



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTRE 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

Effets d'une exposition à un pesticide sur la fonction ovarienne chez la lapine de souche synthétique

Réalisé par

M^{elle}. AIT NAMANE Sarah

M^{elle}. AOUALI Sihem

Membres du jury

Mr MOULOVA A.K.	MCA (UMMTO)	President
M ^{me} ZERROUKI N.	Professeur (UMMTO)	Promotrice
M ^{me} TLILI T.	Doctorante (UMMTO)	Co-promotrice
M ^{elle} AROUN R.	Doctorante (UMMTO)	Examinatrice
Mr KALEM A.	MCA (INCV-U.Blida1)	Examineur

Promotion 2021/2022

Remerciements

**A l'issue du cycle de notre formation nous tenons à remercier DIEU le
tout puissant.**

**Nos remerciements les plus sincères vont d'abord à notre promotrice Mme
ZERROUKI DAOUDI N, nous tenons à lui exprimer notre gratitude et
notre profond respect pour l'expérience enrichissante et pleine d'intérêt
qu'elle nous a fait vivre durant ce travail.**

**Nos vifs remerciements vont également à notre Co-promotrice Mme
TLILI.T ainsi qu'à Mlle AROUN R, pour leurs suivis et leurs conseils
précieux.**

**Nos chaleureux remerciements vont aux membres de jury pour avoir
accepté de juger notre présent travail, Mr MOULOUA A.K. de présider ce
jury et nous remercions Mr KALEM A maître de conférences de classe A
à l'institut des Sciences Vétérinaires de l'Université de Blida d'examiner ce
travail. Ainsi Mlle AROUN R d'avoir accepté d'évaluer ce travail**

**Nous tenons aussi à exprimer notre gratitude envers Mme BENSZRAI .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.**

**En fin toute personne qui a participé de près ou de loin à l'accomplissement
de ce mémoire soit sincèrement remerciée et les enseignants Remerciements**

Dédicaces

*Je dédie ce modeste travail, à mes chers grands-parents maternels et paternels
Hadjila, Bachir. Que Dieu les accueille dans son vaste paradis.*

Yamina, Said. Que Dieu les protège Inchallah.

A l'être la plus cher de ma vie, la prunelle de mes yeux, ma mère Karima.

*A l'homme, mon précieux offre de Dieu, qui doit ma vie, ma réussite et tout
mon respect, mon cher père Kamel.*

*A mon adorable princesse Narine petite sœur qui sait toujours comment
procurer la joie pour toute la famille.*

*A mes oncles et mes tantes ; Hamid, Salim, Sofiane, Brahim, Mebrouk,
Yassine, Mohammed, Nassima, Samia, Samiha, Tounsiya. Mes cousins et
cousines ;*

*Hicham, Ahmed, Housseem, Lyna, Manel, Damya, Nawel. Que Dieu leur
donne une longue et joyeuse vie.*

*Ma Tata Nawel t'es toujours dans notre mémoire tu me manque dieu
t'accueilleras dans son vaste paradis.*

A mes amis je vous souhaite une réussite dans tous les domaines.

*Sans oublier ma chère binôme Sihem une sœur à moi, pour tout son soutien
moral, sa patience et sa compréhension tout au long de ce projet, je
souhaiterai bien te voir si heureuse et plein de succès dans ta vie très chère*

A tous ceux que j'aime et qui m'aiment

«Merci»

Sarah

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail en témoignage de gratitude à :

A Mes très chers parents,

*Pour leur amour, leurs sacrifices et leurs soutiens et leurs encouragements
durant toutes mes années d'étude.*

«Qu'Allah les garde et les protège»

Dédicaces

A mes chers frères et sœurs

Qui m'ont toujours soutenu, encouragé et crus en moi.

A tous mes proches.

Qui m'ont toujours soutenu.

A mon adorable binôme Sarah

Pour sa complicité, pour tous les merveilleux moments qu'on a partagés ensemble, je te souhaite plein de succès.

