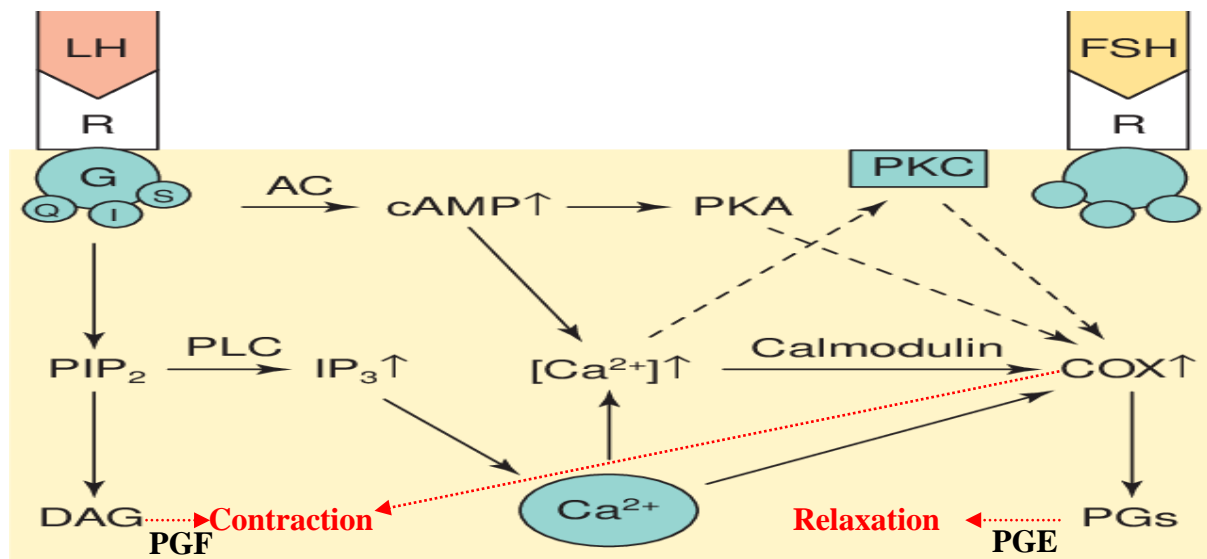


Figure 19 : Voie putative du rôle physiologique de la LH et de la FSH dans la motilité du tractus utérin et de la stimulation par les gonadotrophines des prostaglandines utérines. La LH et la FSH se lient à leurs récepteurs (R) et, agissant par l'intermédiaire de la protéine G (G), activent à la fois les voies de l'adénylate cyclase (AC) et de la phospholipase C (PLC). Dans notre modèle putatif, le récepteur de la gonadotrophine est couplé aux protéines Gi ou Gq, ou aux deux, pour activer le PLC et le Gs pour activer l'AC. Les produits des voies AC et PLC mobilisent le Ca²⁺ des réserves intracellulaires dans le réticulum endoplasmique. Activation de la protéine kinase C (PKC) par le Ca²⁺ et le diacylglycérol (DAG), activation de la protéine kinase A (PKA) par l'AMPc et activation de la calmoduline par le Ca²⁺ agissent alors, indépendamment ou en synergie, pour favoriser une augmentation de la cyclooxygénase (COX)-2. La stimulation de la cyclooxygénase (COX)-2 pour augmenter la production de PGE pour se détendre, ou PGF contracté, la musculature utérine (Mordechai, 2001).

2.4. Hormones sexuelles

Ce sont des hormones stéroïdiennes liposolubles qui ont une petite taille environ 300 daltons, par conséquent leur récepteurs sont intracellulaire.

2.4.1. Œstrogènes

Essentiellement l'œstradiol (E2) qui exerce un rétrocontrôle négatif sur l'hypothalamus et l'hypophyse par diminution de la sécrétion de GnRH ainsi que la diminution de la sécrétion de FSH et LH par contre il exerce un rétrocontrôle positif sur l'hypothalamus augmentant la

sécrétion de la GnRH d'où l'apparition de pic de LH pré-ovulatoire qui est due au taux élevé d'œstradiol (**Figure 20**).

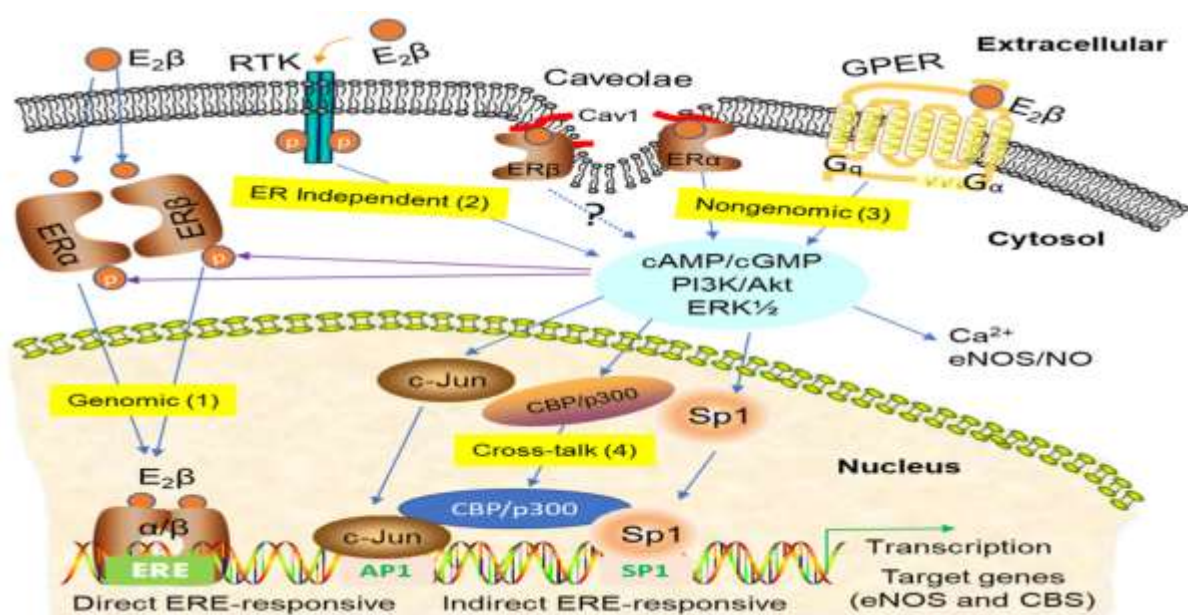


Figure 21. Voies de signalisation des actions des œstrogènes (Jin et al., 2020). Il existe différents mécanismes de signalisation qui interviennent dans les actions des œstrogènes, notamment (1) les actions nucléaires : les récepteurs des œstrogènes (RE) se lient aux œstrogènes ; les ER ligandés se déplacent vers le noyau où ils forment des facteurs de transcription homo- ou hétérodimères pour induire la transcription de gènes sensibles aux œstrogènes avec ou sans éléments sensibles aux œstrogènes (ERE), (2) signalisation des œstrogènes indépendante du RE : l'œstrogène transactive les récepteurs tyrosine kinases (RTK, c'est-à-dire le récepteur du facteur de croissance épidermique et le facteur de croissance des fibroblastes (EGFR et FGFR)) pour initier une signalisation indépendante du RE, telle qu'une augmentation des seconds messagers cAMP et de la guanosine monophosphate (cGMP) et l'activation des cascades de protéines kinases telles que le signal extracellulaire, kinases régulées $\frac{1}{2}$ (ERK $\frac{1}{2}$) et phosphoinositide 3-kinases (PI3K)/protéine kinase B (AKT),

2.4.2. Progestérone

C'est une hormone sécrétée par le corps jaune résultant de l'ovulation, à mi gestation, elle est sécrétée aussi par le placenta, son rôle principal est de préparer l'utérus à l'implantation et la nidation et de maintenir la gestation (Silbernagl et Despopoulos, 2001); elle agit sur la fréquence des pulses de GnRH par rétrocontrôle négatif (Lobet, 2013) induisant la diminution des gonadotrophines.

Les hormones stéroïdiennes agissent via un récepteur cytosolique protégé par l'hormone HSP, la liaison hormone-récepteur provoque le détachement de la HSP du récepteur, le complexe Hormone-Récepteur migre dans le noyau cellulaire (translocation) où il induit la transcription de certains gènes (induction) ou bien l'inhibe. Il s'ensuit une synthèse de protéines accrue ou amoindrie qui sera alors responsable de la réponse cellulaire finale (Silbernagl et Despopoulos, 2001) (Figure 21).

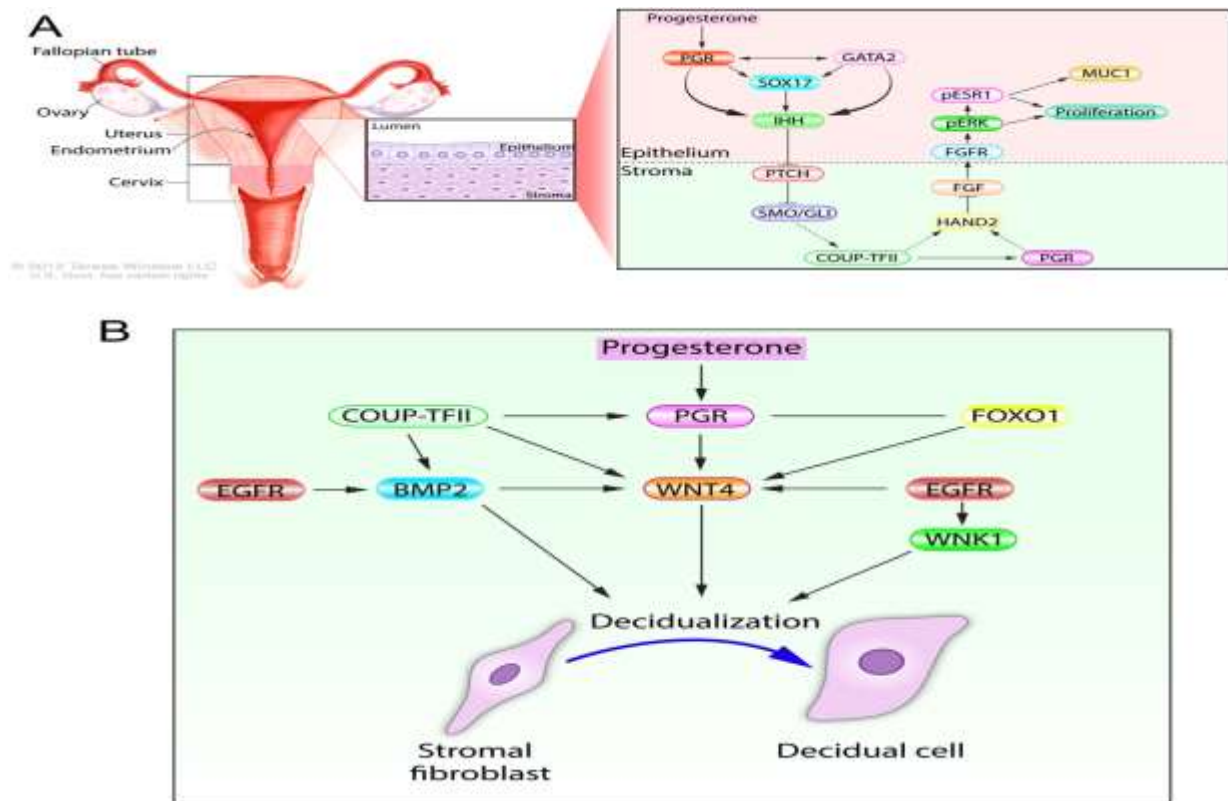


Figure 21: Signalisation moléculaire requise pour la réceptivité et la décidualisation utérines dépendantes de la progestérone. (A) La voie de signalisation progesterone-PGR-IHH-COUP-TFII, qui s'étend sur les compartiments cellulaires épithéliaux et stromales de l'endomètre, contrôle l'activité ESR1 dans l'épithélium endométrial. Un tel contrôle ESR1 est requis pour la différenciation épithéliale et le développement de l'endomètre récepteur pour l'implantation d'embryons. Pour plus de clarté, d'autres signaux (c'est-à-dire Msx 1 et 2), qui sont importants pour la réceptivité utérine, ne sont pas inclus dans ce schéma. (B) Une sélection de voies de signalisation induites par la progestérone nécessaires à la décidualisation des cellules stromales de l'endomètre pendant la période préimplantatoire (Wu et al., 2018).

2.5. Endothéline dans la physiologie de l'utérus

ET-1 joue un rôle important dans la physiologie de l'utérus, particulièrement au cours de la gestation et de la parturition (**Tanfin et al., 2010**).

De nombreux travaux ont clairement mis en évidence une production de ET-1 dans l'endomètre de différents mammifères, y compris chez la femme (**Cameron et al., 1995**). Cependant, une production de ET-1 par les cellules musculaires lisses myométriales demeure encore controversée. Les résultats obtenus divergent suivant le modèle animal utilisé et les conditions expérimentales. En effet Svane et al, ont démontré que chez la femme, l'endothéline est absente du myomètre gravide et non gravide (**Svane et al., 1993**).

A l'inverse **Riley et al.**, décrivent la présence de l'endothéline dans le myomètre de brebis (**Riley et al., 1994**). Plus récemment **Breuiller-fouché et al.**, ont montré que les cellules myométriales humaines en culture sont capables de synthétiser de l'endothéline (**Breuiller-Fouche et al., 2005**).

Il a été reporté que les récepteurs de type A et B sont présents aussi bien dans l'endomètre que dans le myomètre des mammifères étudiés. Cependant on observe une expression tissulaire différentielle et/ou une spécificité fonctionnelle entre les deux récepteurs. Au cours de la grossesse, dans les cellules myométriales humaines le rapport ETA/ETB est fortement augmenté et serait régulé de manière dose dépendante par les œstrogènes (**Osada et al., 1997; Honore et al., 2000**).

L'ET-1, dont les propriétés contractiles ont été mises en évidence dans l'utérus dès 1989 (**Bousso-Mittler et al., 1989; Kozuka et al., 1989**), s'est avérée être à ce jour l'agent contracturant le plus puissant comparé aux autres agents urotoniques connus tels que l'ocytocine, PGE₂, et acétylcholine (**Calixto et Rae, 1991; Leiber et al., 2007**).

L'effet contracturant de l'endothéline sur le myomètre est retrouvé chez le rat comme chez l'humain et implique uniquement le récepteur de type A couplé aux protéines G_q et G_i (**Heluy et al., 1995; Leiber et al., 2007**). Le couplage des récepteurs ETA à la protéine G_q provoque l'activation de la voie PLC β et l'hydrolyse des PtdInsP₂ en DAG et IP₃, conduisant la mobilisation transitoire des pools intracellulaires de calcium indispensable à la contraction du myomètre.

L'activation de la PLC conduit également à l'activation des PKC. L'existence de plusieurs isoformes de PKC a suscité de nombreuses controverses sur l'implication effective de cette

kinase dans la contraction du myomètre. Par la suite le développement d'inhibiteurs plus sélectifs et les expériences de désensibilisation par les esters de phorbol (PDBu) ont permis de mieux définir sa participation et les isoformes impliquées. Ainsi l'activité contractile de l'ET-1 dans le myomètre humain fait intervenir la PKC δ et une PKC non conventionnelle, la PKC δ (Eude *et al.*, 2002). Cependant ces PKCs contribuent en partie à l'activation de la contraction utérine (Breuiller-Fouche *et al.*, 1998), suggérant l'intervention d'autres voies de signalisation (Figure 22).

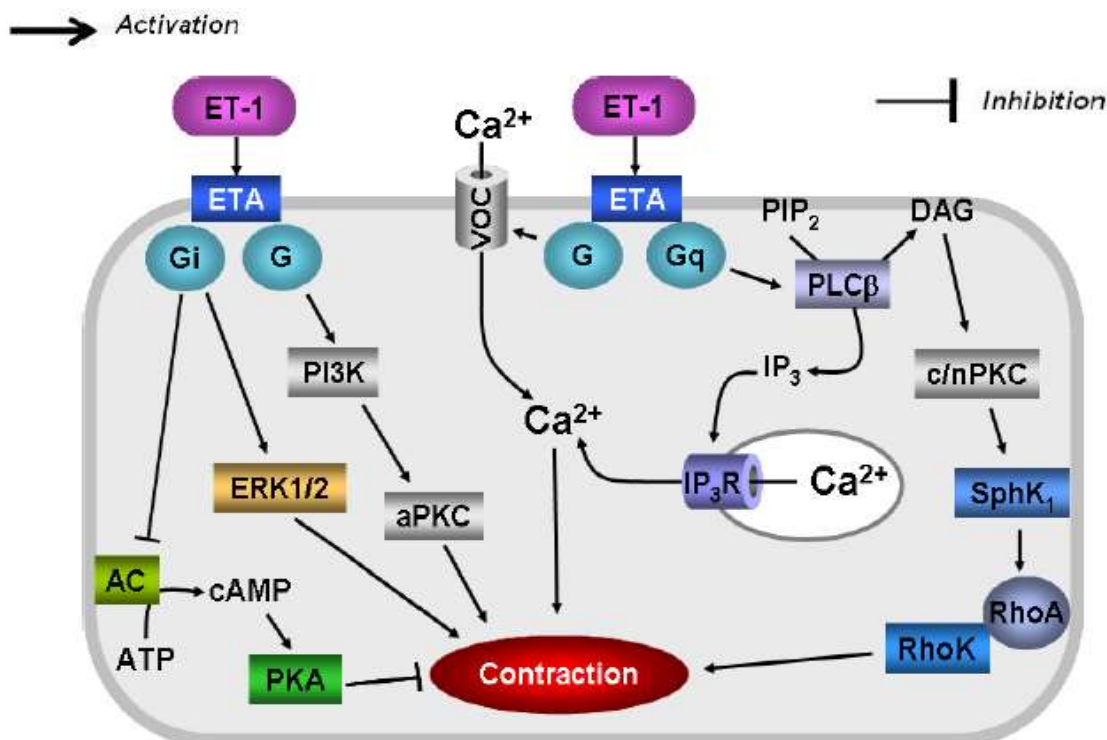


Figure 22 : Intégration des différentes voies de signalisation déclenchées par l'ET-1 pour induire la contraction du myomètre. (Tanfin Z *et al.*, 2010). PG (G protein), PLC (phospholipase C), PIP₂ (phosphatidylinositol 4,5 bisphosphate), DAG (diacylglycerol), IP₃ (inositol 1,4,5 trisphosphate), IP₃R (IP₃ receptor), a (atypical) or c/nPKC (conventional and novel protein kinase C), PLD (phospholipase D), SphK (sphingosine kinase), RhoK (Rho kinase), ERK1/2 (extracellular-signal-regulated kinase), AC (adenylyl cyclase), PKA (cAMP-dependent protein kinase), PI3K (phosphoinositide 3 kinase), VOC (voltage operated channel).

2.6. Prolactine

C'est une hormone sécrétée par l'hypophyse, elle agit sur la fonction de reproduction par l'interaction avec les hormones de l'axe hypothalamo-hypophysaire-gonadique, elle joue également un rôle dans le développement du tissu mammaire (mammogenèse, lactogenèse et galactopoïèse) (Counis *et al*, 2001). La prolactine (PRL) s'autorégule lors d'une hyperconcentration par la dopamine qui inhibe la sécrétion de la GnRH induisant la diminution du taux de la PRL mais aussi la synthèse et la sécrétion des gonadotrophines notamment la LH qui en dépend étroitement se trouve fortement diminuée (Yen *et al*, 1980), la PRL peut accentuer le rétrocontrôle négatif exercé par les œstrogènes sur l'axe hypothalamo-hypophysaire.