A mes chères amies

Pour leur soutien

A tous ceux que j'aime et qui m'aiment

«Merci»

Sihem

Sommaire

Remerciements

Dédicaces

Sommaire

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

Introduction01

Partie Bibliographique

Chapitre I : Appareil génital de la lapine

I. Rappels anatomiques et physiologiques.....	02
1. Anatomie de l'appareil génital femelle	02
1.1. Ovaires.....	03
1.2. Oviductes	04
1.3. Cornes utérines	04
1.4. Vagin	04
1.5. Organes génitaux externes : vulve et glandes mammaires.	05
2. Différenciation ovarienne précoce.....	05
3. Physiologie de l'ovaire	06
3.1. Activité exocrine de l'ovaire	06
3.1.1. Ovogenèse	06
3.1.2. Folliculogenèse.....	08
4. Cycle ovarien.....	08
4.1. Phase follicule.....	08
4.2. Ovulation	09
4.3. Phase lutéale	10
5. Endocrinologie de la reproduction : l'axe hypothalamo-hypophyso- ovarien	10
5.1. Hormones sexuelles non stéroïdiennes	10
5.1.1. Gonadotrophin releasing hormone (GnRH)	10
5.1.2. Gonadotrophines: FSH (Follicle stimulating hormone), LH (Luteinizing hormone)	11
5.2. Mécanismes d'action des gonadotrophines	12
6. Activité endocrine de l'ovaire	13
6.1. Stéroïdogénèse.....	13

6.2.Hormones ovariennes	14
6.2.1.Œstrogènes.....	15
6.2.1.1.Œstradiol.....	15
6.2.2.Progestérone	16
7.Mécanismes d'action des hormones stéroïdes sexuels	17
7.1.Mode d'action et signalisation via les récepteurs des œstrogènes.....	17
7.1.2.Récepteurs d'œstrogènes nucléaires	18
7.1.2.1.Signalisation génomique directe.....	18
7.1.2.2.Signalisation génomique indirecte.....	18
7.1.3.Récepteurs d'œstrogènes membranaires	18
7.1.3.1.Signalisation indirecte non génomique	18
7.1.3.2.Signalisation indépendante du ligand récepteur des œstrogènes.....	19
7.2.Mode d'action et signalisation via les récepteurs des progestérones	20
7.2.1.Voie de signalisation génomique des RP	20
7.2.2.Voie de signalisation non génomique par des récepteurs membranaires	20
8.Autres hormones.....	21
8.1.Inhibines	21
8.2.Activines.....	21
8.3.Follistatine	21

Chapitre II : Pesticides

I.Pesticides.....	22
1.Définition d'un pesticide	22
2.Composition d'un pesticide	22
3.Formulation d'un pesticide.....	22
4.Classification des pesticides	23
4.1.Classification selon les ravageurs ciblés	23
4.2.Selon la classification chimique	23
5.Effet des pesticides	24
6.Voies d'exposition aux pesticides	25
7.Effet aigue.....	25
8.Effet des pesticides sur la reproduction	26
9.Effet cancérogènes.....	26
10.Effet des pesticides sur l'environnement	27
11.Effets des pesticides sur les animaux	27
12.Abamectine (ABA)	28
12.1.Propriétés physico-chimiques.....	29

12.2.Mode d'action.....	29
13.Toxicité d'abamectine	29

Partie Expérimentale

Chapitre III : Matériels et méthodes

1. Objectif de l'étude	33
2. Modèle animal	33
3. Examen histologique	34
4. Examen histologique	34
4.1. Examen microscopique.....	34
5.Mesures morphométriques	41
6.Analyse statistique.....	41

Chapitre IV : Résultats et discussion

1.Poids des lapines.....	48
2.Poids de l'appareil reproducteur et des ovaires	49
3.Histo-morphométrie de l'ovaire	51
3.1.Observation histologique.....	51
3.2.Epaisseur des couches de l'ovaire	57
3.3.Diamètres folliculaires.....	57