La signalisation cellulaire se fait principalement par la voie Jak2/Stat au départ, les protéines Stats sont dans le cytoplasme à l'état latent et inactif. Une fois le complexe tripartite PRLR/Jak2/Stat formé, les protéines Stats sont phosphorylées. Elles dimérisent et migrent dans le noyau où elles interagissent avec les promoteurs de gènes cibles du PRLR (Van Agthoven, 2010) induisant l'effet biologique (Figure 23).

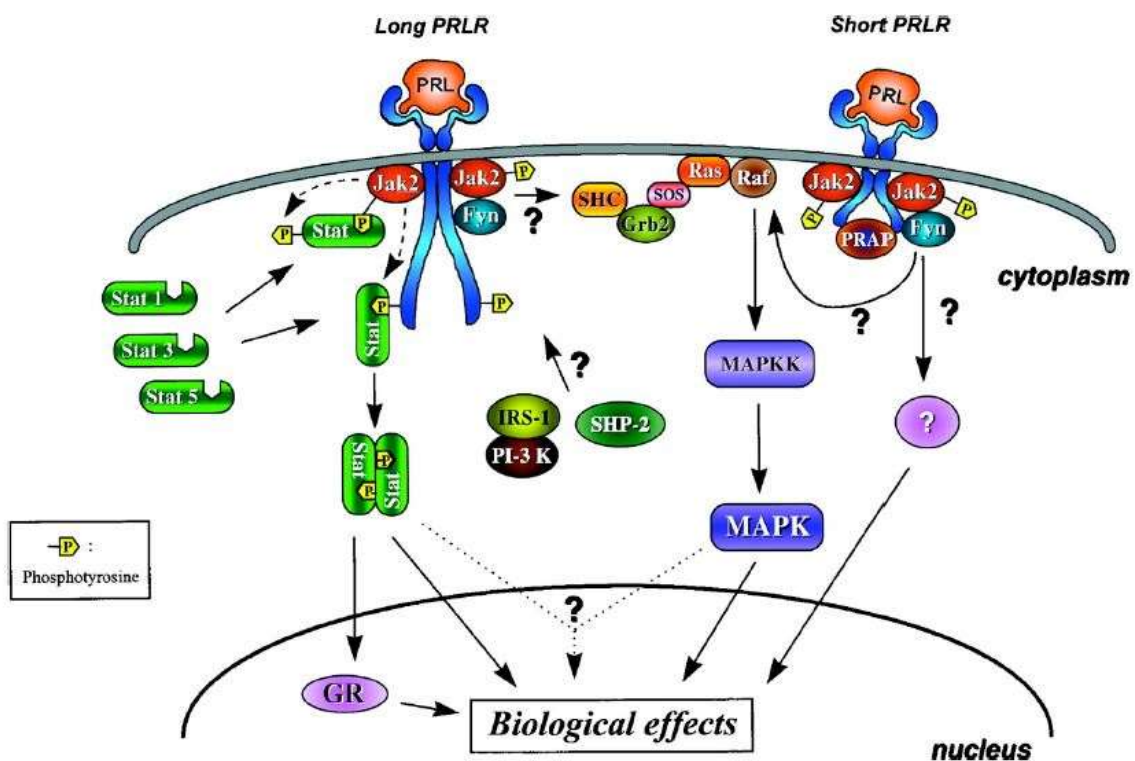


Figure 23 : Voies de signalisation induites par le PRLR (Bole-Feysot *et al*, 1998).

Chapitre II

Pesticides et Voliam Targo ®

1. Définition

Les pesticides sont des substances chimiques toxiques 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 de tuer et de détruire des populations d'insectes, de mauvaises herbes, de rongeurs, de champignons ou d'autres parasites nuisibles (**Mahmood et al., 2016**).

Ils peuvent aussi réguler la croissance des végétaux, avoir des propriétés défoliantes ou desséchantes, ou encore améliorer le stockage ou le transport des produits de culture (**Baldi et al., 2013**).

2. Historique

La première trace de l'utilisation des pesticides remonte à plus de 2500 ans avant J-C chez les Sumériens avec l'utilisation du soufre pour éradiquer les insectes nuisibles et les acariens. Puis vers 1000 ans avant J-C c'est en Chine que les premiers insecticides d'origine végétale avaient été mis au point pour le traitement des semences et la fumigation, ils utilisaient également de la craie et de la cendre de bois pour la prévention et le contrôle des parasites à l'intérieur et dans les produits stockés, des composés de mercure et d'arsenic ont été utilisés pour lutter contre les poux de corps et d'autres parasites (**Flint-Bosch, 1981**).

L'activité des pesticides va ainsi traverser les siècles et les époques, vers la fin du 19^{ème} siècle des agriculteurs américains ont utilisé des composés tels que l'acéto-arsénite de cuivre ou vert de Paris, l'arséniate de calcium, le sulfate de nicotine et le soufre pour lutter contre les insectes nuisibles dans les grandes cultures sans pour autant avoir de bon résultats à cause des limites de la chimie mais elle n'atteindra son apogée que durant la période de la 2^{ème} guerre mondiale avec l'introduction du DDT, du BHC, de l'aldrine, de la dieldrine, de l'endrine et du 2,4-D. (**Delaplane, 2000**). Depuis, on assiste à une explosion de l'utilisation des pesticides ; Les OC sont très persistants, comme le DDT, ont dominé le marché des insecticides jusqu'à ce qu'ils soient remplacés dans les années 1970 et 1980 par les OP et les carbamates. En 1972, l'EPA a révoqué l'approbation de l'utilisation du DDT sur les aliments. Les pyréthroïdes, qui ont une toxicité plus faible pour les mammifères mais une toxicité aquatique élevée, ont été introduits

Au début des années 1980 et ont remplacé en partie les OP et les carbamates. Les néonicotinoïdes ont été introduits dans les années 1990 et ont également remplacé en partie les anciens matériaux (**Epstein, 2014**).

3. Classification

Les pesticides ont plusieurs classifications en fonction de certaines de leurs principales caractéristiques, ils sont classés soit par leurs classes chimiques, soit en fonction de leurs actions cibles ou selon leurs modes d'action biochimique (**Figure 24**).

3.1. Classification selon la nature

En fonction de la source d'origine, les pesticides peuvent être classés en bio-pesticides et pesticides chimiques :

3.1.1. Bio-pesticides ou pesticides naturels

Matériaux d'origine naturelle, en particulier des organismes vivants tels que les plantes, les champignons, les bactéries, ils sont divisés en trois groupes principaux : les pesticides biochimiques, les pesticides microbiens et les agents protecteurs incorporés aux plantes (**Hassaan et El Nembr, 2020**).

Ils présentent l'avantage de n'agir spécifiquement que sur l'organisme cible et sont généralement respectueux de l'environnement car ils sont moins toxiques, se décomposent facilement et sont nécessaires en petites quantités (**Yadav et Devi, 2017**).

Selon **Akash et al (2018)**, ils sont classés en trois groupes :

- **Pesticides microbiens** : dont l'ingrédient actif est un micro-organisme tel que des bactéries ou des champignons.
- **Protecteurs incorporés aux plantes** : Les pesticides produits naturellement par les plantes et le matériel génétique introduit ensemble sont appelés protecteurs incorporés aux plantes.
- **Pesticides biochimiques** : contenant des matières naturelles qui ont un mécanisme non toxique pour lutter contre les parasites. Par exemple: phéromones sexuelles d'insectes.

3.1.2. Pesticides chimiques

Ce sont des produits de synthèse issues de l'activité industrielle chimique et ne sont pas présents dans la nature, ils sont classifiés en quatre groupes distincts selon leur origine : les organochlorés OC, les organophosphorés OP, les pyréthrinoïdes et les carbamates.

- **Les organochlorés (OC) :** 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 pour le contrôle d'un large éventail d'insectes. Les exemples les plus courants de ces pesticides comprennent : le dichloro-diphényle-trichloro-éthane DDT, le lindane, l'endosulfan, l'aldrine, la dieldrine et le chlordane (**Yadav et Devi, 2017**). Ce sont des produits stables qui sont très persistants dans l'environnement et ont le potentiel de s'accumuler dans le tissu adipeux (**Hassaan et El Nemr, 2020**).
- **Les organophosphorés (OP) :** esters dérivés de l'acide phosphorique qui sont connus sous le nom de pesticides organophosphorés. (**Hassaan et El Nemr, 2020**). Ils sont considérés comme des pesticides à large spectre qui contrôlent un large éventail de parasites en raison de leurs multiples fonctions, certains des insecticides organophosphorés largement utilisés comprennent le parathion, le malathion, le diaznon et le fameux glyphosate (**Yadav et Devi, 2017**).
- **Les pyréthrinoïdes :** Les pyréthrinoïdes rassemblent diverses substances actives employées pour leurs propriétés insecticides. Les pyréthrines, qui constituent le premier groupe de pyréthrinoïdes, ont été extraites à partir des fleurs du chrysanthème. Par la suite, les pyréthrinoïdes de synthèse ont été créés dans le but d'accroître l'activité et la persistance de cette classe d'insecticides. De nos jours, les pyréthrinoïdes dominent le marché mondial des insecticides (**Hénault-Ethier, 2016**).
- **Les carbamates :** Les carbamates sont similaires aux organophosphorés. Cependant, ils diffèrent par leur origine car ils sont dérivés de l'acide carbamique. Le principe de fonctionnement des pesticides carbamates agit en affectant la transmission des signaux nerveux entraînant la mort du ravageur par empoisonnement. Ils peuvent être facilement dégradés dans un environnement naturel avec une pollution environnementale minimale. Certains des insecticides largement utilisés dans ce groupe comprennent le carbaryl, le carbofuran, le propoxur et l'aminocarbe (**Yadav et Devi, 2017**).

3.1.3. Classification selon les organismes cibles

Selon cette méthode, les pesticides sont classés en fonction de l'organisme du ravageur cible et les pesticides reçoivent des noms spécifiques pour refléter leur activité. Les noms de groupe de ces pesticides proviennent du mot latin cide (qui signifie tuer ou tueur) qui sont utilisés comme suffixe après le nom correspondant des parasites qu'ils tuent, cependant, pas nécessairement tous les pesticides se terminent par le suffixe cide (**Yadav et Devi, 2017**).

Parmi ces classes on retrouve par exemple :

- **Les insecticides** : qui tuent les insectes et autres arthropodes.
- **Les fongicides** : qui neutralisent les champignons.
- **Les herbicides** : qui tuent les mauvaises herbes.
- **Les repousseurs** : qui repoussent les parasites par leur goût ou leur odeur.

3.1.4. Classification selon le mode d'action

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

- **Poison physique** : provoquent la mort en exerçant un effet physique sur le parasite comme l'argile activée.
- **Poison protoplasmique** : ces pesticides sont responsables de la précipitation des protéines. L'arsenic en est un exemple.
- **Poison respiratoire** : Les poisons respiratoires sont des produits chimiques qui inactivent les enzymes respiratoires. Exemple : Cyanure d'hydrogène.
- **Poison nerveux** : les produits chimiques inhibent la conduction des impulsions. Exemple : le malathion.
- **Inhibition de la chitine** : ces classes de produits chimiques inhibent la synthèse de la chitine chez les parasites. Exemple : le diflubenzuron.

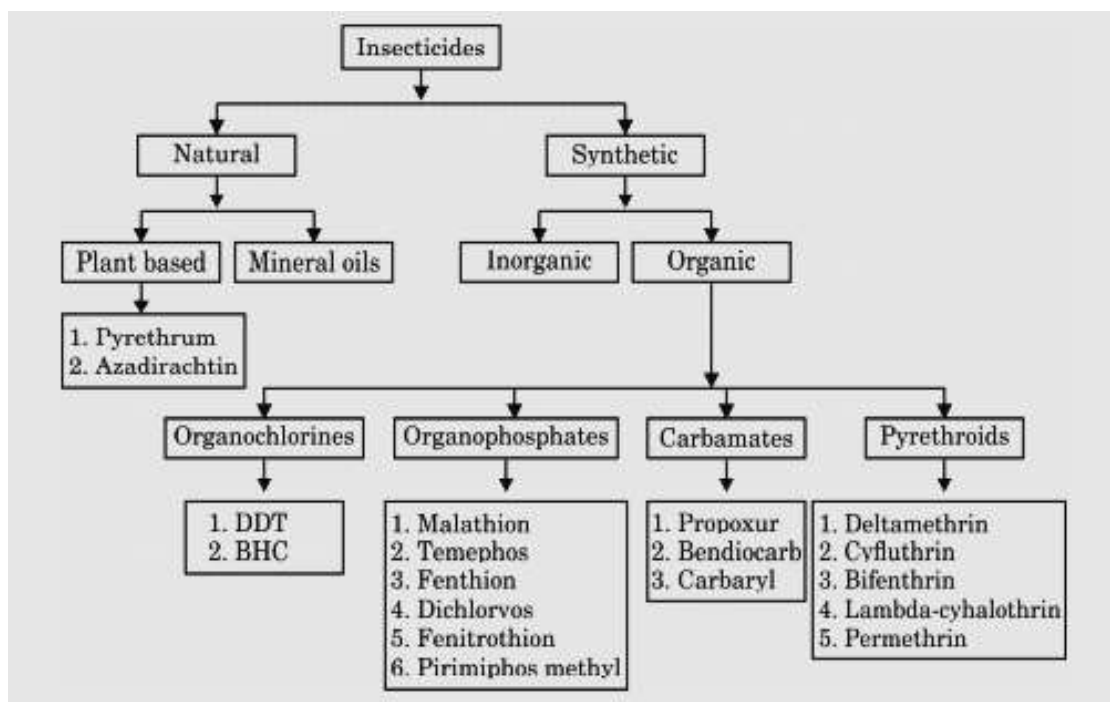


Figure 24 : Diagramme classifications des pesticides (Kaur et al., 2019).

4. Répartition des pesticides utilisés dans le monde et en Algérie

Selon l'Association de l'agriculture allemande, environ 48 milliards d'euros ont été dépensés en produits phytosanitaires dans le monde en 2018. Cela représente une augmentation de 0,5 % par rapport à l'année précédente et de presque 69 % sur la dernière décennie. L'Asie/Océanie est de loin le marché le plus important de nos jours. La région concentre environ 30 % du chiffre d'affaires mondial des ventes de pesticides, devant l'Amérique latine (23,8 %) et l'Europe (22,6 %) (Figure 25).

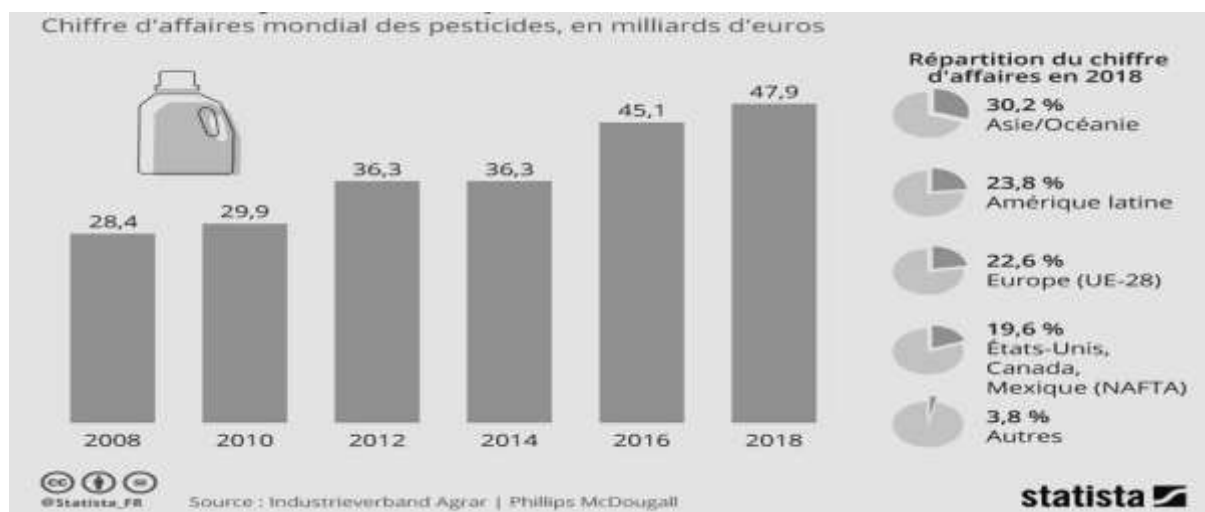


Figure 25 : Chiffre d'affaire mondial des pesticides, en milliards d'euros (Statista, 2018).

Menée sur une base de données de la société Phillips McDougall, spécialisé par l'agrobusiness, cette analyse des ventes 2018 porte sur 23,3 milliards de dollars de chiffre d'affaires des principaux pesticides dans 43 pays, soit 40% d'un marché mondial estimé à 57,9 milliards de dollars.

Unearthed, plateforme d'enquête sous l'égide de Greenpeace UK, et l'ONG suisse Public Eye ont croisé ces données avec la liste des pesticides les plus dangereux, pour la santé ou pour l'environnement, dressé par Pesticide Action Network. Pour les cinq principales firmes, à savoir BASF, Bayer, Syngenta, Corteva et FMC, 36% des ventes concernent des produits jugés très dangereux pour la santé et/ou l'environnement.

Les deux ONG observent des disparités entre Nord et Sud. Si la proportion des ventes de produits dangereux s'élève à 45% dans les pays à revenu faible ou intermédiaire, elle est de 27% dans les pays à revenu élevé. Cette proportion est même de 59% en Inde et 49% au Brésil, contre 11% pour la France, 12% en Allemagne et 23% en Italie.

L'analyse révèle par ailleurs que 22% des ventes mondiales des cinq compagnies concernent des produits présentant une toxicité chronique pour l'homme, tandis que 10% ont trait à des pesticides toxiques pour les pollinisateurs (**Loury, 2020**).

L'utilisation de pesticides dans l'agriculture en Algérie en tant que pays en développement n'échappe pas à ce phénomène avec par exemple l'importation en 2015 de 17.566.404 tonnes de pesticides de tous types pour usage agricole et non agricole (**Bettiche et al., 2021**).

« **L'index des produits phytosanitaires à usage agricole de 2015** » nous donne des informations sur l'ensemble des produits pesticides utilisés par catégorie d'usage avec des indications sur les caractéristiques qui ont prévalu à leurs homologations en Algérie. Parmi ces produits on retrouve :

- Les insecticides : au nombre de 305 produits homologués dans lequel on retrouve le **Voliam Targo®** à la 298^{ème} place avec le classement par alphabet. Il a été homologué dans le but de combattre les mineuse (*tuta absoluta*) dans les cultures de tomates.
- Les acaricides : au nombre de 29 produits.
- Les fongicides : au nombre de 280 produits homologués.
- Les herbicides : au nombre de 139 produits.