Conclusion et perspectives.....	60
--	-----------

Références bibliographiques

Résumé

Abstract

Liste de figures

Figure 1: Schéma de l'appareil génital de la lapine (Lebas et al., 1996).....	02
Figure 2 : Représentation schématique de l'organisation interne de l'ovaire ainsi que des follicules aux différents stades de leur développement (Anastacio, 2014).	03
Figure 3: L'ovogenèse chez les mammifères (D'après Tastart, 1982).	07
Figure 4: Structure du récepteur de GnRH (Robert and Millar., 2005).....	11
Figure 5: Activation du récepteur de GnRH et le signal de transduction conduisant à l'expression des gènes de FSH et LH et leur sécrétion (Karges et al., 2016).	12
Figure 6: La régulation des gonadotrophines (Dubest et Pugeat., 2005).....	13
Figure 7: Action des hormones gonadotropes sur les deux types cellulaires stéroïdogènes de l'ovaire : les cellules de la thèque interne et les cellules de la Granulosa (Migaud et al., 2016).....	14
Figure 8: Structures chimiques des œstrogènes endogènes (Fuentes and Silveyra., 2019)	15
Figure 9: La régulation hormonale en phase folliculaire et en période préovulatoire (Quang Nhuan., 2002).	16
Figure 10: Régulation hormonale en phase lutéale (Quang Nhuan., 2002).....	17
Figure 11: Voies génomiques et non génomiques de différents mécanismes de signalisation des œstrogènes (Fuentes and Silveyra., 2019).	19
Figure 12 : Les différentes voies de signalisations de la progestérone (Maudelonde., 2008).....	20
Figure 13: Les différentes familles de pesticides (Thany et al., 2013).	24
Figure 14 : Structure chimique de l'abamectine (Abdeltawabet al., 2016).	28
Figure 15 : Mécanisme d'action des avermectines chez les invertébrés (El-Saber Batiha et al., 2020). .	30
Figure 16 : Automate de déshydratation et d'inclusion de type Leica du laboratoire d'anatomo-pathologie de CHU de Tizi-Ouzou.....	35
Figure 17 : Les étapes d'enrobages.....	35
Figure 18 : Blocs de paraffine.	36
Figure 19 : Les étapes de réalisation des coupes (coupe l'Ech + étalement + place sur lame+ séchage).	36
Figure 20 : étuve.....	37
Figure 21 : Automates de coloration de type « Leica » du laboratoire d'anapath du CHU de T.O.	38
Figure 22 : Eukitt.....	39
Figure 23: Montage des lames.....	39
Figure 24 : Résumé de l'étude histologique.....	40
Figure 25 : Poids avant traitement et poids aux sacrifices des lapines, exprimés en (g) en fonction du lot.	48
Figure 26: Poids moyens en (g), de l'appareil reproducteur (P.A.R).	49
Figure 27 : Poids relatifs moyens en (g), de l'appareil reproducteur (PrAR).....	49
Figure 28 : Poids moyens en (g), des ovaires gauches (P.O.G) dans les différents lots.	50
Figure 29: Poids moyens en (g), des ovaires droits (P.O.D) dans les différents lots.	50
Figure 30: Organisation générale de l'ovaire. (TEM. Gx4) : Témoin, (TR. Gx4) : Lot traité 6mg/Kg/J. (M) : Médulla, (CO) : Cortex ovarien, (Fo) : Follicules, (Alb) : Albuginée. (EG) : Epithélium ger-	