- Les régulateurs de croissance et correcteurs de carences : au nombre de 433 produits homologués.
- Produits divers : au nombre de 52 produits

5. Voliam Targo®

Le **Voliam Targo® 063S** est un insecticide-acaricide, avec un large spectre d'action, commercialisé par « SYNGENTA Crop Protection Agrochemicals, Suisse ». On retrouve dans sa composition deux substances actives issues de deux familles chimiques différentes : **18 g/litre** d'abamectine de la famille des avermectines et **45 g/litre** de chlorantraniliprole de la famille des diamides anthraniliques qui est une molécule insecticide de nouvelle génération.

La compilation de ces deux substances confère au pesticide VT un meilleur pouvoir d'action contre les parasites avec sa capacité d'agir de deux modes d'action différents (**Diaz-Fleischer et al., 2016**) (**Figure 26**).

<p>Importé et distribué par</p> <p>بروفارت PROFERT</p> <p>Adresse: Rue de Lille, sainte-poit Béja - Algérie Tél: + 213 (0) 34 22 99 61 Fax: + 213 (0) 34 20 20 90</p>	<p>syngenta</p> <p>Adresse: 77, lot M° Saïdou Kouba - Alger Tél: 021 28 64 64 021 28 81 81 0650 415513 Fax: 021 28 72 72</p>	<p>Syngenta Agro Services AG</p> <p>Pour plus d'informations, veuillez contacter:</p> <p>B. Hetero 0661 91 87 36 Basé à Ain Delf K. Assouf 0661 91 87 31 Basé à Mostaganem K. Hamici 0661 91 87 36 Basé à Guelma M. Laidouci 0661 91 87 30 Basé à Alger M. Tebbi 0661 91 87 32 Basé à Tizi Ouzou C. Saïdi 0661 91 87 33 Basé à Constantine</p>	<p>Voliam Targo 063 S</p> <p>Contient:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 45 g/l Chlorantraniliprole • 18 g/l Abamectine <p>APV N° : 11 51 032</p> <p>Marque enregistrée d'une société du Groupe Syngenta®</p>
---	---	---	---



Figure 26 : Emballage du Voliam Targo® et son étiquetage (Syngenta).

5.1. Utilisation et caractéristiques

Le **Voliam Targo®** est vendu sous forme d'une suspension concentrée à diluer dans l'eau avant utilisation avec une dose de 0.3 à 0.45 L/ha, et une durée avant récolte à respecter de 3

jours. Le **Voliam Targo®** agit par le biais de ses deux molécules qui le composent, le chlorantraniliprole agit comme ovicide, ovo-larvicide et larvicide et l'abamectine agit sur les acariens et les insectes piqueurs. Il a été homologué en Algérie pour combattre la mineuse *Tuta absoluta* sur les cultures de tomates avec des extensions d'utilisation qui sont en cours. **(Profert spa. Profil du voliam targo®)** solution contre les lépidoptères, puis-sante contre les acariens et les mineuses, à action rapide offrant une large fenêtre d'application, à effet longue durée, donc moins d'applications et réduction des coûts (**Tableau 03**).

Tableau 03 : Caractéristiques du **Voliam Targo®** (Syngenta).

Caractéristiques du produit	
Cultures cibles à haute valeur ajoutée	Cultures maraîchères (tomates, piments, cucurbitacées) Cultures fruitières (pommes, poires, pêches, nectarines, vignes)
Expert dans la lutte contre les principaux insectes	Lépidoptères / <i>Tuta absoluta</i> , acariens, mineuses
Excellente rémanence	Activité pouvant aller jusqu'à 21 jours (sauf <i>Tuta absoluta</i>)
Licence mondiale pour la vente de la production	Tolérances à l'import pour les principales cultures dans plus de 60 pays
Court délai avant récolte	3 jours pour le maraîchage et 14 jours pour l'arboriculture
Composition optimisée	45g/l de Chlorantraniliprole +18g/l d'Abamectine
Gestion de la résistance	Groupes IRAC 28 et 6, max. 3 applications à effectuer en bloc, au total moins de 50% des traitements insecticides par saison

5.2. Mécanisme d'action

Voliam Targo® 063SC associe 2 modes d'action insecticides différents, le mode d'action **bisamide** et le mode d'action **avermectine**.

5.2.1. Chlorantraniliprole

Le chlorantraniliprole est un nouvel insecticide qui appartient à la classe des diamides anthraniliques agissant sur les récepteurs de la ryanodine des insectes. Il montre une activité exceptionnelle sur une large gamme de lépidoptères ainsi que sur d'autres espèces sélectionnées, mais est sans danger pour les mammifères en raison de sa faible activité intrinsèque sur les récepteurs de la ryanodine des mammifères. Une fois ingéré, l'insecte affecté cesse de s'alimenter, développe une léthargie, une paralysie musculaire et finit par mourir (**Zhang et al., 2013**).

5.2.1.1. Mode d'action

Le chlorantraniliprole contrôle les insectes en stimulant la libération non contrôlée des réserves de calcium responsable de la contraction musculaire et ce via l'activation sélective mais non régulé des récepteurs de la ryanodine (RyR), cet enchainement d'évènements conduit alors à un épuisement de ces réserves internes de calcium du réticulum sarcoplasmique qui elle induit une paralysie puis inévitablement la mort de l'insecte. Cette sélectivité est probablement un facteur majeur contribuant à l'innocuité chez les mammifères observés (**Bentley et al., 2010**) (**Figure 27**).

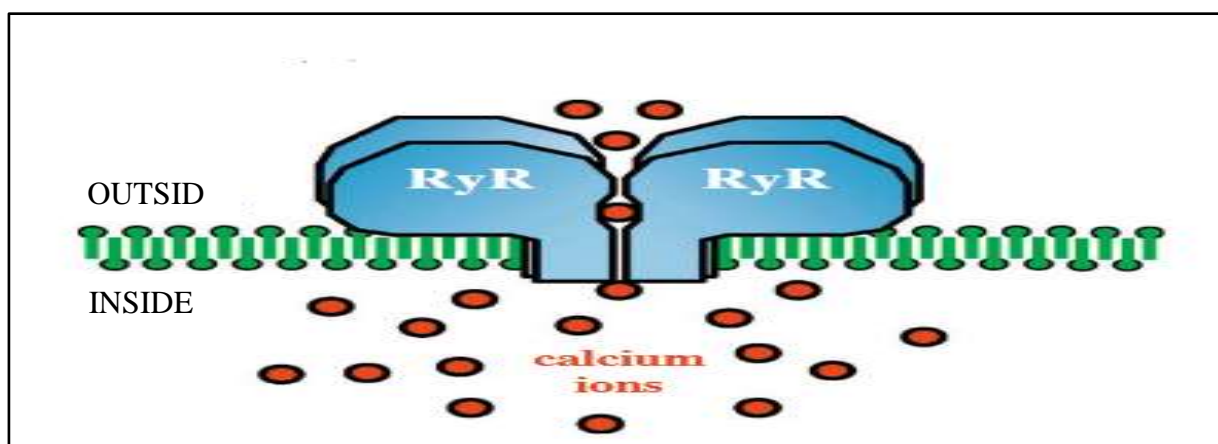


Figure 27 : Récepteur de la ryanodine RYR cible du chlorantraniliprole (**Chen et al., 2015**).

5.2.1.2. Toxicité

La sélectivité du chlorantraniliprole constitue un élément primordial dans son profil toxicologique car il présente une sécurité exceptionnelle pour les mammifères ainsi qu'une sécurité exceptionnelle pour les organismes aviaires et aquatiques. Le chlorantraniliprole s'est avéré être 300 à 2 000 fois moins puissant contre les récepteurs RyR1 de souris et le RyR2 de rat respectivement, et fait intéressant chez l'humain, aucune activation de récepteur n'a été observée dans la lignée cellulaire humaine en présence de chlorantraniliprole (**Lahm et al., 2009**).

Selon **Bentley et al (2010)**, et ses collègues, le chlorantraniliprole n'a pas de toxicité aiguë significative par les voies d'exposition orale, cutanée et par inhalation. Ce n'est pas un irritant pour les yeux ou la peau et ne provoque pas de sensibilisation de la peau. De plus, des études menées par ces derniers sur de nombreux animaux exposés à différentes sortes de toxicité : une toxicité sub-chronique (à court terme) et une toxicité chronique (à long terme) tel que des

rats, des lapins, mais aussi chez le chien n'ont montré aucun signe de cancérogénicité, de toxicité pour la reproduction, de neurotoxicité ou d'immunotoxicité chez ces animaux confirmant ainsi l'innocuité du chlorantraniliprole pour les mammifères.

5.2.2. Abamectine

L'ABM est un disaccharide lactone macrocyclique dérivé du micro-organisme du sol *Streptomyces avermitilis* sous forme de produits de fermentation. Il s'agit d'un mélange d'avermectines contenant environ 80 % d'avermectine B1a et 20 % d'avermectine B1b. Ces deux composants ont des propriétés biologiques et toxicologiques similaires aux propriétés antiparasitaires très appréciées ce qui fait que les avermectines sont largement utilisées comme insecticide et acaricide dans de nombreuses régions du monde (Magdy et al., 2016) (Figure 28).

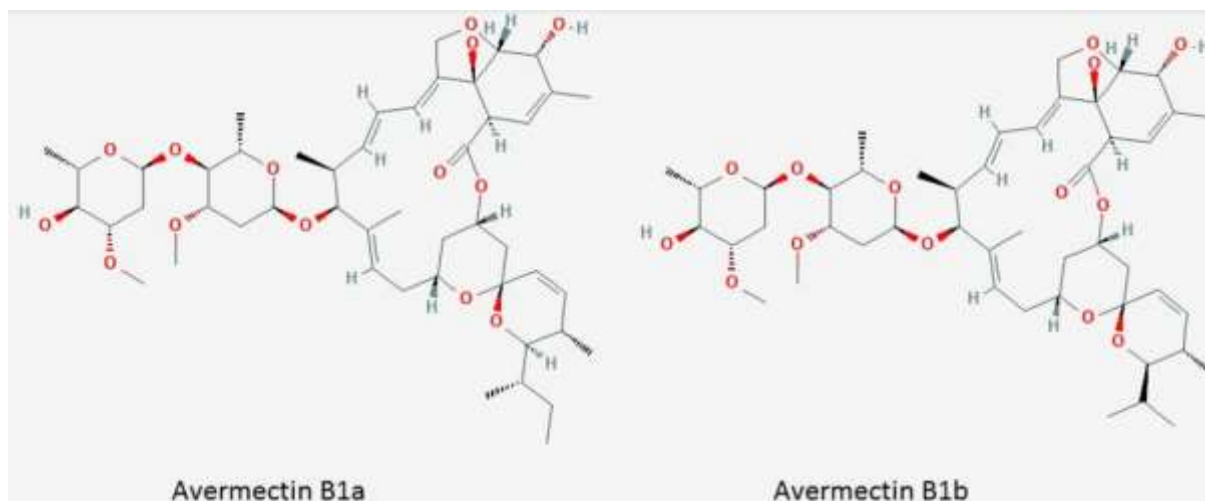


Figure 28 : Structure chimique de l'avermectine B1a et avermectine B1b, constituant de l'abamectine (Pirasath et al., 2021).

5.2.2.1. Mode d'action

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 agit de deux manières :

- Agit en stimulant la production d'acide γ -aminobutyrique (GABA), neurotransmetteur inhibiteur GABAergique responsable de l'arrêt de la transmission nerveuse.
- Active le canal chlore de manière irréversible induisant un effet inhibiteur responsable d'un blocage de l'influx nerveux (Pulce et Hermouet, 2012) (Figure 29).

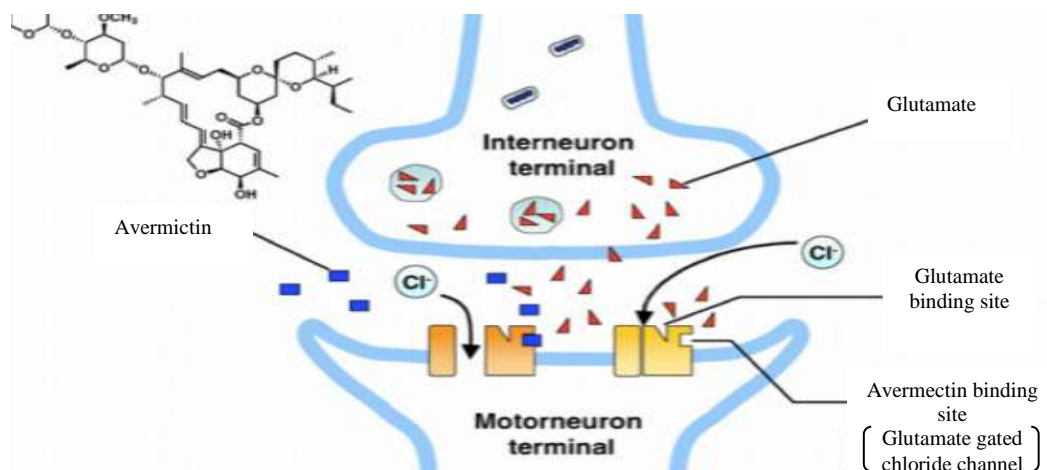


Figure 29 : Action de l'avermectine sur les canaux chlorure dépendants du glutamate au niveau de la synapse inter-neuronale d'un parasite (Omura, 2008).

5.2.2.2. Toxicité

L'abamectine fait partie de la famille des avermectines qui ont comme organe cible le système nerveux chez les insectes mais peut-être aussi très toxique pour les mammifères comme chez l'humain car l'intoxication par l'abamectine peut affecter la fonction des hépatocytes, bien que les lésions hépatiques permanentes ne soient généralement pas révélées immédiatement (Magdy et al., 2016). Chez le rat, elle induit une réduction significative du poids relatif du foie, des surrénales, des testicules et des ovaires, d'autres résultats montrent aussi que l'administration orale subaiguë d'abamectine entraîne des dommages biochimiques et histopathologiques systémiques des reins ce qui perturbe quasiment la fonction rénale (Khalidoun-Oularbi et al., 2015 ; Khalidoun-Oularbi et al., 2017).

Chez l'homme les effets d'une intoxication à abamectine peuvent varier selon le taux d'exposition à cette dernière. Une toxicité légère provoque des nausées, des vomissements, de la diarrhée et une faiblesse, une toxicité modérée peut inclure des pupilles dilatées, des nausées, un ptosis, une confusion, un coma et des convulsions, un coma, une insuffisance respiratoire, une acidose et, dans de rares cas, la mort peuvent survenir en cas d'intoxication grave (Pirasath et al., 2021).

5.3. Toxicocinétique du Voliam Targo®

5.3.1. Absorption

Voliam Targo® 063SC a une excellente activité translaminaire: le produit protège l'ensemble de la plante de l'intérieur, sans attaquer les auxiliaires grâce à une photo dégradation rapide à la surface de la feuille (**Figure 30**).

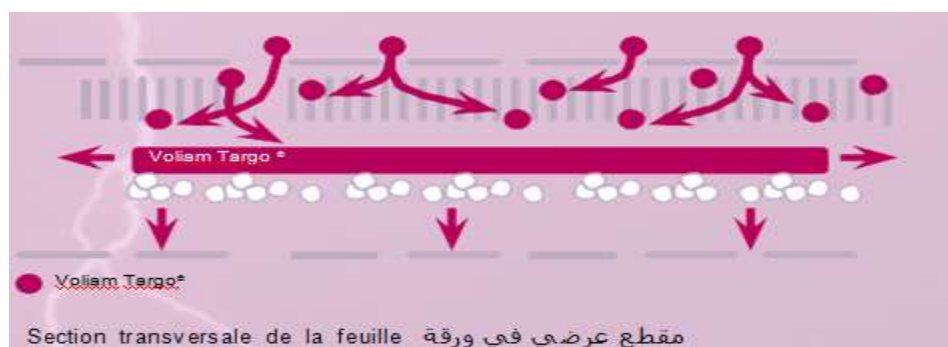


Figure 30 : Schéma d'une section transversale de la feuille au moment de l'absorption du VT® (Syngenta).

5.3.2. Dégradation

Dégradation totale en surface en 1 jour, la lumière du soleil dégrade les résidus en surface (la vitesse de dégradation varie selon la latitude et la saison) (**Figure 31**).

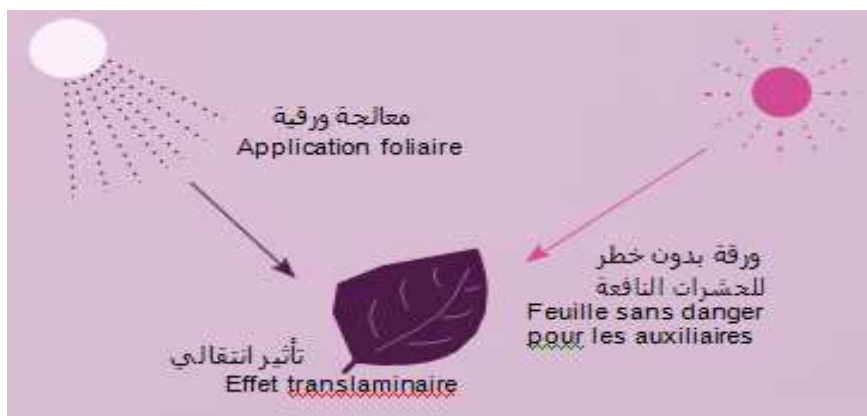


Figure 31 : Dégradation du VT® (Syngenta).

6. Modes d'exposition aux pesticides

6.1. Exposition professionnelle

Représentée par les manipulateurs de pesticides agricoles, tels que les ouvriers agricoles et les personnes employées dans l'industrie de production de pesticides, et qui sont souvent au

premier rang exposés à des niveaux élevés de contamination par les pesticides. Ces expositions se produisent principalement par inhalation et par voie cutanée et peuvent survenir lors du mélange, du chargement, du nettoyage du matériel, de la pulvérisation, de l'entrée dans les zones pulvérisées. La contamination est rendue possible généralement lorsque les manipulateurs de pesticides ne portent pas d'équipement de protection individuelles, mais aussi lorsqu'ils ne sont pas bien informés sur les mesures de sécurité adéquates concernant la manipulation (Da Silva Pinto *et al.*, 2020).

6.2. Exposition non professionnelle

Elle concerne la population générale du monde entiers partant de l'exposition intra-utérine jusqu'aux personnes les plus âgés l'exposition se fait à de faible doses mais sur une durée importante. Les pesticides pour cela peuvent prendre plusieurs voies pour envahir les différents environnements comme la volatilisation, lessivage et ruissellement, être dégradé dans l'air par photolyse, dans l'eau et dans le sol avec parfois une rémanence de nombreuses années après l'arrêt de leur utilisation en raison de la demi-vie longue de certaines substances dites persistantes (Balaguer *et al.*, 2017). L'alimentation constitue la principale source d'exposition pour les non-professionnels, elle contribuerait à 80 % de l'exposition chronique aux pesticides contre 10 % pour l'eau, la respiration d'air pollué, ou le contact avec des sols contaminés représenteraient le reste de l'exposition (De Jaeger *et al.*, 2012). Cette figure ci-dessous montre les différentes voies que prennent les pesticides après utilisation et leur contamination du milieu naturel et des humains (Figure 32).