minatif.....	52
Figure 31: Microphotographie de follicules primordiaux au sein des deux lots observés. (TEM Gx40) : Témoin. (Tr Gx40) : Lot traité avec 6 mg/Kg/J (OV) : Ovocyte, (C) : Cellule folliculeuse du follicule primordial.....	53
Figure 32: Microphotographie de follicules primaires observés dans les deux lots. (TEM Gx40) : Lot témoin. (TR Gx40) : Lot traité avec 6mg/Kg/J. (OV) : Ovocyte, (C) : Cellule folliculeuse du follicule primaire. (ZP) : Zone pellucide. (MB) : Membrane basa.....	53
Figure 33: Microphotographie de follicules secondaires observés dans les différents lots. (TEM Gx40) : Lot témoin. (TR Gx40) : Lot traité avec 6mg/Kg/J . (OV) : Ovocyte, (C) Cellule folliculeuse du fol- licule primaire. (ZP) : Zone pellucide. (MB) : Membrane basale. (Ti) : Thèque interne. (Te) : Thèque externe.....	54
Figure 34: Microphotographie de follicules tertiaire observés dans les deux lots. (TM. Gx10) : Lot témoin. (TR Gx10) : Lot traité avec 6mg/Kg (OV) : Ovocyte, (C) : Cellule folliculeuse du fol- licule primaire. (ZP) : Zone pellucide. (MB) : Membrane basale. (Ti) : Thèque interne. (Te) : Thèque externe. (Co) : Cumulus oophorus.....	55
Figure 35: Microphotographie de follicules de De Graaf observés dans les deux lots. (TEM. Gx10) : Lot témoin. (TR. Gx10) : Lot traité avec 6 mg/Kg/p.v. (OV) : Ovocyte, (C) : Cellules folliculair- es, (ZP) : Zone pellucide, (Te) : Thèque externe, (Ti) : Thèque interne, (ANT) : Antrum, (CR) : Corona radiata.....	

Liste des tableaux

Tableau III: Propriétés physico-chimiques principales de l'abamectine	31
Tableau IV : Consommables et les réactifs utilisés.....	36
Tableau V: Répartition des lapines en lots avec leurs poids initiaux	37
Tableau VI: Epaisseur des différentes couches de l'ovaire au saint des deux lots.....	57
Tableau VII : Diamètres des différents follicules au sien des deux lots	58

Liste des abréviations

2n : Une cellule diploïde est une cellule qui comporte deux paires de chromosomes homologues

ABA : Abamectine.

ADN : Acide Désoxyribonucleique.

ALB : Albuginée.

AMPc : L'adénosine monophosphate cyclique.

Ant: Antrum.

ATP: Adenosine triphosphate.

Bt : Bacillus thuringiensis.

C : Cellule folliculeuse

CO : Cortex ovarien.

CR : corona radiata.

DBD : Le domaine de liaison de l'ADN.

DDT : Dichlorodiphényltrichloroéthane.

EC : Les concentrées émulsionnables.

EG : Epithélium germinatif.

EGFR : Les récepteurs du facteur de croissance épidermique.

EGF-R : Récepteur du facteur de croissance épidermique.

ER : Les récepteurs des œstrogènes.

ER α : les récepteurs des œstrogènes alphas.

EW : Les émulsions concentrées.

EXP : Expérimentale.

FAO : L'organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture.

FO: Follicules.

FSH: Follicule stimulating Hormone.

g : Gramme.

GABA : Acide γ -aminobutyrique.

GnRH : Gonadotropine-Releasing Hormone.

HCG : Hormone chorionique gonadotrope humaine.

HDL : Lipoprotéine de haute densité.

hEGF: L'humain epithelial growth factor.

IGF-1: Insulin-like Growth Factor One.

LDL : Lipoprotéine de basse densité.

LH: Luteinizing Hormone.

M: Médulla.

MAPK : Les Mitogen-activated protein kinases.

MB : Membrane basale.

MG : Les microgranulés.

N : Noyau de l'ovocyte.

N : une cellule haploïde contenant un chromosome à une chromatide.

NR : Les récepteurs des hormones nucléaires.

NTD : Le domaine aminé terminal.

OV : Ovocyte.

P : la phosphorylation.

P.A.R : Poids moyens de l'appareil reproducteur.

P.O.D : Poids moyens des ovaires droits.

P.O.G : Poids moyens des ovaires gauches.

Pgp : Pglycoprotéine.

PKA : Protéines kinase A

PKC : Protéine kinase C.

PrAR : Poids relatifs moyens de l'appareil reproducteur.

SC : Les suspensions concentrées.

SC : Suspension concentrée.

SL : Les concentrés solubles.

SS : souche synthétique.

Te : Thèque externe.