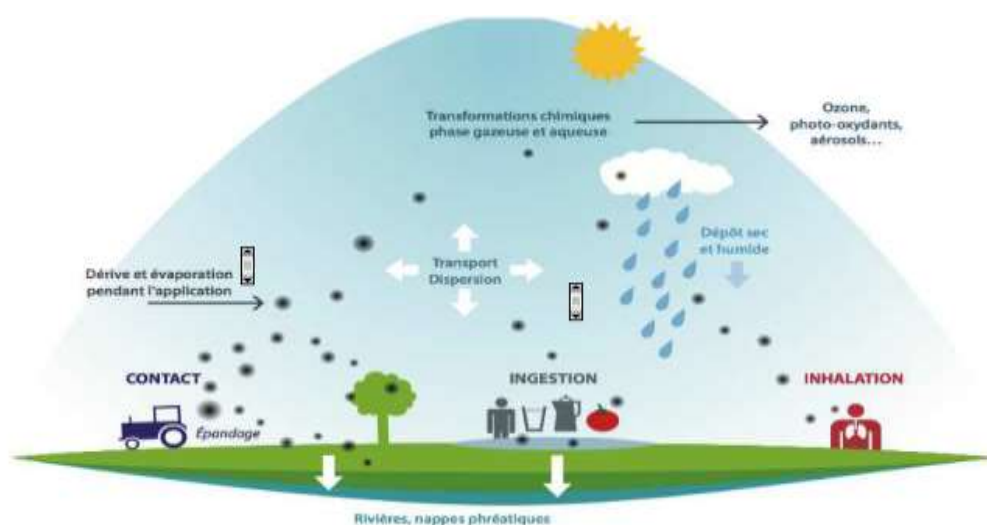


Figure 32 : Dispersion des pesticides dans l'environnement et voies de contaminations. (CORPEN).

7. Effets des pesticides

7.1. Effets des pesticides sur l'environnement

Malgré leurs bienfaits importants dans le domaine de l'agriculture essentiellement, les pesticides suscitent de plus en plus l'inquiétude quant à leurs effets sur les faunes et les écosystèmes qui ne sont pourtant pas leur cible (**Damalas et Eleftherohorinos, 2011**).

L'inquiétude du public concernant ces effets indésirables sur l'environnement sont apparus au début des années 1960 avec la publication du livre de Rachel Carson « Silent Spring », qui a abordé la question des risques de l'utilisation de pesticides pour la première fois. Prochainement par la suite, le DDT et ses métabolites ont été tenus pour responsable des effets au niveau de la population d'oiseaux de proie et depuis, des milliers d'études sont menées dans cette direction avec des résultats alarmants (**Kohler et Triebkorn, 2013**).

Les effets de ces produits sont notamment l'élimination de plusieurs espèces aquatiques comme les poissons, les coraux et les algues, réduisant ainsi la biodiversité sous-marine dans différentes parties du globe de l'Australie à la Chine en passant par l'Amérique latine.

Autre effet dévastateur de ces produits, la destruction des insectes non cibles comme la dissémination des colonies d'abeilles qui sont des pollinisateurs très bénéfiques pour les exploitations, de plus, des études corrélationnelles menées dans divers pays ont suggéré aussi un lien entre l'utilisation de néonicotinoïdes et la population de papillons et d'oiseaux insectivores qui sont indispensables pour la biodiversité (**Caldas, 2019**).

Différentes classes de pesticides comme les OC et les carbamates interfèrent avec les systèmes immunitaires des vertébrés, les OP et les carbamates altèrent des fonctions métaboliques comme la thermorégulation mais aussi des troubles du comportement chez plusieurs espèces d'animaux (**Kohler et Triebkorn, 2013**).

7.2. Effets des pesticides sur la santé humaine

La recherche toxicologique permet d'examiner un ensemble presque infini de résultats pour la santé, y compris les changements moléculaires, les pathologies cellulaires, tissulaires, organiques, et systémiques. Une quantité importante d'études décrivent les risques pour la santé qui sont associés à l'exposition aux pesticides. Cependant, les effets peuvent varier selon par exemple le mode et le niveau d'exposition à ces produits chimiques.

Les impacts sur la santé humaine varient selon plusieurs paramètres, par exemple en fonction du type de pesticide et du mode d'exposition ou encore sa voie. Cependant, plusieurs études épidémiologiques et réalisées sur les animaux abondent dans le même sens : il existe un lien entre l'exposition aux pesticides et la présence d'un large éventail de pathologies. Ainsi les pesticides sont mis en cause dans l'accroissement d'apparition de cancers sous toutes ses formes, puis des troubles neurodégénératifs comme les maladies de Parkinson et d'Alzheimer, la reproduction est aussi touchée avec des cas d'infertilité de plus en plus importants, des pesticides sont aussi associés à l'apparition de diabète et de maladies cardiovasculaires, notamment une probabilité accrue de symptômes de respiration sifflante et d'asthme, les preuves étant plus solides pour une association chez les enfants que chez les adultes (**Bast et al., 2021 ; Gangemi et al., 2016**). Des troubles de développement aussi sont associés à l'exposition aux pesticides tels que le retard de développement, se manifestant par différentes caractéristiques telles que des dysfonctionnements cognitifs, mémoriels, verbaux, visuels, comportementaux et moteurs. L'autisme et les troubles de comportements tels que les difficultés d'attention, l'hyperactivité, et une baisse de l'estime de soi sont aussi vus comme des conséquences dévastatrices de cette exposition (**Mostafalou et Abdollahi, 2016**).

Une exposition aux pesticides jouerait aussi un rôle important dans l'augmentation du niveau de stress oxydatif défini comme une conséquence d'un niveau accru d'espèces radicalaires de l'oxygène, ces dernières engendrent des diminutions du poids à la naissance, des restrictions de croissance intra-utérines et des dommages d'ADN chez des agriculteurs et des femmes enceintes (**Jabłońska-Trypuć et al., 2017**).

7.3. Effets des pesticides sur la fertilité et la reproduction

Une réduction marquée de la fertilité et une augmentation des effets indésirables sur la reproduction au cours des dernières décennies ont été associées à des expositions chimiques professionnelles et environnementales aux pesticides avec cependant une prévalence accrue chez la première catégorie, cette infertilité est causée par de nombreux dysfonctionnements touchant aussi bien les hommes que les femmes.

Chez les femmes, les exemples de ces dysfonctionnements sont : une augmentation de la période pré-grossesse causée par des pesticides comme les OP, les OC et les pyréthroïdes. Une diminution de la réserve ovarienne notamment le nombre des follicules antraux et

diminution aussi des concentrations d'hormones ovariennes. Des pubertés précoces et des cycles menstruels irréguliers (**Fucic et al., 2021**).

Chez les hommes on note une démasculinisation (effets anti androgènes), une altération de la qualité du sperme et des spermatozoïdes plus précisément comme des oligospermies, des asthénospermies et de tératospermies, une altération des structures des cellules germinales, des cellules de Sertoli et des cellules de Leydig et diminution de leur nombre, et bien plus d'effets néfastes encore qui sont trouvés chez des animaux de laboratoires utilisés pour les études toxicologiques avec une diminution de la taille et des poids des vésicules séminales, de la prostate et des épидидymes (**Frazier, 2007 ;Sengupta et Banerjee, 2013**).

7.4. Effet cancérigène des pesticides

Les effets carcinogènes des pesticides sur la santé humaine sont de plus en plus évidents avec l'abondance d'études épidémiologiques traitantes de ce phénomène de santé publiques. L'exposition professionnelle est au premier rang avec une exposition à de fortes doses et avec des preuves de l'accroissement des risques de cancers chez ces personnes constamment au contact de ces produits avec un risque accru du cancer des poumons (**Falzone et al., 2016 ; Bonner et al., 2016**).

Les pesticides sont aussi mis en cause dans l'apparition de leucémies chez les enfants et les adultes, lymphome de Burkitt, neuroblastome, tumeur de Wilms, lymphome non hodgkinien, sarcome des tissus mous, tumeurs de la tête et du cou, cancer de l'ovaire, de la thyroïde, de l'estomac, du foie, des reins, du côlon, de la prostate, des testicules, de la vessie et du rectum (**Nasterlack, 2013 ; Sabarwal et al., 2018 ; Mostafalou et Abdollahi, 2016 ; Bonner et Alavanja, 2017**).

Chez les femmes la responsabilité des pesticides OC comme le DDT a été démontré dans l'apparition de cancers du sein et des études réalisées sur des animaux de laboratoires mettent en cause des herbicides comme l'atrazine dans l'apparition de ce cancer (**Sabarwal, 2018**). Pour l'exposition non professionnelle qui est la population générale, il est difficile de déterminer s'il y a des conséquences néfastes pour la santé à une exposition spécifique de faible niveau et à long terme à la vaste gamme des pesticides sur le marché, cependant, les études faites sur l'impact de l'exposition professionnelle devraient être en mesure de donner une feuille de route pour les études dans le domaine (**Bonner et Alavanja, 2017**).

7.5. Effet sur le système endocrinien

Un perturbateur endocrinien est un agent qui interfère avec la synthèse, la sécrétion, le transport, la liaison ou l'élimination des hormones naturelles dans le corps et les pesticides sont de parfaits candidats à ce poste car ils interfèrent avec les systèmes endocriniens de la thyroïde, œstrogènes, androgènes, rénine-angiotensine, l'insuline et les systèmes neuroendocriniens qui peuvent influencer directement les systèmes reproducteur, cardiovasculaire et métabolique du corps humain. Le DDT est l'exemple le plus complet car il est connu pour être le perturbateur endocrinien par excellence en interférant avec les principaux systèmes déjà décrits (**Kabir et al., 2015**). Parmi ces pesticides, on retrouve aussi les OP à l'exemple du chlorpyrifos connu pour son effet neuroendocrinien. Des pesticides comme le fipronil et le benzène et d'autres encore inhibent la production d'hormones thyroïdiennes, le glyphosate empêche la production d'œstrogènes en perturbant l'activité de l'aromatase et bien d'autres exemples encore (**Mnif et al., 2011**).

Partie Expérimentale

Chapitre III

Matériels et méthodes

OBJECTIF

Le but de notre travail est d'identifier les effets du **Voliam Targo®** sur la fonction de reproduction chez la lapine en étudiant quelques paramètres morphométriques concernant spécialement la corne utérine et ce par le biais d'une étude de toxicité réalisée pendant un laps de temps très court et caractérisée par l'administration d'une dose unique du produit par lot (toxicité aiguë).

Le lieu et la période, les conditions d'expérimentation ainsi que le protocole seront exposés en détails dans ce chapitre.

1. Matériels**1.1. Lieu du déroulement de l'expérimentation**

L'étude a été réalisée dans un clapier privé situé à Agni Rehan, route de Tifra, localisé dans la région de Tizirt à une quarantaine de kilomètres au nord du chef-lieu de la wilaya de Tizi Ouzou (**Figure 33**).

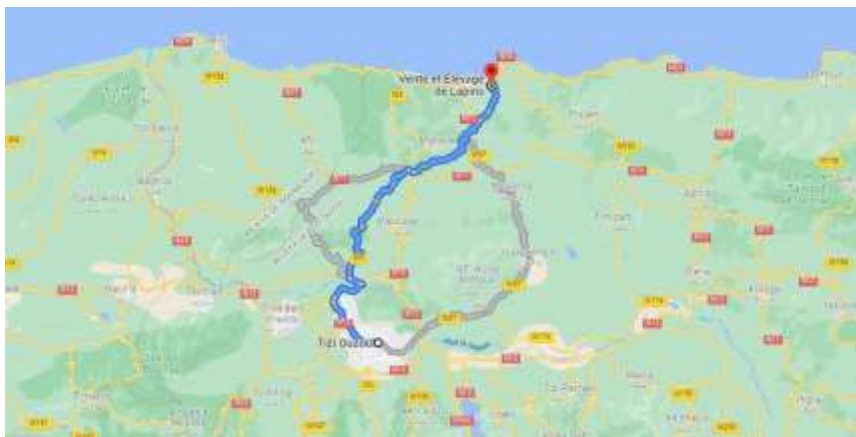


Figure 33 : Situation géographique du clapier privé (Google maps, 2021).

1.2. Bâtiment d'élevage

Le bâtiment d'une superficie d'environ 400 m² comporte deux grandes salles, l'une pour l'engraissement dont une partie est réservée à la maternité et d'une deuxième salle pour le stockage des aliments. Il contient aussi un espace aménagé en laboratoire, de l'extérieur. Il dispose de grandes fenêtres sur toutes les



Figure 34 : Bâtiment d'élevage.

façades procurant ainsi une aération et une lumière naturelle pour les animaux en plus d'un éclairage artificiel (**Figure 34, 35 et 36**).



Figure 35 : Cages à lapins.



Figure 36 : Laboratoire du clapier.

La salle d'engraissement constitue la majeure partie de la bâtisse, elle contient 200 cages grillagées disposées en flat-deck (plate-forme) sur deux rangés et sur toute la longueur de la salle, chaque cage est munie d'un abreuvoir et d'une mangeoire individuelle (**Figure 37**).



Figure 37 : Salle d'engraissement.

1.3. Conditions d'élevage

La région de Tizirt bénéficie d'un climat typiquement méditerranéen en raison de sa situation géographique à proximité de la mer, il est humide et froid en hiver et doux et chaud en été ce qui constitue des conditions adéquates pour la réalisation de l'étude.

1.4. Choix de l'animal

Les lapins choisis pour mener à bien cette expérimentation sont des lapins de souche synthétique (SS) fruit d'une collaboration Franco-Algérienne issue du croisement entre la souche INRA 2666 et la souche locale Algérienne. Cette souche a été choisie pour sa prolificité avérée. (Gacem et al.,2009 ; Lebas et al.,2010 ; Zerrouki Daoudi et al.,2014) (Figure 38).



Figure 38 : Lapines de souche synthétique (SS)

1.5. Données relatives à l'expérimentation

1.5.1. Données biologiques

Dix-huit (18) lapines de souche synthétique ont été utilisées pour mener à bien cette expérimentation, réparties en fonction du poids corporel moyen homogène sur trois lots différents soit 6 lapines/ lot :

- **Lot 1** : lot témoin.
- **Lot 2** : lot traité 1.
- **Lot 3** : lot traité 2.

Les lapines utilisées âgées de 6 mois, ont un poids moyen qui varie entre 3000 et 3300 g, elles ont été placées dans des cages individuelles comportant chacune une mangeoire et un abreuvoir et nourries *ad libitum* avec une alimentation sous forme de granulés commerciaux composés de 25% de maïs, 36% de luzerne, 26% de blé, 12% de tourteau de soja, 1% de CMC (1-Lysine) et de méthionine DL 99%. Cet aliment est stocké à l'abri de l'humidité. L'eau est également distribuée à volonté à travers un système de pipettes.

1.5.2. Données non biologiques

1.5.2.1. Produit principal

Le pesticide utilisé dans cette étude est le « **Voliam Targo®** » qui a une formulation à base d'abamectine à 1.8% et de chlorantraniliprole à 4.5%. L'abamectine qui est la principale molécule active étudié dans cette expérimentation est largement utilisés dans le domaine phytosanitaire comme insecticide, acaricide et nématicide (**Figure 39**).



Figure 39 : Voliam Targo® (Syngenta).

1.5.2.2. Matériel et produits utilisés

Tableau 04 : Matériel et réactifs utilisés.

Consommables	Réactifs	Matériel
Becher	Formol à 10%	Microscope optique (G : 4-10- 40)
Lames et lamelles	Alcool	Agitateur magnétique
Tubes coniques	Eau	Appareille d'enrobage
Gants	physiologique	Microtome
Micropipettes de précision	Eau distillée	Appareil de circulation
Trousse de dissection	Xylène	Etuve
Bac de dissection	Eukitt	Batterie de coloration
Cassettes	Colorant H&E	Balance de précision

2. Méthodes

2.1. Protocole expérimental

Au départ, les lapines sont soumises à une période d'acclimatation de 15 jours (OCDE, 2016) avant expérimentation afin de s'adapter aux manipulateurs pour éviter tout stress et biais dans les résultats. L'expérimentation s'est étalée sur une période de 12 jours durant lesquels les lots ont été traités par le **Voliam Targo®** comme suit :

- **Lot témoin** : 1 ml d'eau distillée
- **Lot traité 1** : 1 ml de solution de **Voliam Targo®** diluée à 15 mg/kg de poids corporel en un seul gavage.
- **Lot traité 2** : 1 ml de solution de **Voliam Targo®** diluée à 40 mg/kg de poids corporel en un seul gavage.

Les lapines des trois différents lots sont marquées à l'aide d'un dateur cutané, chaque lapine est ainsi numérotée individuellement au niveau de son oreille et placée dans une cage individuelle ayant un abreuvoir et une mangeoire ainsi qu'une fiche de suivi qui indique le numéro, le sexe, le type de traitement, l'évolution du poids et la date.

Les lapines sont pesées quotidiennement chaque matin pour le suivi de leur poids corporel ainsi que pour le calcul de la dose convenable de solution pour chacune des lapines, la consommation en eau et en aliment sont aussi mesurés et notés sur la fiche de suivi.

2.2. Récupération des organes pour l'étude

2.2.1. Sacrifice et dissection

Après la période d'expérimentation d'une durée de 15 jours, toutes les lapines ont été sacrifiées par décapitation après une mise à jeun la veille, cela a pour but d'éviter tout stress et complication pouvant toucher l'animal (**Figure 40 et 41**).



Figure 40 : Animal sacrifié.



Figure 41 : Dissection.

2.2.2. Identification des cornes, pesée et fixation

Les cornes utérines après dissection sont identifiées et pesées puis mises dans un liquide fixateur à savoir le formol. Le fixateur choisi permettrait de conserver au mieux les organes prélevés et d'éviter toute altération (**Figure 42**).

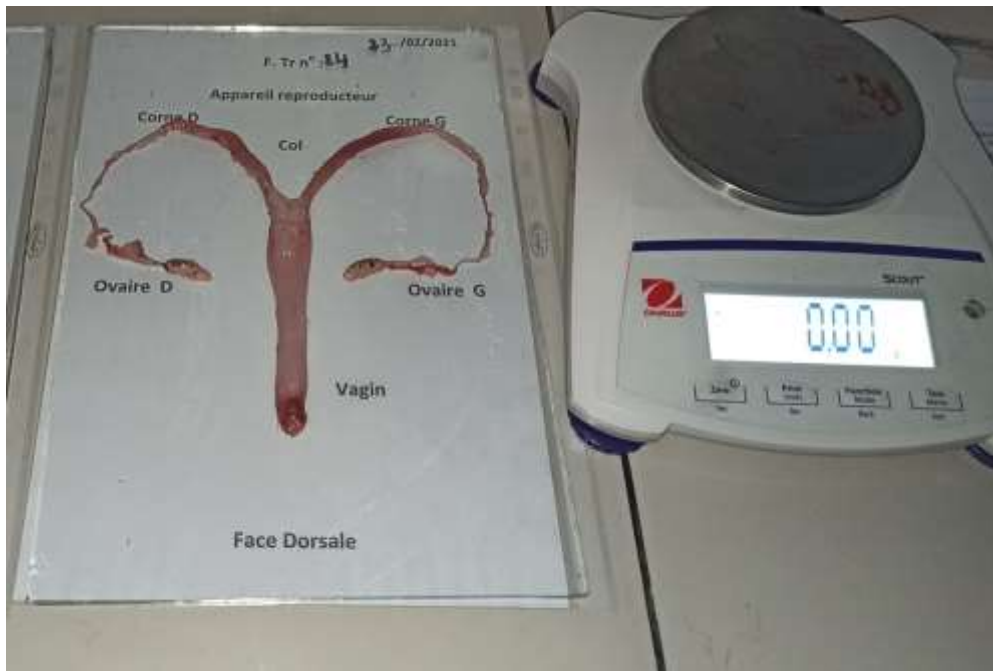


Figure 42 : Identification, pesée et fixation des cornes utérines.