TEM : Témoin.

TF : Les facteurs de transcription.

Ti : Thèque interne.

TR : Traité.

WG : Les granulés à disperser.

WP : Les poudres mouillables.

ZC : Zone corticale.

ZP : Zone pellucide.

µm: Micromètre.

Introduction

Introduction

Les pesticides constituent un ensemble complexe de molécules aux propriétés physico-chimiques différentes. Ils se caractérisent par leur stabilité et leur résistance aux processus de dégradation dans l'environnement (**Marliere, 2000**). Ils sont des substances qui peuvent prévenir, détruire, repousser ou contrôler tout animal nuisible et toute maladie causée par des micro-organismes ou des mauvaises herbes indésirables (**Boland et al., 2004**).

En Algérie, l'utilisation des pesticides à usage agricole est de plus en plus fréquente, près de 400 substances actives de pesticides, dont environ 7000 spécialités, y sont commercialisées annuellement. La loi n° 87-17 du 1er aout 1987 relative à la protection phytosanitaire régit les aspects relatifs à l'homologation, l'importation, la fabrication, la commercialisation, l'étiquetage, l'emballage et l'utilisation des pesticides (**Bouziani, 2007**).

Par ailleurs, de nombreuses études épidémiologiques suggèrent une corrélation entre l'utilisation professionnelle des pesticides et l'apparition de certaines pathologies dans les populations concernées. Des effets cancérigènes, neurotoxique et perturbation endocrinienne des pesticides ont été mis en évidence chez l'animal. La question des risques pour l'homme est donc posée tant au niveau professionnel qu'à celui du consommateur (**Merhi, 2008**).

En ce sens, notre étude a pour objectif d'identifier l'effet de l'abamectine sur les structures ovariennes chez lapines nullipares de souche synthétique (SS). Ceci en étudiant quelques paramètres morphométriques de l'ovaire sur des lames histologiques.

Ce manuscrit se compose de deux parties ; une partie rappels bibliographiques dédiée aux rappels anatomo-physiologique de l'appareil reproducteur de la lapine (l'ovaire) ainsi qu'aux généralités sur les pesticides La deuxième partie concernel'étude expérimentale ; une partie matériels et méthode suivis de résultats et discussion et nous terminons par une conclusion et quelques perspectives et la liste des références bibliographiques.

Partie
Bibliographique

Chapitre I

Appareil génital de la lapine

I. Rappels anatomiques et physiologiques

1. Anatomie de l'appareil génital femelle

Le système reproducteur de la lapine est organisé de la même manière que celui des autres mammifères (Gidenne, 2015).

Chez la lapine l'appareil génital, comprenant les gonades et le tractus génital (Garreau et al. 2015), comprend deux ovaires, deux oviductes, deux utérus, deux conduits cervicaux, un vagin et une vulve (Barone, 1973 ; Zerrouki, 2006), (Figure 1).