2.3. Méthodes d'analyse

2.3.1. Analyse macroscopique

L'étude macroscopique consiste en l'observation des organes à l'œil nu pour déceler de potentielles anomalies et autres pathologies pouvant toucher le tissu des cornes utérines, ces dernières sont ainsi observées (**Figure 43**).



Figure 43 : Observation macroscopique.

2.3.2. Etude microscopique

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

2.3.2.1. Elaboration des coupes histologiques

2.3.2.1.1. Coupe et fixation des échantillons

Les cornes obtenues sont coupées transversalement et mises dans des cassettes identifiées, ces dernières sont ensuite mises dans une solution de formol pour bien conserver les tissus dans un état le plus proche de l'état « in vivo » et éviter ainsi leur dégradation.

2.3.2.1.2. Inclusion

L'inclusion est l'étape qui permet de remplacer l'eau contenu dans les tissus par de la paraffine pour effectuer des coupes fines et elle se fait en 3 temps :

- **Déshydratation**

Cette étape a pour but de supprimer l'eau intracellulaire du tissu. Les cassettes sont rincées puis mises successivement dans 3 bacs d'alcool à 70%, 96% et à 100%, par ordre croissant pour la déshydratation.

- **Clarification**

Les cassettes sont ensuite mises dans 3 bacs de xylène qui joue le rôle d'éclaircissant en éliminant les traces de tous les alcools utilisés précédemment et agit comme intermédiaire entre l'alcool et la paraffine. Suite à la clarification, les échantillons sont plongés dans des bains de paraffine.

- **Inclusion**

L'inclusion suit l'étape de la clarification au xylène et consiste à mettre les échantillons dans des bacs contenant de la paraffine en fusion à 56°C qui infiltre les moindres recoins du tissu. Les étapes citées ci-dessus sont réalisées à l'aide d'un automate de déshydratation et d'inclusion et la durée de cette opération est de 2h pour chaque bain (**Figure 44**).



Figure 44 : Automate de déshydratation et d'inclusion.

2.3.2.1.3. Enrobage et obtention des blocs

L'étape d'enrobage est réalisée sur une station d'enrobage (Figure 45).

Dans cette étape, les échantillons sont mis dans un moule en acier appelé « **Barres de Leuckart** » avec l'orientation souhaitée. On verse ensuite par-dessus de la paraffine fondue à 70°C, le tout est ensuite refroidi sur une plaque à -20°C pour former un bloc de paraffine compacte contenant l'échantillon (Figure 46).



Figure 45 : Station d'enrobage.



Figure46 : Blocs de paraffine.

2.3.2.1.4. Obtention des coupes

Les blocs de paraffine formés sont ensuite coupés avec un microtome (**Figure 47**) en rubans de paraffine à l'épaisseur souhaitée (1 μm), le ruban est ensuite étalé dans un bain marie et récupéré par une lame de verre, sur laquelle on écrit l'identifiant de l'échantillon au crayon indélébile et pour finir elles sont ensuite mises à sécher dans une position inclinée (**Figure 48**).



Figure 47 : Microtome.



Figure 48 : Coupe de l'échantillon → Etalement et mise sur lame → Séchage.

2.3.2.1.5. Déparaffinage

Durant cette étape on met les lames séchées au préalable dans une étuve à 45-60°C pendant 15 à 30 minutes pour éliminer la paraffine périphérique (**Figure 49**).



Figure 49 : Etuve de déparaffinage.

2.3.2.1.6. Coloration

On utilise pour cette étape la coloration Hématoxyline-éosine (**HE**) pour accentuer le contraste et différencier les différentes parties du tissu, les noyaux sont colorés par l'hématoxyline et les cytoplasmes par l'éosine. On utilise pour cette étape une batterie de coloration (**Figure 50**) et dont le fonctionnement est comme suit :

- 06 bacs de xylène pour déparaffinage total.
- 04 bacs d'alcool à degré décroissant pour la réhydratation du tissu et la préparation pour la coloration.
- 02 bacs d'eau pour rinçage.
- 02 bacs d'hématoxyline pour les noyaux.
- 02 bacs d'eau pour rinçage.
- 01 bac de bicarbonate de lithium pour accentuer le bleu des noyaux.
- 01 bac d'eau.
- 01 bac d'éosine pour le cytoplasme.
- 02 bacs d'eau pour rinçage.
- 02 bacs d'alcool pour éliminer l'excès de coloration.
- 04 bacs de xylène pour éclaircir la lame.



Figure 50 : Batterie de coloration.

2.3.2.1.7. Montage des lames

Nous avons utilisé une résine synthétique « **Eukitt** » pour le montage des lames (**Figure 51**). Cette résine a un indice de réfraction proche du verre pour coller la lamelle à la lame donnant ainsi une clarté très nette, elle confère aussi aux lames une résistance augmentée dans le temps (**Figure 52**).



Figure 51 : Eukitt.



Figure 52 : Lames prêtes à l'utilisation.

2.4. Réalisation des mesures morphométriques

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

- **L'épaisseur des cornes utérines** : la mesure de l'épaisseur des différentes parties qui composent la corne utérine s'est faite avec le grossissement x4 afin d'obtenir les mesures les plus adéquates, ces mesures concernent :
 - **Epaisseur du périmètre.**
 - **Epaisseur du myomètre.**
 - **Epaisseur de l'endomètre.**

- **Diamètre des glandes endométriales et diamètre de leurs lumières** : la réalisation de ces mesures a été faite le calcul d'une moyenne de trois mesures faites sur les limites extérieures de chaque glande et des diamètres de leurs lumières pour avoir les mesures les plus précises.
- **Surface des glandes endométriales.**
- **Surface de l'épithélium des glandes endométriales.**
- **Taille des cellules épithéliales et la taille de leur noyau.**

2.5. Etude statistique

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

Chapitre IV

Résultats et discussion

1. Poids des lapines

Les poids initiaux de nos lapines au démarrage de notre expérimentation sont de 2820 ± 332 g pour le lot témoin, 2904 ± 155 g pour le lot Exp1 et de 3124 ± 224 g pour le lot Exp2. Les poids finaux des lapines après 15 jours, ne montrent aucune différence significative ($P > 0,05$) et ils sont de 3126 ± 356 g, 3231 ± 311 g et 3239 ± 303 g pour le lot témoin, le lot Exp1 et enfin le lot Exp2 respectivement. Le gain de poids observé chez les différents lots est comme suit : 306 ± 80 g pour le lot témoin, 327 ± 200 g pour le lot Exp1 et enfin un faible gain observé pour le lot Exp2 avec 115 ± 142 g.

Cependant, une réduction de la consommation des lapines en eau et en nourriture a été observée durant les premiers jours après gavage chez les lots traités, avec néanmoins une reprise alimentaire normale quelques jours après début de l'expérimentation (**Figure 53**).

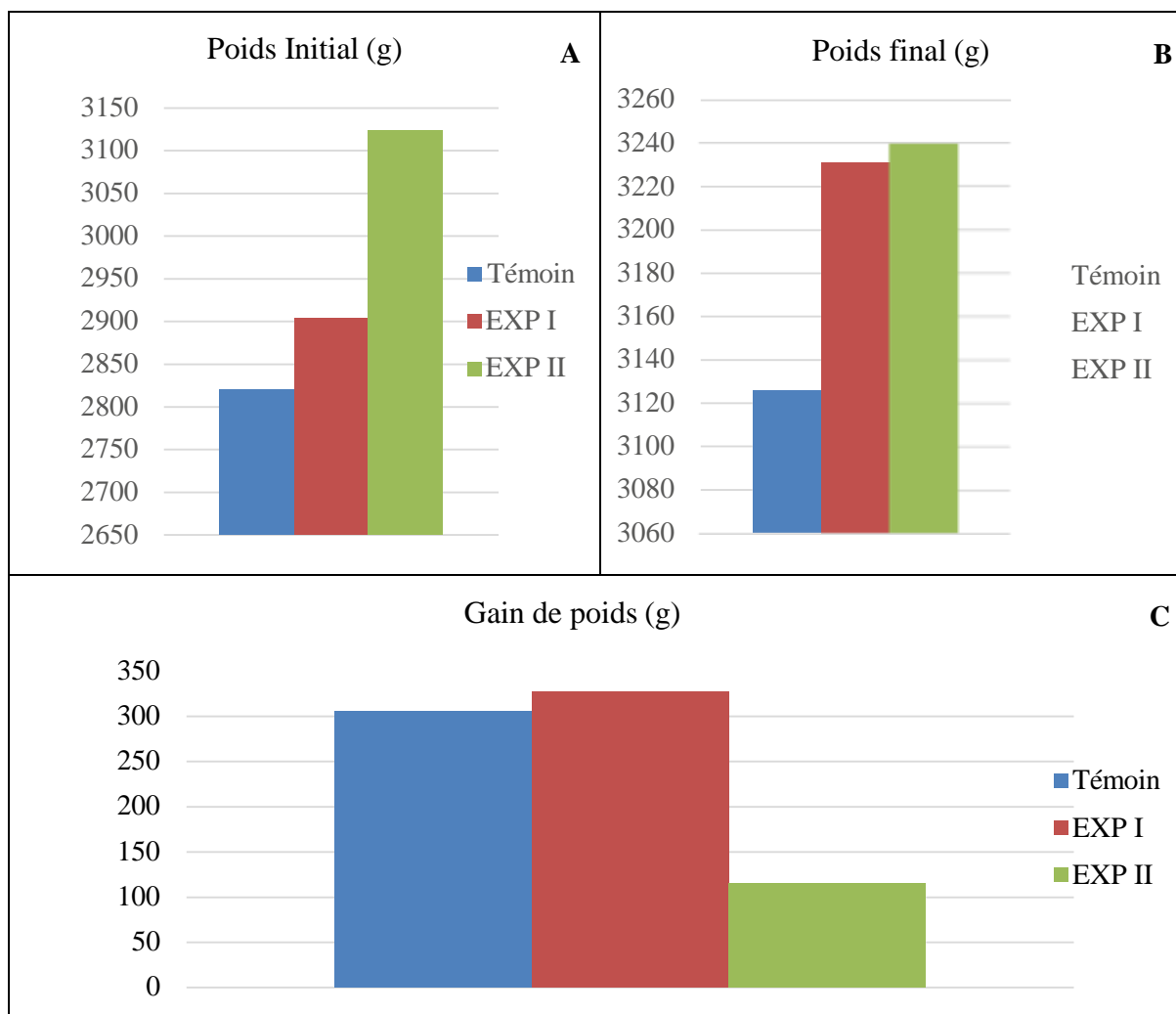


Figure 53 : Poids des lapines (g) : Poids initial (A). Poids final (B). Gain de poids (C).

Eisa et al. (2017) rapportent des résultats similaires aux nôtres sur des rats femelles traités au fipronil avec des poids corporels n'ayant aucune différence significative entre les lots traités et le lot témoin en fin d'expérimentation.

Même constat fait par **Sharma et al. (2016)** qui n'ont trouvé aucune différence significative dans les poids finals de rats traité au triazophos pesticide organophosphoré.

2. Poids des appareils reproducteurs et des cornes utérines

Après la pesée des appareils reproducteurs des lapines, on n'a noté aucune différence significative dans le poids du lot Exp1 avec un poids moyen de $11,07 \pm 2,14$ g par rapport au lot témoin dont le poids moyen est de $11,62 \pm 2,63$ g. Par contre le lot Exp2 présente une légère augmentation dans le poids moyen avec $13,46 \pm 2,11$ g.

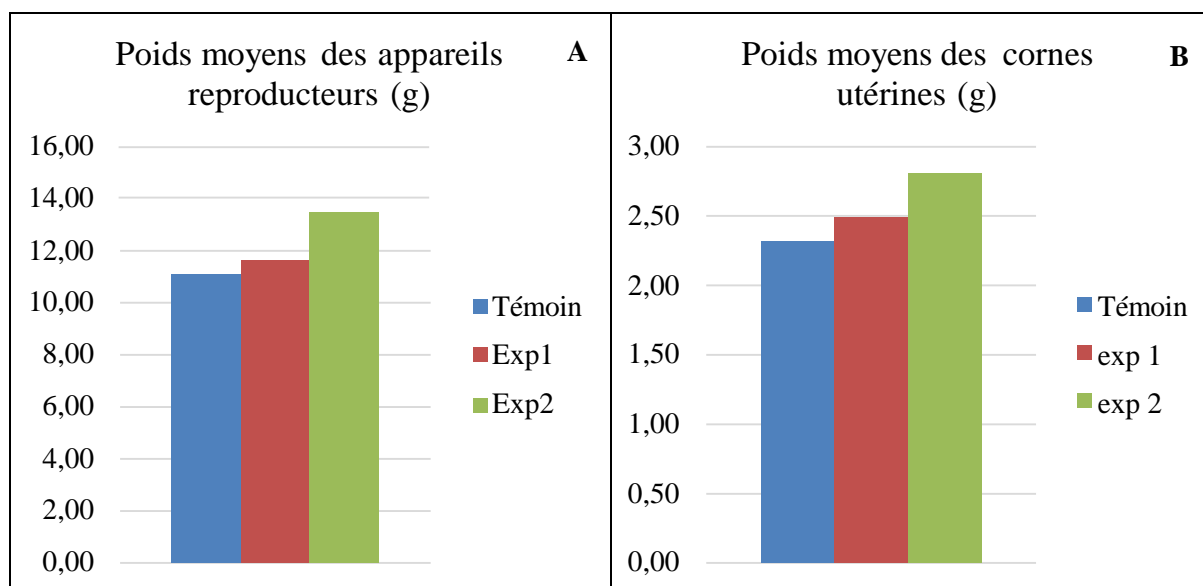


Figure 54 : Poids moyen des appareils reproducteurs (A) et des cornes utérines (B) (g) des trois lots.

Les cornes utérines présentent une légère augmentation des poids moyens avec $2,32 \pm 0,47$ g pour le lot témoin, $2,49 \pm 1,25$ g pour le lot Exp1 et enfin de $2,81 \pm 0,74$ g pour le lot Exp2 avec cependant une différence non significative ($P > 0,05$) (**Figure 54**).

Une étude menée par **Tahir et al (2019)** sur des lapines de souches néozélandaise traitées avec l'insecticide Lambda cyhalothrin a montré une légère diminution des poids des cornes avec néanmoins une différence non significative ($P > 0,05$).

3. Etude histomorphométrique

3.1. Images des coupes histologiques obtenues

L'observation au microscope des coupes histologiques des cornes utérines à différents grossissements montre des différences structurelles entre le lot témoin et les deux lots traités Exp1 et Exp2.

- Le myomètre chez les lapines du lot témoin est homogène et sans lésions apparentes de même que chez les deux lots traités au **Voliam Targo®**. Cependant, nous avons noté une absence de la vascularisation chez le lot Exp1, alors qu'elle est présente sur les lames des deux autres lots témoin et Exp2, probablement liée à la coupe elle-même. L'épaisseur du myomètre apparaît plus importante chez le lot Exp2 en comparaison avec les lots témoin/Exp1.
- A faible grossissement, l'endomètre des lapines du lot témoin apparaît très épais et développé, on y observe également la présence d'un très grand nombre de glandes endométriales à l'opposé de celui des lapines du lot Exp1. On retrouve à peu près les mêmes caractéristiques de l'endomètre des lapines du lot témoin chez les Exp2 avec un degré de développement et un nombre de glandes endométriales réduits (**Figure 55**).

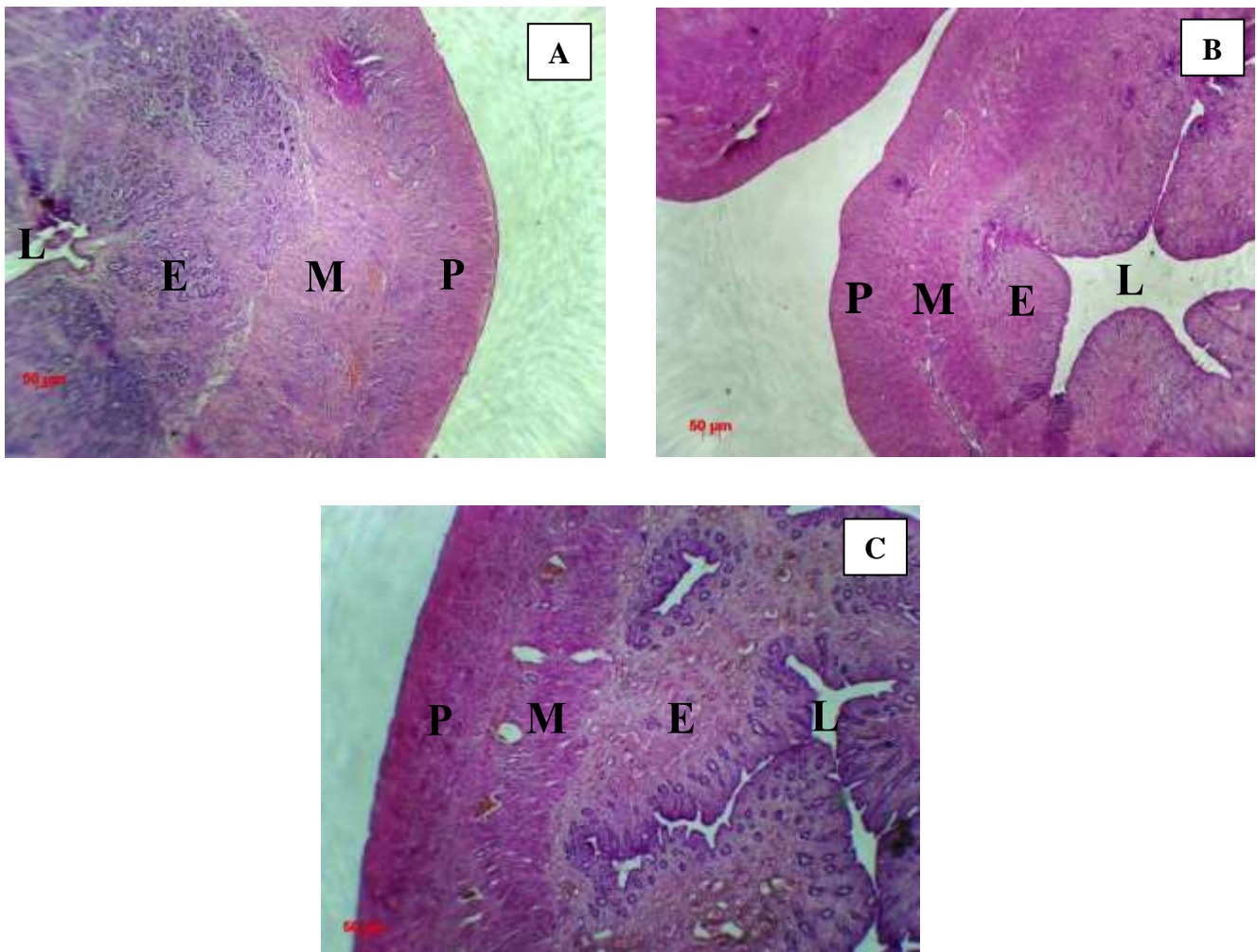


Figure 55 : Caractéristiques histologiques des différentes couches des cornes utérines des lapines traitées au Voliam Targo® colorées à l'HE. A : Lot témoin, B : Lot Exp 1, C : Lot Exp 2, E : Endomètre, L : Lumière utérine, M : Myomètre, P : Périmètre.