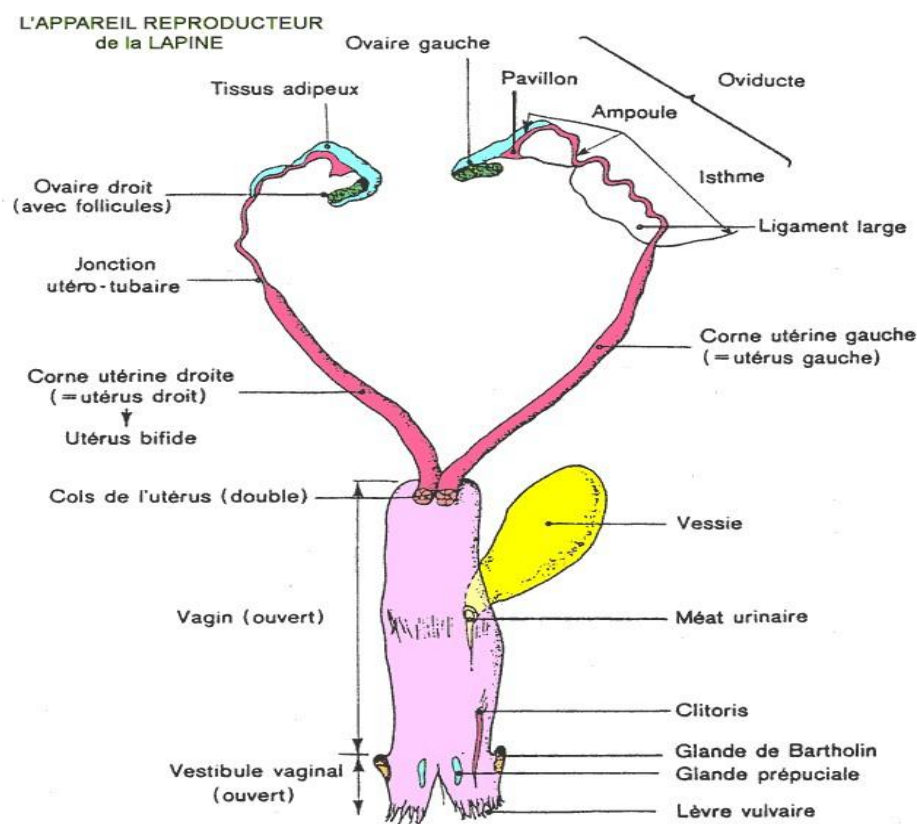


Figure 1: Schéma de l'appareil génital de la lapine (Lebas et al.,1996).

1.1. Ovaires

Les ovaires ou les gonades femelles sont les organes de l'ovogenèse c'est-à-dire le siège de la formation des ovules (**Garreau et al., 2015**), ce sont deux glandes paires et symétriques de forme oblongue, allant de 1 à 2 cm dans leur plus grande dimension. Situé dans la cavité abdominale des deux côtés de la région lombaire et relié à la paroi abdominale par le mésoovarium (**Salissard, 2013**).

La face externe des ovaires est entourée d'une couche fibreuse appelée albuginée, elle-même recouverte extérieurement d'une couche de cellules épithéliales cuboïdes formant l'épithélium germinatif (**Anastacio, 2014**).

À la périphérie de l'ovaire se trouve la zone fonctionnelle de l'ovaire, appelée Cortex ovarien, qui se compose de nombreux follicules contenant des gamètes femelles (ovule) à différents stades de développement (**Alizée, 2017**).

Au centre de l'ovaire la médulla ovarienne, zone parenchymateuse est principalement composée de tissu conjonctif lâche et un grand réseau de vaisseaux sanguins et lymphatiques situé dans la partie la plus interne de l'ovaire (**Anastacio, 2014**), (**Figure 2**).