- L'observation microscopique des glandes endométriales de lapines du lot témoin montre une structure intègre et elles ont un diamètre et une surface importants de même que leurs lumières, cette dernière présente des sécrétions importantes mettant en évidence une activité sécrétrice.

Chez les lots traités on observe également des glandes endométriales ayant une structure homogène, avec cependant une diminution assez conséquente du diamètre et de la surface, ainsi qu'une absence de sécrétions dans leurs lumières, signe d'une absence d'activité sécrétoire induite peut-être par le **Voliam Targo®** (**Figure 56**).

- L'observation de l'épithélium endométrial des animaux du lot témoin nous indique une organisation en épithélium prismatique chez tous les lots étudiés avec cependant une augmentation en taille des cellules composant cet épithélium ainsi que de leurs noyaux chez les lots Exp1 et Exp2 par rapport au lot témoin (**Figure 57**).

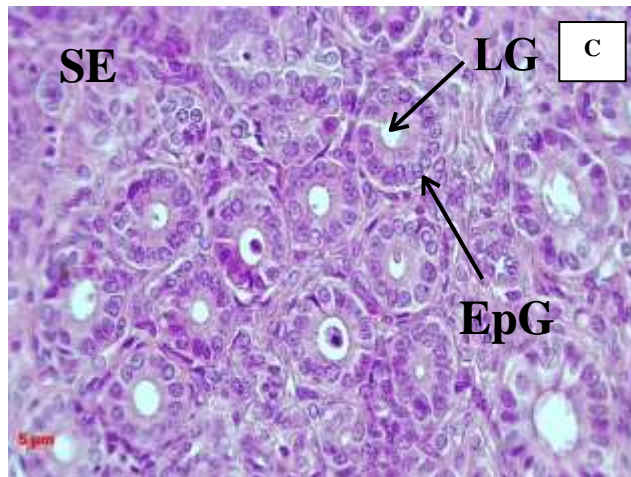
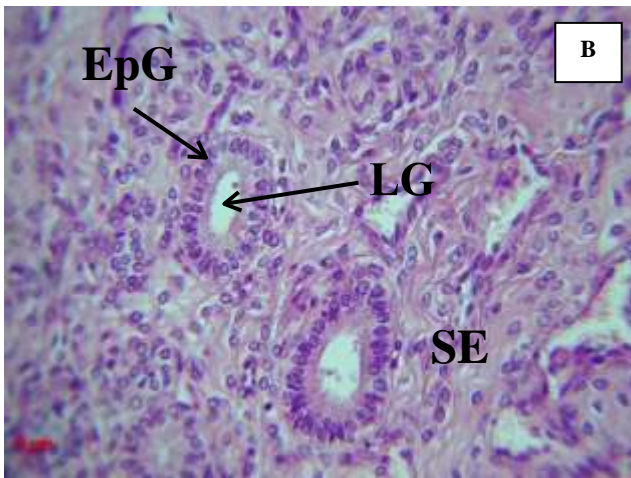
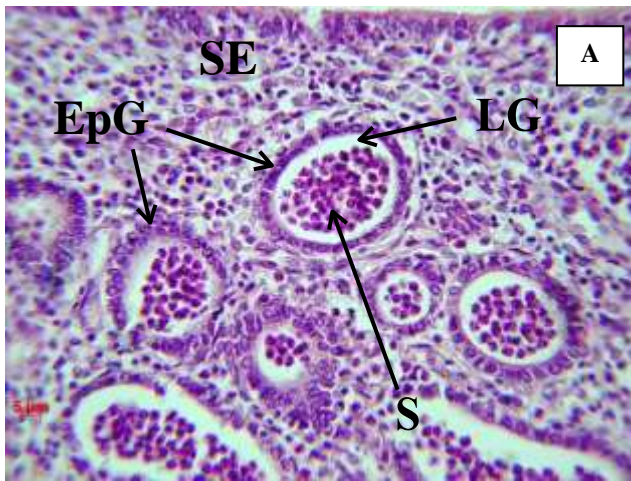


Figure 56 : Coupes histologiques des glandes endométriales des cornes utérines des lapines de souche synthétique traitées au Voliam Targo® colorées à l'HE. **A :** Lot témoin, **B :** Lot Exp 1, **C :** Lot Exp 2, **EpG :** Epithélium Glandulaire, **LG :** Lumière Glandulaire, **S :** Sécrétions, **SE :** Stroma Endométrial.

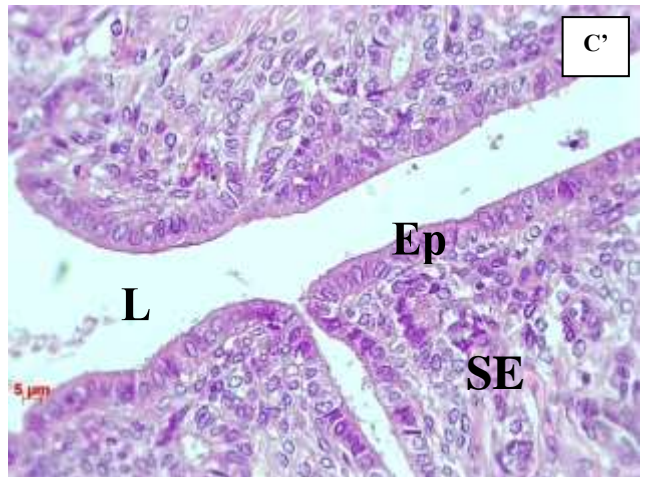
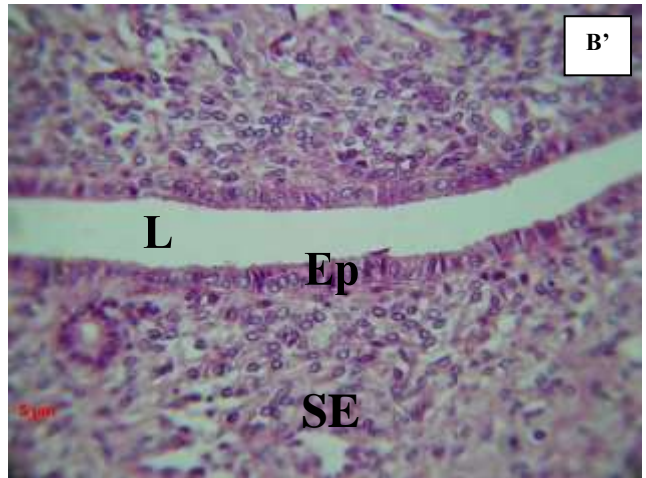
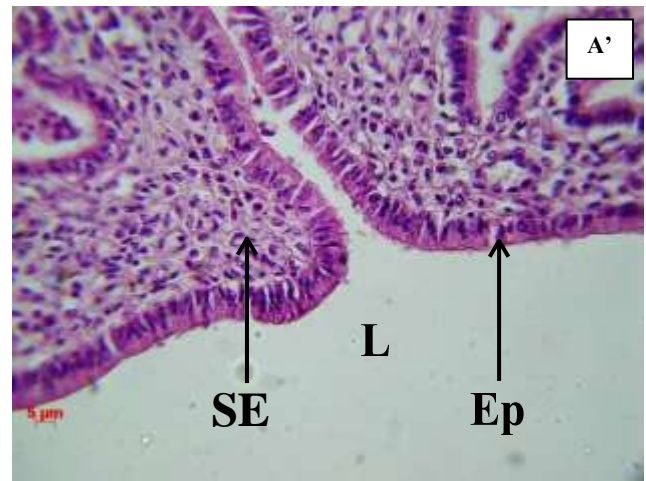


Figure 57 : Coupes histologiques de l'épithélium endométrial des cornes utérines des lapines de souche synthétique traitées au Voliam Targo® colorées à l'HE. **A' :** Lot témoin, **B' :** Lot Exp 1, **C' :** Lot Exp 2, **Ep :** Epithélium utérin, **L :** Lumière utérine, **SE :** Stroma endométrial.

3.2. Epaisseur des couches des cornes utérines

3.2.1. Epaisseur du périmètre

L'épaisseur du périmètre diffère très significativement entre les lots traités Exp1 et Exp2 et le lot témoin ($P < 0,001$) mais aussi entre les lots traités Exp1 et Exp2 ($P < 0,001$) avec une nette augmentation chez le lot Exp2 par rapport au deux autres (**Figure 58**).

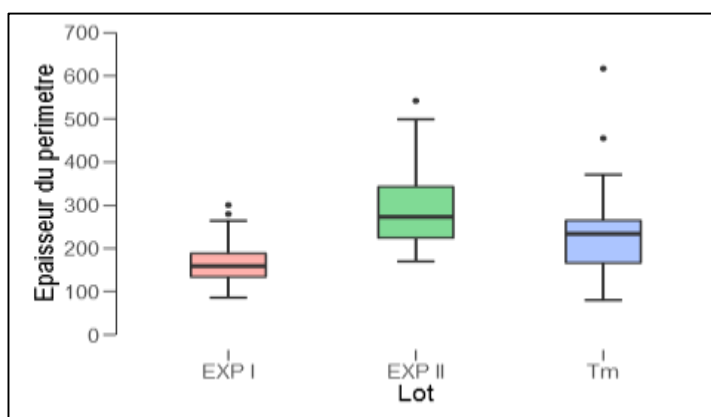


Figure 58 : Epaisseur moyen du périmètre des cornes utérines (μm) dans les trois lots.

3.2.2. Epaisseur du myomètre

L'épaisseur du myomètre présente la même évolution que le périmètre avec une différence significative entre le lot traité Exp1 et le lot témoin avec ($P < 0,05$), et une différence très significative ($P < 0,001$) entre le lot traité Exp2 et le lot témoin et aussi entre les lots traités Exp1 et Exp2 avec ($P < 0,001$). L'épaisseur la plus grande est en faveur du lot traité Exp2 (**Figure 59**).

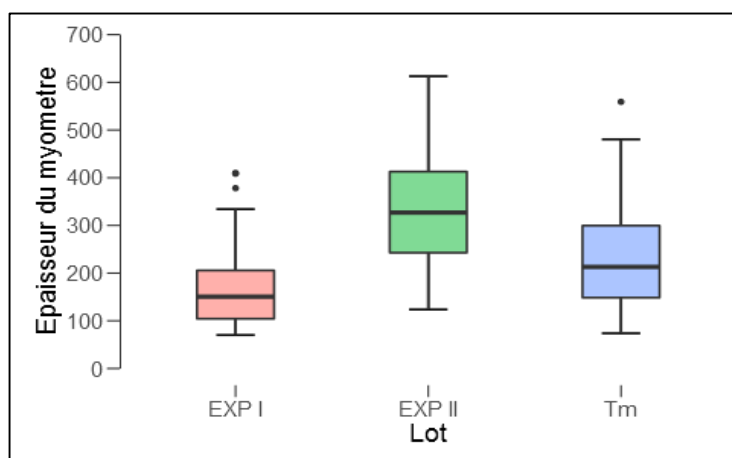


Figure 59 : Epaisseur moyen du myomètre des cornes utérines (μm) dans les trois lots.

3.2.3. Epaisseur de l'endomètre

L'endomètre chez les lapines du lot témoin est le plus épais des trois lots étudiés. Une différence très significative ($P < 0,001$) est noté entre le lot témoin et le lot Exp1, et entre les deux lots traités Exp1 et Exp2. Cependant, aucune différence significative ($P > 0,05$) entre le lot témoin et le lot Exp2. Ces observations laisseraient penser que la dose de 15mg/kg/pc avec laquelle on a traité les lapines du lot Exp1 a un effet négatif sur le développement de l'endomètre (**Figure 60**).

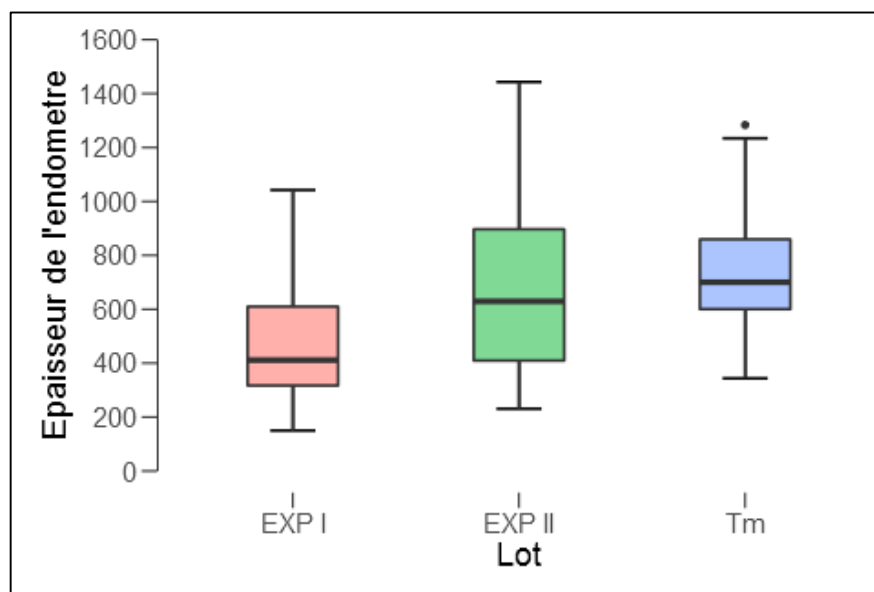


Figure 60 : Epaisseur moyenne de l'endomètre des cornes utérines (μm) dans les trois lots.

Nishi et Hundal (2013) rapportent que le chlorpyrifos, insecticide organophosphoré testé sur des rats albinos wistar femelles dans leur étude avec deux doses de cet insecticide sur une période de huit semaines a provoqué une augmentation de l'épaisseur du myomètre chez les animaux traités à la plus forte dose rejoignant ainsi nos résultats.

Une étude qui corrobore aussi nos résultats, celle de **Wardani et al (2019)** qui sont arrivés à des résultats similaires avec une épaisseur de l'endomètre dans trois groupes de rats Wistar femelles exposés à la cyperméthrine qui était significativement inférieure à celle du groupe témoin ($P < 0,05$).

Guerra et al (2011) dans leurs travaux sur des rats femelles à 75 jours post-natal exposées in utero et en période de lactation à l'insecticide Fenvalérate n'ont trouvé aucun changement significatif dans l'épaisseur de l'endomètre en comparaison avec les individus témoins.

3.3. Diamètre des glandes utérines et leur lumière

L'étude morphométrique a révélé que les diamètres moyens des glandes endométriales des lots Exp1 et Exp2 sont très significativement inférieurs à ceux du lot témoin ($P < 0,001$). Une différence significative subsiste aussi entre les deux lots traités ($P < 0,05$) concernant ce même paramètre avec une moyenne plus élevée chez le lot Exp2.

Le diamètre moyen de la lumière des glandes endométriales suit la même évolution avec une différence très significative ($P < 0,001$) entre le lot témoin et les deux lots Exp1 et Exp2 avec une diminution assez conséquente chez les deux lots traités. Néanmoins, ces deux derniers lots ne présentent pas de différence significative ($P > 0,05$) (**Figure 61**).

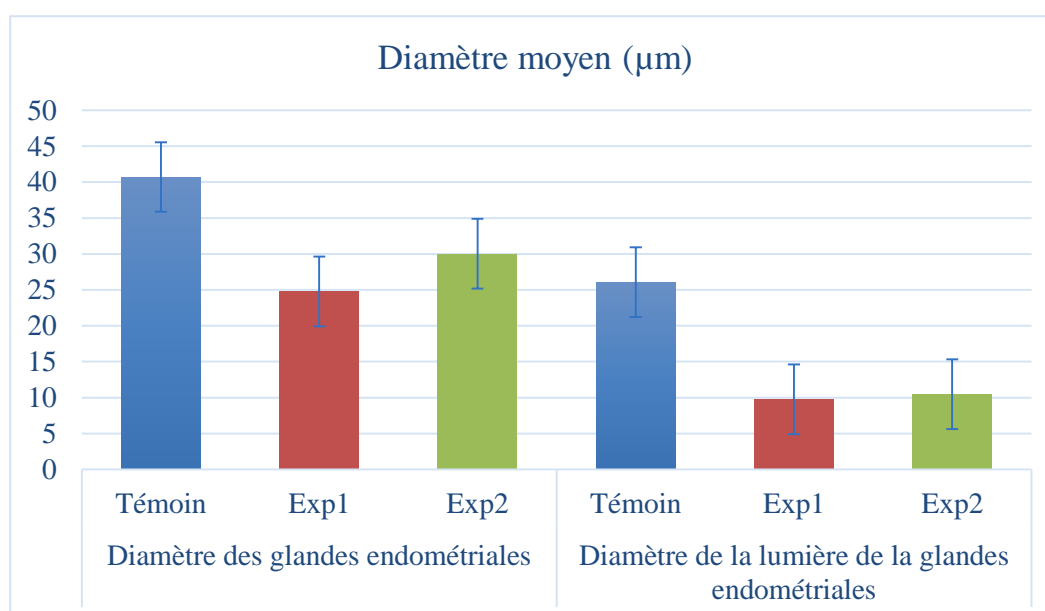


Figure 61 : Diamètre moyen des glandes endométriales et de leur lumière (μm) des cornes utérines dans les trois lots.

Ces résultats laisseraient penser que le **Voliam Targo®** aurait un impact négatif sur le diamètre des glandes endométriales et de leurs lumières.

Selon **Nishi et Hundal (2013)** dans leur étude sur des rats wistar femelles traités au chlorpyrifos, le diamètre des glandes endométriales a augmenté de manière hautement significative ($P < 0,001$) dans les deux groupes traités par rapport au groupe témoin et cela serait dû aux propriétés oestrogéniques de ce pesticide, on en déduit donc que le **Voliam Targo®** aurait peut-être des propriétés antagonistes aux œstrogènes ce qui expliquerait nos résultats.

3.4. Surface des glandes endométriales, leurs lumières et de l'épithélium glandulaire

La **figure 62** montre les surfaces moyennes des trois paramètres chez les trois lots avec une diminution très significative ($P < 0,001$) dans la surface des glandes endométriales chez les lots traités par rapport au lot témoin, même diminution significative aussi pour la surface de la lumière des glandes ($P < 0,001$), cependant, aucune différence significative ($P > 0,05$) entre les lots Exp1 et Exp2 concernant ces mêmes paramètres.

Une diminution très significative ($P < 0,001$) de la surface de l'épithélium glandulaire a été enregistrée chez le lot Exp1 en comparaison avec le lot témoin et le lot Exp2, ces derniers cependant ne présentent aucune différence significative ($P > 0,05$) entre eux.