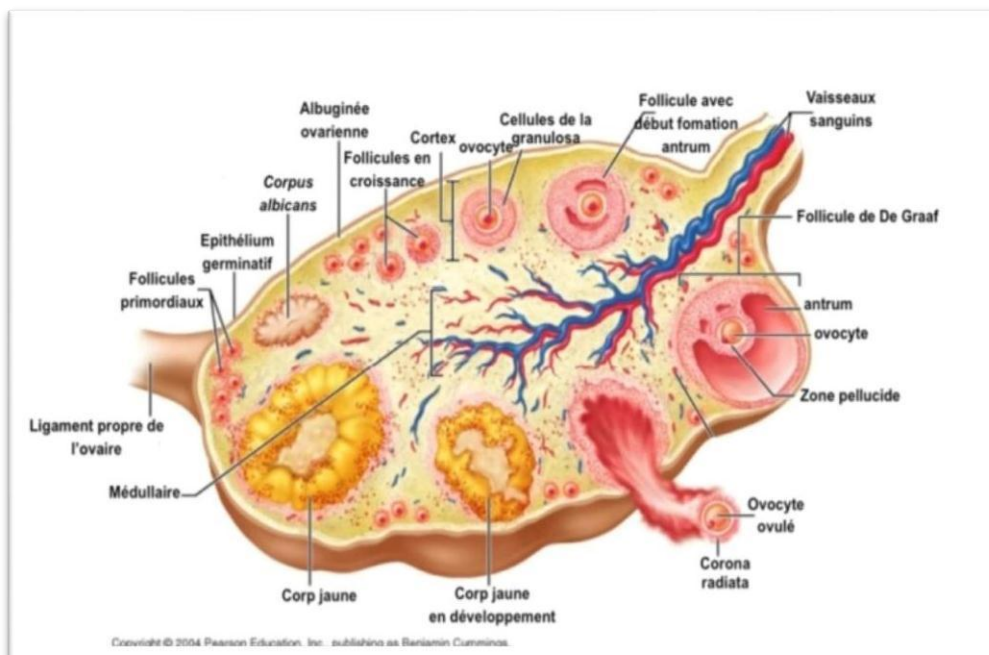


Figure 2 : Représentation schématique de l'organisation interne de l'ovaire ainsi que des follicules aux différents stades de leur développement (**Anastacio, 2014**).

Dans l'ovaire, deux mécanismes surviennent, l'ovogénèse et la folliculogénèse. Ils sont primitif pendant la vie fœtale et se continuant durant toute la vie de la femelle (**Monniaux et al., 2009**).

L'ovaire d'une lapine non gestationnelle se distingue par la présence de nombreux follicules primordiaux dans le stroma. Contrairement à la lapine gravide qui est presque entièrement occupée par les corps jaunes (**Othmani et Bennazoug, 2005**).

1.2. Oviductes

Le pavillon, l'ampoule et l'isthme qui composent l'oviducte lieu de fécondation, se trouvent sous les ovaires (**Lebas et al., 1996**). ils mesurent entre 10 et 16 cm chez la lapine (**Garreau et al., 2015**) ;

- **Pavillon** : organe de captation, Il s'ouvre dans la cavité péritonéale, il recouvre l'ovaire pour recevoir l'ovocyte lors de l'ovulation.
- **Ampoule** : c'est le siège de la fécondation. La présence de nombreuses cellules ciliées dans la lumière de ce tube contribue à la transition des gamètes.
- **Isthme** : la zone la plus allongée et étroite, qui débouche dans la corne utérine au niveau de la jonction utéro-tubaire.

1.3. Cornes utérines

L'utérus de la lapine est constitué de deux cornes utérines cylindriques, reliées postérieurement en un seul corps (**Lebas et al., 1996**).

Habituellement elles mesurent de 10 à 12 cm de long sur 4 à 7 mm de diamètre. Quoique, ces mesures peuvent varier énormément en fonction de l'âge et de l'état biologique de la lapine (**Garreau et al., 2015**).

Chaque corne a son propre col (ou cervix) de 2 cm de long, qui mène directement dans le vagin, Elles accueillent les ovules fécondés qui s'implantent dans la muqueuse utérine, (**Garreau et al., 2015**).

1.4. Vagin

C'est l'organe copulateur chez la lapine, ou la semence est déposée lors de l'accouplement. Il est aplati mesure 4 à 8 cm de long. Le vestibule vaginal mesure 2 à 3 cm de

long, suivi du vagin, les glandes de Bartholin et glandes préputiales de la femelle sont situées à ce niveau (**Gidenne, 2015**).

1.5. Organes génitaux externes : vulve et glandes mammaires.

- **Vulve** : Est composée de deux paires : les grandes lèvres externes, recouvertes de poils et les petites lèvres internes est plus fines. Leur aspect varie selon l'état biologique de la lapine : en temps normal, elles sont rose pâle, mais en période de réceptivité sexuelle, elles vont avoir tendance à gonfler et à virer au rouge-violacé (**Salissard, 2013**). Le Clitoris est très développé 2 à 3 cm de long quand il sort de la commissure inférieure de la vulve de la lapine (**Gidenne, 2015**).
- **la glande mammaire** : sont réparties en deux rangées dans le tissu adipeux ventro-latéral de la lapine, s'étendent de la région thoracique jusqu'à la région inguinale. Il y a généralement 4 paires : une paire axillaire, une thoracique, une abdominale et une inguinale. Cependant certaines lapines en ont 5 voire 6 paires. Chaque mamelon contient 5 à 6 canaux évacuateurs et correspond à une glande mammaire indépendante. Le tissu mammaire est difficilement palpable en temps normal mais se développe fortement avant la gestation et pendant l'allaitement, où il devient clairement visible (**Salissard, 2013**).