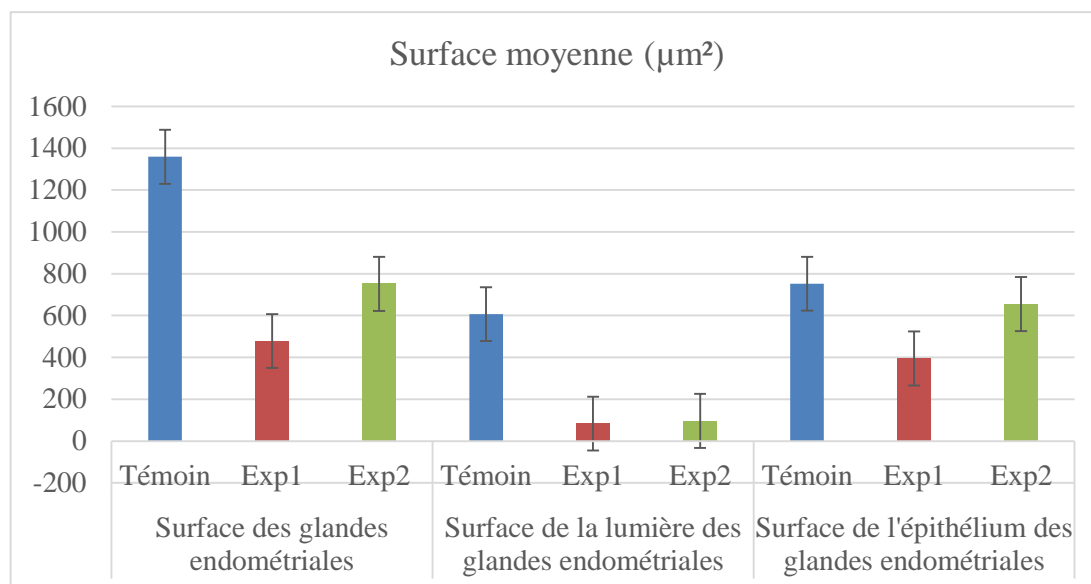


Figure 62 : Surfaces moyennes des glandes endométriales, de leurs lumières et leurs épithéliums (μm^2) dans les trois lots.

3.5. Taille des cellules de l'épithélium et de leur noyau

Les résultats de la morphométrie obtenus mettent en évidence une augmentation très significative ($P < 0,001$) de la taille des cellules épithéliales dans le lot traité Exp2 en comparaison avec le lot témoin et le lot traité Exp1 (**figure 63**). Cependant les écarts ne sont pas significatifs entre les valeurs du lot témoin et le lot Exp1 ($P > 0,05$).

La taille moyenne des noyaux de ces mêmes cellules suit une évolution identique avec une augmentation très significative ($P < 0,001$) dans le lot Exp2 par rapport aux lots témoin et Exp1, il n'y a donc aucune différence significative entre les valeurs du lot témoin et le lot Exp1 ($P > 0,05$).

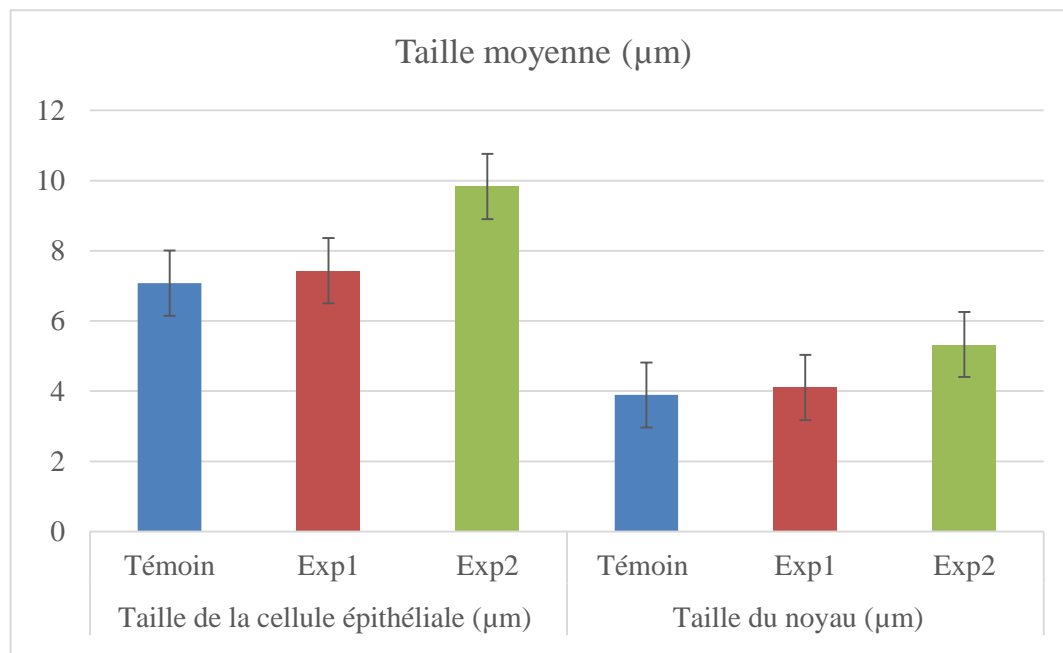


Figure 63 : Taille moyenne des cellules épithéliales et de leurs noyaux (µm) dans les trois lots.

Varayoud et al (2016) ont mis en évidence le même résultat avec un épithélium luminal significativement plus grand ($P < 0,05$) chez des rats traités avec un herbicide à base de glyphosate reconnu selon eux comme étant une réponse utérine oestrogénique.

4. Corrélation entre les différents paramètres caractérisant les cornes utérines

Tableau 05 : Matrice de corrélation chez le lot témoin.

	EP	EM	EE	DGE	DLGE	TCE	TNCE	SGE	SLGE	SEGE
EP										
EM	0,07									
EE	-0,24	-0,05								
DGE	-0,07	0,35	0,14							
DLGE	-0,05	0,37	0,12	0,98						
TCE	0,03	0,38	-0,19	-0,02	-0,03					
TNCE	-0,09	0,18	-0,28	-0,05	-0,06	0,47				
SGE	0,08	0,26	0,05	0,47	0,50	-0,11	-0,06			
SLGE	0,09	0,27	0,08	0,43	0,47	-0,12	-0,06	0,98		
SEGE	0,06	0,20	-0,02	0,50	0,51	-0,08	-0,05	0,92	0,83	

Tableau 06 : Matrice de corrélation chez le lot traité Exp1.

	EP	EM	EE	DGE	DLGE	TCE	TNCE	SGE	SLGE	SEGE
EP										
EM	0,70									
EE	0,07	-0,09								
DGE	-0,06	-0,14	0,32							
DLGE	-0,24	-0,23	0,13	0,75						
TCE	0,04	-0,01	0,11	0,25	0,10					
TNCE	-0,01	0,13	0,09	0,17	-0,03	0,38				
SGE	0,07	0,04	0,17	0,48	0,36	0,04	0,09			
SLGE	-0,02	-0,06	0,19	0,36	0,42	-0,11	-0,17	0,75		
SEGE	0,09	0,07	0,15	0,46	0,30	0,08	0,16	0,98	0,58	

Tableau 07 : Matrice de corrélation chez le lot traité Exp2.

	EP	EM	EE	DGE	DLGE	TCE	TNCE	SGE	SLGE	SEGE
EP										
EM	0,15									
EE	-0,07	0,08								
DGE	-0,44	-0,15	0,08							
DLGE	-0,31	-0,12	-0,08	0,57						
TCE	-0,19	0,30	0,02	0,26	0,23					
TNCE	-0,11	0,22	0,20	0,02	0,00	0,54				
SGE	-0,53	-0,08	-0,01	0,47	0,42	0,41	0,09			
SLGE	-0,43	-0,06	0,03	0,38	0,51	0,40	0,08	0,91		
SEGE	-0,54	-0,08	-0,02	0,48	0,38	0,40	0,09	0,99	0,85	

A partir de la matrice de Pearson (**Tableaux 05, 06 et 07**), on peut mettre en évidence plusieurs corrélations positives (valeur de r proche de 1) signifiant que le développement des paramètres étudiés suit la même courbe, ces corrélations sont :

- Une corrélation positive de significative à très hautement significative entre le diamètre des glandes endométriales et le diamètre de leurs lumières chez les trois lots avec une valeur de r comprise dans un intervalle de $[0,5-1]$. On note également une corrélation faiblement significative à significative entre le diamètre des glandes endométriales et leurs surfaces, la surface de leurs lumières et la surface de leurs épithéliums chez les trois lots témoins, Exp1 et Exp2 avec valeur de r $[0,35-0,5]$.
- La surface des glandes endométriales, la surface de leurs lumières et la surface de l'épithélium de ces glandes présentent une valeur de r $[0,6-1]$ signifiant une corrélation positive hautement à très hautement significative chez les trois lots.
- La taille du noyau de la cellule épithéliale est corrélée significativement avec la taille de la cellule épithéliale avec une valeur de r comprise entre $[0,3-0,5]$.

On observe aussi une absence de corrélation entre les lots étudiés concernant les paramètres restants avec une valeur de r aux alentours de « 0 » voir une corrélation négative.

Conclusion et perspectives

Le **Voliam Targo**® est un insecticide de nouvelle génération appartenant à la grande famille des pesticides connus pour leur utilisation dans toute la planète mais connus aussi pour leur effet plus ou moins avéré sur la santé en générale et sur la reproduction en particulier, notre étude s'inscrit dans la même ligne de direction à savoir mettre en évidence la potentielle toxicité d'une exposition aigue au **Voliam Targo**® sous forme de deux doses uniques, l'une faible à 15mg/kg/pc et l'autre forte à 40mg/kg/pc sur les cornes utérines de lapines de souche synthétique.

Les résultats obtenus de notre étude montrent que les poids des lapines chez les lots traités Exp1 et Exp2 ne sont pas significativement différents de celui du lot témoin, notons cependant que le gain de poids du lot traité à la plus forte dose (40mg/kg/pc) est significativement inférieur à celui du lot témoin et celui du lot traité à la faible dose.

Les résultats histomorphométriques quant à eux révèlent des différences significatives entre les lots étudiés concernant la plupart des paramètres, avec en effet :

- Une épaisseur du myomètre plus importante chez le lot Exp2 par rapport au lot témoin et au lot Exp1.
- Une diminution de l'épaisseur et du développement de l'endomètre des lapines du lot traité à la plus faible dose en comparaison avec le lot témoin et le lot traité à la forte dose, ces deux derniers présentant un état général et un degré de développement relativement similaire.
- Une baisse considérable du diamètre et de la surface des glandes endométriales en plus d'une absence d'activité sécrétoire chez les deux lots traités en comparaison avec le lot témoin.
- Un accroissement de la taille des cellules épithéliales de l'endomètre ainsi que de leurs noyaux chez les lots Exp1 et Exp2 par rapport au lot témoin.

Au terme de notre étude, nous pouvons dire que d'autres directions restent encore à explorer et que de nombreuses perspectives peuvent être formulées telle que : l'établissement d'une étude biochimique et hormonale concernant tous les organes de l'appareil reproducteur des lapines traitées par le **Voliam Targo**®, la prolongation de la durée de l'expérimentation ou l'utilisation des doses répétées, la quantifications des différents récepteurs hormonaux contribuant dans la fonction de la reproduction sous l'utilisation du **Voliam Targo**®, il serai aussi intéressant d'utiliser les nouvelles technologie comme la microscopie électronique afin

d'approfondir les recherches et de mettre en lumière d'autres hypothétiques répercussions des pesticides.

**Références
Bibliographiques**

Abd-Elkareem M.D., 2017. Morphological, Histological and Immunohistochemical Study of the Rabbit Uterus during Pseudopregnancy. *J Cytol Histol* 8: 443. doi: [10.4172/2157-7099.1000443](https://doi.org/10.4172/2157-7099.1000443).

Abdus Sallam M., Zubair M., Tehseen-Gul S., Ullah Q., Idrees M., 2018. Evaluating the protective effects of vitamin E and selenium on hematology and liver, lung and uterus histopathology of rabbits with cypermethrin toxicity, *Toxin Reviews*, DOI: [10.1080/15569543.2018.1518335](https://doi.org/10.1080/15569543.2018.1518335).

Akashe M.M., Pawade U.V., Nikam A.V., 2018. Classification of Pesticides: a review. *International Journal of Research in Ayurveda and Pharmacy*. 9(4): 144-150.

Aragón-Hernández J., Flores-Pérez F. I., Hallal-Calleros C., Pérez-Martínez M., 2013. Macroscopic morphometric analysis of genital organs of rabbit does with differing parturitions at 24 hours post-weaning. *Int. J. Morphol.*, 31(3):991- 996.

Austin C.R., 1955. Acquisition de la capacité fertilisatrice des spermatozoïdes ("capacitation") dans les voies génitales femelles, In: Cie, M.a. (Ed.), *La fonction tubaire et ses troubles*, Paris (France), pp. 22-27.

Bai W., Oliveros-Saunders B., Wang Q., Acevedo-Duncan M., Nicosia S. V., 2000. Estrogen stimulation of ovarian surface epithelial cell proliferation. *In Vitro Cell Dev. Biol. Anim.*, 36(10):657-66.

Balaguer P., Delfosse V., Grimaldi M., Bourguet W., 2017. Structural and functional evidences for the interactions between nuclear hormone receptors and endocrine disruptors at low doses. *Comptes Rendus Biologies*. 340: 414-420.

Baldi I., Cordier S., Coumoul X., Elbaz A., Gamet-Payrastre L., 2013. Pesticides : Effets sur la santé. [Rapport de recherche] Institut national de la santé et de la recherche médicale(INSERM). Editions EDP Science : 1014p.

Barone R., 1973. *Atlas d'anatomie du lapin*. 2nd ed. Masson, 91-95.

Bast A., Semena K.O., Drent .M., 2021. Pulmonary toxicity associated with occupational and environmental exposure to pesticides and herbicides. *Current opinion in Pulmonary Medicine*. Volume 27.

Beaudoin S., Barbet P., Barga F., 2003. Developmental stages in the rabbit embryo: guidelines to choose an appropriate experimental model. *Fetal Diagn Ther.*, **18**, 422-427.

Bentley K.S., Fletcher J.L., Woodward M.D., 2010. Chlorantraniliprole: An Insecticide of the Anthranilic Diamide Class. *Hayes' Handbook of Pesticide Toxicology*, 2231–2242.

Bettiche F., Chaib W., Halfadji A., Mancer H., Bengouga K., Grunberger O., 2021. The human health problems of authorized agricultural pesticides: The Algerian case. *Microbial Biosystems*. 5(2) : 69-82.

Bole-Feysot C., Goffin V., Edery M., Binart N., Kelly P.A., 1998. *Endocr. Rev.* 19, 225–268.

Bolet G., Garcia - Ximenez F., Vicente J.S., 1992. Criteria and methodology used to characterize reproductive abilities of pure - and crossbred rabbits in comparative studies. *CIHEAM - Options Méditerranéennes* 95, 104 [abstract].

Bonner M.R et Alavanja M.C.R., 2017. Pesticides, human health, and food security. *Food and Energy Security*. 6(3) : 89–93.

Bonner M.R., Freeman L.E.B., Hoppin J.A., Koutros S., Sandler D.P., Lynch C.F., Hines C.J., Thomas K., Blair A., Alavanja M.C.R., 2016. Occupational Exposure to Pesticides and the Incidence of Lung Cancer in the Agricultural Health Study. *Environmental Health Perspectives*. 125(4) : 544–551.

Boumahdi Z., Theau-Clément M., Bolet G., Brown P.J., Kaidi R., 2009. Behavior at birth and anatomo-histological change studies of uteri and ovaries in the post-partum phase in rabbits. *European Journal of Scientific Research, EuroJournals*, 34 (4), pp.474-484, <https://hal.inrae.fr/hal-02660904>.

Boussit D., 1989. *Reproduction et insémination artificielle en cuniculture*. CEZ Rambouillet, 234p.

Bousso-Mittler D., Kloog Y., Wollberg Z., Bdolah A., Kochva E., and Sokolovsky M., 1989. Functional endothelin/sarafotoxin receptors in the rat uterus. *Biochem Biophys Res Commun* 162, 952-957.

Breuller-Fouche M., Moriniere C., Dallot E., Oger S., Rebourcet R., Cabrol D., and Leroy M J., 2005. Regulation of the endothelin/endothelin receptor system by interleukin-1 β in human myometrial cells. *Endocrinology* 146, 4878-4886.

Caldas E.D., 2019. Toxicological Aspects of Pesticides. *Sustainable Agrochemistry*. 275–305.

Calixto J B., and Rae G A., 1991. Effects of endothelins, Bay K 8644 and other oxytocics in non-pregnant and late pregnant rat isolated uterus. *Eur J Pharmacol* 192, 109-116.

Cameron I T., Bacon CR., Collett G P., Davenport A P., 1995. Endothelin expression in the uterus. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1995; 53: 209-214.

Chen Q., Xiong L., Luo M., Wang J., Hu C., Zhang X., Yu S., Li Y., Sun D., 2015. Synthesis, Larvicidal Activities and Antifungal Activities of Novel Chlorantraniliprole Derivatives and Their Target in the Ryanodine Receptor. *Molecules* 2015, 20, 3854-3867; doi:10.3390/molecules20033854.

Clement F., Thalabard J., Claude D., 2000. Le système de reproduction chez les mammifères vu sous l'angle de la commande : modélisation et commande de la fonction ovarienne, *ESAIM: Proceedings*, Vol. 9, 2000, 31-58. AUTOMATIQUE, BIOLOGIE ET SANTE, <http://www.emath.fr/proc/Vol.9/>.

Corpen : Comité d'orientation pour des pratiques agricoles respectueuses de l'environnement.

Counis R., Combarous Y., Chabot V., Taragnat C., 2001. « Régulation de la synthèse et de la libération des gonadotropines hypophysaires ». In Thibault C, Levasseur M-C *La reproduction chez l'homme et les mammifères*. Quae, pp63-84.

Damalas C.A et Eleftherohorinos I.G., 2011. Pesticide Exposure, Safety Issues, and Risk Assessment Indicators. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 8(5) : 1402–1419.

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

Diaz-Fleischer F., Perez-Staples D., Valle-Mora J., Garcia-Perez J.A., 2016. Laboratory Evaluation of Two Commercial Abamectin Based Insecticides Against *Anastrephaludens* (Diptera: Tephritidae): Lethal and Sublethal Effects. *Journal of Economic Entomology*. 109 : 1-7.

Ducibella T., 1996. *The cortical reaction and development of activation competence in mammalian oocytes.* *Hum Reprod Update* 2, 29-42.

Eisa1 A., Abo-Elghar G., Ammar I., Metwally H et Arafa S., 2017. Embryotoxicity and teratogenicity of fipronil in rats (*Rattus norvegicus*). *Zagazig Journal of Agriculture Research*. Vol. 44.

Epstein L., 2014. Fifty Years Since Silent Spring. *The Annual Review of Phytopathology*. Volume 52 : 1-26.

Eude I., Dallot E., Ferre F., and Breuiller-Fouche M., 2002. Protein kinase Calpha is required for endothelin-1-induced proliferation of human myometrial cells. *Biol Reprod* 66, 44-49.

Falzone L., Marconi A., Loreto C., Franco S., Spandidos D.A., Libra M., 2016. Occupational exposure to carcinogens: Benzene, pesticides and fibers. *Molecular Medicine Reports*. 14(5): 4467–4474.

Flint M.L et Van den Bosch R., 1981. A History of Pest Control. *Introduction to Integrated Pest Management*: 51-81.

Frazier L.M., 2007. Reproductive Disorders Associated with Pesticide Exposure. *Journal of Agromedicine*.12(1) : 27–37.

Fucic A., Duca R.C., Galea K.S., Maric T., Garcia K., Bloom M.S., Andersen H.R., Vena J.E., 2021. Reproductive Health Risks Associated with Occupational and Environmental Exposure to Pesticides. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 18: 65-76.

Furelaud G., Calvino B., 2003. *Cybernétique et Physiologie ; Planet Vie.*

Gacem M., Zerrouki Daoudi N., Lebas F., Bolet G., 2009. Comparaison des performances de production d'une souche synthétique de lapins avec deux populations locales disponibles

en Algérie. 13^{ème} Journées de la Recherche Cunicole, 17-18 Novembre 2009, Le Mans, France.

Gangemi S., Gofita E., Costa C., Teodoro M., Briguglio G., Nikitovic D., Tzanakakis G.N., Tsatsakis A.M., Wilks M.F., Spandidos D.A., Fenga C., 2016. Occupational and environmental exposure to pesticides and cytokine pathways in chronic diseases (Review). *International Journal of Molecular Medicine*. Volume 38(4): 1012–1020.

Garreau H., Theau-Clement M., Gidenne T., 2015. « Anatomie, taxonomie, origine, évolution et domestication ». GIDENNE T In *Le lapin, de la biologie à l'élevage*,. Quæ pp13-31.

Gidenne T., 2015. *Le lapin, de la biologie à l'élevage*, Editions Quæ, p16.

Guerra M., de Toledo F et Kempinas W., 2011. In utero and lactational exposure to fenvalerate disrupts reproductive function in female rats. *Reproductive Toxicology*. 32. 298–303.

Hassaan M.A et El Nemr A., 2020. Pesticides pollution: Classifications, human health impact, extraction and treatment techniques. *Egyptian Journal of Aquatic Research*. 46: 207-220.

Heluy V., Germain G., Fournier T., Ferre F., and Breuiller-Fouche M., 1995. Endothelin ETA receptors mediate human uterine smooth muscle contraction. *Eur J Pharmacol* 285, 89-94.

Hénault-Ethier L., 2016. Health and environmental impacts of pyrethroid insecticides: What we know, what we don't know and what we should do about it. Executive summary and literature review.

Honore J.C., Robert B., Vacher-Lavenu M.C., Chapron C., Breuiller-Fouche M., and Ferre F., 2000. Expression of endothelin receptors in human myometrium during pregnancy and in uterine leiomyomas. *J Cardiovasc Pharmacol* 36, S386-389.

Houillon C., 1967. *Embryologie*. Collection Methodes. Paris : Hermann, 183p.

Hunter A.G et Nornes H.O., 1969. *Characterization and isolation of a sperm-coating antigen from rabbit seminal plasma with capacity to block fertilization.* J Reprod Fertil 20, 419-427.

Jabłońska-Trypuć A., Wolejko E., Wydro U., Butarewicz A., 2017. The impact of pesticides on oxidative stress level in human organism and their activity as an endocrine disruptor. *Journal of Environmental Science and Health, Part B.* 52(7): 483–494.

Jin B, Qi Q-R, Li Y, Day R, Makhoul J, Magness R R, and Chen D-b., 2020. Estrogen Receptors and Estrogen-Induced Uterine Vasodilation in Pregnancy. *International Journal of Molecular Sciences.* 2020; 21(12):4349. <https://doi.org/10.3390/ijms21124349> .

Kabir E.R., Rahman M.S., Rahman I., 2015. A review on endocrine disruptors and their possible impacts on human health. *Environmental Toxicology and Pharmacology.* 40(1) : 241–258.

Karges B., Karges W., De Roux N., 2003. Clinical and molecular genetics of the human GnRH receptor, *Human Reproduction Update*, Vol.9, No.6 pp. 523±530.

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

Khaldoun-Oularbi H., Richeval C., Djenas N., Aissani H., Zerrouki Daoudi N., Allorge D., 2015. Néphrotoxicité d'un biopesticide, l'abamectine, chez le rat Wistar. Congrès SFTA-STC 2015.

Khaldoun-Oularbi H., Zerrouki Daoudi N., Richeval C., Aissani H., Elemdani M.R., Djenas N., 2017. Vertimec® mediates plasma biochemical changes and histopathological damage in the kidney of rats (*Rattus Norvegicus*). *Journal of International Scientific Publications: Agriculture & Food.* Volume 5 : 622-630.

Kohler H.R et Triebkorn R., 2013. Wildlife Ecotoxicology of Pesticides: Can We Track Effects to the Population Level and Beyond?. *Science.* 341(6147): 759–765.

Kozuka M., Ito T., Hirose S., Takahashi K., and Hagiwara H., 1989. Endothelin induces two types of contractions of rat uterus: phasic contractions by way of voltage-dependent

calcium channels and developing contractions through a second type of calcium channels. *Biochem Biophys Res Commun* 159, 317-323.

Lahm G.P., Cordova D., Barry J.D., 2009. New and selective ryanodine receptor activators for insect control. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. Volume 17(22): 4127-4133.

Lebas F., 1991. Alimentation pratique du lapin en engraissement. *Cuniculture* n°102,18 (6), 273-281.

Lebas F., 1994. Physiologie de la reproduction chez le lapin. Journée AERA-ASFC "La reproduction chez le lapin", 20 Janvier 1994, pp. 2-11.

Lebas F., 2002. Le jeune : de la conception au sevrage. *Cuniculture*, n°165, 29(3), 102-110.

Lebas F., 2016. Biologie du lapin (en ligne), disponible sur : <http://www.cuniculture.info/Docs/Biologie/biologie-07-3.htm#1>.

Lebas F., Coudert P., De Rochambeau H., Thébault R.G., 1996. Le lapin élevage et pathologie (nouvelle version révisée). Collection FAO: Production et santé animales N° 19. Rome : ORGANISATION DES NATIONS UNIES POUR L'ALIMENTATION ET L'AGRICULTURE, p. 51-67.

Lebas F., Gacem M., Meftah I., Zarrouki N., Bolet G., 2010. Comparison of reproduction performances of a rabbit synthetic line and of rabbits of local populations in Algeria, in 2 breeding locations - First results. 6th Conference on Rabbit Production in Hot Climates, Assiut 1-4 February 2010. Egypt.

Lefrancois T et Tiret L., 2000. *Physiologie de l'appareil reproducteur*. Polygraphie. Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, Unité Pédagogique de Physiologie et de Thérapeutique. 88p.

Leiber D., Banno Y., and Tanfin Z., 2007. Exogenous sphingosine 1-phosphate and sphingosine kinase activated by endothelin-1 induced myometrial contraction through differential mechanisms. *Am J Physiol Cell Physiol* 292, C240-250.

Lobet L., 2013. « Intérêts et limites de l'utilisation des implants de desloréline dans la maîtrise de la reproduction chez le chat mâle et femelle ». Thèse de doctorat vétérinaire , Nantes, Faculté de médecine de Nantes 164p.

Mader S et Windelspecht M., 2014. Biologie Humaine, 2ème édition, Chenelière Éducation, p 409.

Magdy B.W., Mohamed F.E., Amin A.S., Rana S.S., 2016. Ameliorative effect of antioxidants (vitamins C and E) against abamectin toxicity in liver, kidney and testis of male albino rats. *The Journal of Basic & Applied Zoology*. 77: 69-82.

Mahmood I., Imadi S.R., Shazadi K., Gul A., Hakeem K.R., 2016. Effects of Pesticides on Environment. *Plant, Soil and Microbes: Implications in Crop Science*. Volume 1 : 253-269.

Ministère de l'économie rurale en charge de l'agriculture de l'élevage et du développement forestier., 2009. L'élevage de lapin en Polynésie Française, Bulletin technique Lapin N°23, p 10.

Mnif W., Hassine A.I.H., Bouaziz A., Bartegi A., Thomas O., Roig B., 2011. Effect of Endocrine Disruptor Pesticides: A Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 8(6), 2265–2303.

Mordechai S., 2001. Actions of gonadotrophins on the uterus. *Reproduction-Cambridge-*, 2001, vol. 121, no 6, p. 835-842.

Mostafalou S et Abdollahi M., 2016. Pesticides: an update of human exposure and toxicity. *Archives of Toxicology*. 91(2) : 549–599.

Nasterlack M., 2013. Pesticide Exposure and Human Cancer. *Encyclopedia of Environmental Health*. 110-117.

Nishi K et Hundal S., 2013. Chlorpyrifos induced toxicity in reproductive organs of female Wistar rats. *Food and Chemical Toxicology*, 62, 732–738

Omura S., 2008. Ivermectin: 25 years and still going strong. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 31: 91–98.

Organisation de Coopération et de Développement Economique (OCDE)., 2016. Ligne directrice de l'OCDE pour les essais de produits chimiques.

Osada K., Tsunoda H., Miyauchi T., Sugishita Y., Kubo T., and Goto K., 1997. Pregnancy increases ET-1-induced contraction and changes receptor subtypes in uterine smooth muscle in humans. *Am J Physiol* 272, R541-548.

Othmani-Mecif K., Benazzoug Y., 2005. Caractérisation de Certains Paramètres Biochimiques Plasmatiques et Histologiques (Tractus Génital Femelle) Chez la Population Locale de Lapin (*Oryctolagus cuniculus*) non Gestante et au Cours de la Gestation, Sciences & Technologie C – N°23, juin (2005), pp. 91-96.

Pak T et Chung W., 2011. « Neuroendocrine control of gonadotropins in mammals ». NORRIS D, LOPEZ K (dir) In Hormones and reproduction of vertebrates - Mammals, 5: Elsevier. pp 25-44.

Parez V., 1994. Reproduction chez la lapine. Bull G.T.V., n°4, 43-46.

Parkes A.S., 1950. *Marshall's physiology of reproduction*. Vol.2. London: Longmans, green and co, 880p.

Pirasath S., Nageswaran B., Karunasena R.P.V., Gevakaran M., 2021. Acute abamectin toxicity: a case report. Toxicology Communications. 5(1) : 66-68.

Pulce C et Hermouet C., 2012. Abamectine : étude rétrospective des expositions aux produits phytopharmaceutiques à base d'abamectine.

Rastogi S.C., 2007. Essentials of Animal Physiology, fourth edition, New Age edition, p440.

Riley S C., Butt A R., Doughton B W., Li S X., Zheng S H., Findlay J K., and Salamonsen L A., 1994. Endothelin in the ovine uterus during the oestrous cycle and early pregnancy. J Reprod Fertil 100, 451-459.

Sabarwal A., Kumar K., Singh R.P., 2018. Hazardous Effects of Chemical Pesticides on Human Health- Cancer and Other Associated Disorders. Environmental Toxicology and Pharmacology.

Saber A.S.M., 1993. Anatomical and histological studies on the placenta of rabbit. *Assuit Vet. Med. J*, 28(56), 314.

Salissard M., 2013. La lapine, une espèce à ovulation provoquée. Mécanismes et dysfonctionnement associé : la pseudo-gestation. Thèse d'exercice, Médecine vétérinaire, Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse - ENVT, 102 p.

Salvetti P., 2008. Production des embryons et cryoconservation des ovocytes chez la lapine : Application à la gestion des ressources génétiques. Thèse de doctorat. Ecole doctorale interdisciplinaire science-santé, Université Claude Bernard- Lyon 1. Décembre 2008.

Schneider F., Wolfgang T., Grundker C., 2006. « Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH) and Its Natural Analogues: A Review ». *Theriogenology* 66 (4): pp 691-709.

Sengupta P et Banerjee R., 2013. Environmental toxins. *Human & Experimental Toxicology*. 33(10): 1017–1039.

Sharma D., Sangha G et Khera K., 2014. Triazophos-induced oxidative stress and histomorphological changes in ovary of female Wistar rats. *Pesticide Biochemistry and Physiology*. 117. 9-18.

Silbernagl S et Despopoulos A., 2001. Atlas de poche, Edition Lavoisier, 3^{ème} édition, p 303.

Silva Pinto B.G., Marques Soares T.K., Azevedo Linhares M., Castilhos Ghisi N., 2020. Occupational exposure to pesticides: Genetic danger to farmworkers and manufacturing workers – A meta-analytical review. *Science of The Total Environment*.

Silve C et Linglart A., 2011. Maladies hormonales : une enzyme majeure, la protéine kinase A en cause. *The New England Journal of Medicine*, 9 juin 2011.

Svane D., Larsson B., Alm P., Andersson K E., and Forman A., 1993. Endothelin-1: immunocytochemistry, localization of binding sites, and contractile effects in human uteroplacental smooth muscle. *Am J Obstet Gynecol* 168, 233-241.

Tahir M., Justin k., Vemo B., Chongsi M., Tchoffo H., Djuissi N., Dongmo B et Ngoula F., 2019. Effects of Lambda cyhalothrin on Reproductive Characteristics in Pregnant Rabbit doe (*Oryctolagus cuniculus*). *Focus on Medical Sciences Journal*. Volume 5.

Talevi R et Gualtieri R., 2004. *In vivo versus in vitro fertilization*. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 115 Suppl 1, S68-71.

Tanfin Z., Leiber D., Robin P., Oyeniran C., and Breuiller-Fouche M., 2010. Endothelin-1: Physiological and pathological roles in myometrium. *Int J Biochem Cell Biol*.

Theau-Clément M., 2008. Facteurs de réussite de l'insémination chez la lapine et méthodes d'induction de l'oestrus. *INRA Prod. Anim.*, 2008, 21 (3), 221-230.

Thibault C., 1967. Analyse comparée de la fécondation et de ses anomalies chez la brebis, la vache et la lapine. *Ann. Biol. Anim. Bioch. Biophys.*, 7(1), 5-23.

Thibault C., Levasseur M.C., 2001. La reproduction chez les mammifères et l'homme. Editions Quae 940p.

Van Agthoven J., 2010. Etude Structurale du Système Prolactine/Récepteur de la Prolactine. Thèse de doctorat en biologie de l'Université Paris Descartes, France.

Varayoud J., Durando M., Ramos J., Milesi M., Ingaramo P., Muñoz-de-Toro M et Luque E., 2016. Effects of a glyphosate-based herbicide on the uterus of adult ovariectomized rats. *Environmental Toxicology*. 32. 1191-1201.

Varga M., 2013. *Textbook of Rabbit Medicine E-Book*. Elsevier Health Sciences 507p.

Wardani N., Respatiningrum R., Laili A., Hidayati D., Soeharto S et Sujuti H., 2019. Cypermethrin triggers apoptosis, depletes granulosa cells, and induces endometrium thinning in female rats. *Asian Pacific Journal of Reproduction*. 8. 141-147.

Wu SP., Li R & DeMayo FJ., 2018. Progesterone receptor regulation of uterine adaptation for pregnancy. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 29 481-491. (<https://doi.org/10.1016/j.tem.2018.04.001>)

Yadav I.C et Devi N.L., 2017. Pesticides Classification and Its Impact on Human and Environment. *Environmental science and engineering*. Volume 6 : 140-158.

Yen S.S.C., Hoff J.D., Lasley B.L., 1980. Induction of prolactin release by LRH and LRF-against. *Life Sci.*, 26, 1963-1967.

Zerrouki Daoudi N., Lebas F., Gacem M., Meftah I., Bolet G., 2014. Reproduction performances of a synthetic rabbit line and rabbits of local populations in Algeria, in 2 breeding locations. *World Rabbit Science*. 22: 269-278.

Zhang R., Dong J., Chen J., Ji Q., Cui J., 2013. The Sublethal Effects of Chlorantraniliprole on *Helicoverpa armigera* (Lepidoptera: Noctuidae). *Journal of Integrative Agriculture*. Volume 12(3): 457-466.

Site web

Index des produits phytosanitaires à usage agricole., 2015. Ministère de l'Agriculture, du développement rural et de la pêche. <http://madrp.gov.dz>.

Romain Loury (24 février 2020). Le marché mondial des pesticides les plus toxiques. <http://www.journaldelenvironnement.net/article/le-marche-mondial-des-pesticides-les-plus-toxiques,103701>.

Statista : <https://fr.statista.com/infographie/11599/chiffre-affaires-pesticides-produits-phytosanitaires-dans-le-monde-et-par-region/>.

Syngenta : <http://profert.dz/fr/?wpdmact=process&did=MTg0LmhvdGxpbms=>.

Résumé

L'objectif de notre étude est d'évaluer l'effet d'une exposition aiguë au *Voliam Targo*[®], insecticide de nouvelle génération, sur les cornes utérines de lapines nullipares de souche synthétique. L'étude a été réalisée sur 18 lapines réparties en 3 lots constitués de 06 lapines chacun, un lot témoin 1ml d'eau distillé, un lot Exp1 traité avec une dose de 15 mg/kg/p.c et enfin, le lot Exp2 traité avec une dose de 40 mg/kg/p.c, ceci sur une période de 12 jours. Les lapines sont ensuite sacrifiées, les cornes utérines sont prélevées, pesées et fixées dans du formol à 10% pour une étude histomorphométrique. A la fin de l'expérimentation, on note aucune variation entre les lots traités et le lot témoin concernant les poids des lapines et celui des cornes utérines. L'étude histomorphométrique montre plusieurs résultats. Les épaisseurs du périmètre, myomètre et de l'endomètre des lots traités varient en comparaison au lot témoin. Le diamètre et la surface des glandes endométriales diminuent considérablement dans les deux lots traités par rapport au lot témoin. La taille des cellules épithéliales ainsi que de leurs noyaux varie également significativement entre le groupe témoin et les deux groupes expérimentaux.

Mots clés : *Voliam Targo*[®], lapines, souche synthétique, corne utérine, morphométrie, toxicité.

Abstract

The objective of our study is to assess the effect of acute exposure to *Voliam Targo*[®]; new generation insecticide, on the uterine horns of nulliparous rabbits of synthetic strain. The study was carried out on 18 rabbits divided into 3 groups consisting of 06 rabbits each; a control batch treated with 1 ml of distilled water, a batch Exp1 treated with a dose of 15 mg / kg / bw and finally, the batch Exp2 treated with a dose of 40 mg / kg / bw, this over a period of 12 days. At the end of the experiment, the rabbits are sacrificed, the uterine horns are removed, weighed and fixed in 10% formalin for a histomorphometric study. At the end of the experiment, no variation was noted between the treated batches and the control batch concerning the weights of the rabbits and that of the uterine horns. Histomorphometric study shows several results; The perimeter, myometrium and endometrium thicknesses of the treated batches vary compared to the control batch. The diameter and the surface of the endometrial glands seem to decrease considerably in the two treated batches compared to the control batch. The size of the epithelial cells as well as their nuclei also varied significantly between the control group and the two experimental groups.

Key words: *Voliam Targo*[®], rabbits, synthetic strain, uterine horn, morphometry, toxicity.