2. Différenciation ovarienne précoce

La différenciation ovarienne est administrer par plusieurs réseaux de gènes, ce n'est pas un phénomène passif. Ils régulent toutes les étapes de la différenciation ovarienne, dont la formation des gonades, la différenciation des cellules somatiques, l'initiation de la méiose des ovogonies et la constitution des follicules primordiaux (**Adrienne, 2011**).

Au cours de la vie fœtale, Les crêtes génitales se forment très tôt chez les mammifères. L'ébauche gonadique primitive est constituée des crêtes génitales, la prolifération des cellules de l'épithélium cœlomique et du mésenchyme sous-jacent conduisent à la création des crêtes génitales sur la face ventro-médiane du mésonephros (**Adrienne, 2011**).

On parle de gonades indifférenciées, suite à la colonisation des crêtes génitales par les cellules germinales primordiales et les cellules somatiques (**Adrienne, 2011**).

La différenciation des gonades commence au 16^{ème} jour post-fécondation, Chez la femelle comme chez le mâle et les premières divisions ovogoniales sont observées 10 jours avant la naissance chez la lapine (**Garreau et al., 2015**).

3. Physiologie de l’ovaire

L’ovaire exerce une double fonction ovarienne (**Alizée, 2017**) :

- Fonction gamétogénèse ou exocrine, on parle d’ovogénèse et la folliculogénèse, qui favorise la croissance et maturation du follicule ovarien avec l’expulsion d’un ovocyte mature : c’est l’ovulation.
- Fonction endocrine : sécrétion d'hormones stéroïdes (œstrogènes et progestérone).

Ces deux fonctions ovariennes, se développent dans la même unité anatomique : le follicule ovarien (**Alizée, 2017**).

3.1. Activité exocrine de l’ovaire

3.1.1. Ovogénèse

Le terme ovogénèse fait référence à un ensemble de processus qui commencent tout au long du développement embryonnaire, dès le 21^{ème} jour les divisions ovogonies débutent et se continuent jusqu’à la naissance (**Salissard, 2013**).

C’est l’évolution des cellules germinales, qui sont à l’origine de la formation des gamètes femelles. Ils débutent par la phase de division vif des cellules de la lignée germinale dans les cordons viagères, pour produire un stock d’ovogonies qui est définie et définitif à la naissance : c’est la phase germinale, Ces cellules germinales arrêtent leur prolifération mitotique afin d’entrer en prophase I de méiose (**Danielle et al., 2009**).

Chez la plupart des mammifères, le clivage des ovogonies par mitose est achevé avant la naissance ou juste quelques jours après la naissance chez le lapin (**Danielle et al., 2009**).

Les ovogonies ou les cellules souches entrent en phase de croissance, ils se différencient en ovocytes primaires (immature). Ces ovocytes I au stade diploïdes (2n chromosomes) amorcent leur première division méiotique qui reste bloqué en fin de prophase I. Ces cellules diploïdes donnent après division au niveau des chromosomes des cellules haploïdes (n chromosomes) et ce juste après la naissance (**Adrienne et al., 2011**).

Chaque ovocyte I formé, est cerné de quelques cellules somatiques aplaties qui se différencient en cellules de granulosa, pour créer un follicule primordial (Adrienne et al., 2011).

Chez la lapine, c'est suite à l'ovulation provoquée par l'accouplement que l'ovocyte I termine sa division méiotique pour donner l'ovocyte II (Mature)(Garreau et al., 2015). En effet, la stimulation du vagin au niveau de coït qui permet d'expédier des signaux à l'axe hypothalamo-hypophysaire qui inciter le déclenchement de l'ovulation (Lobet 2013), (Figure 3).

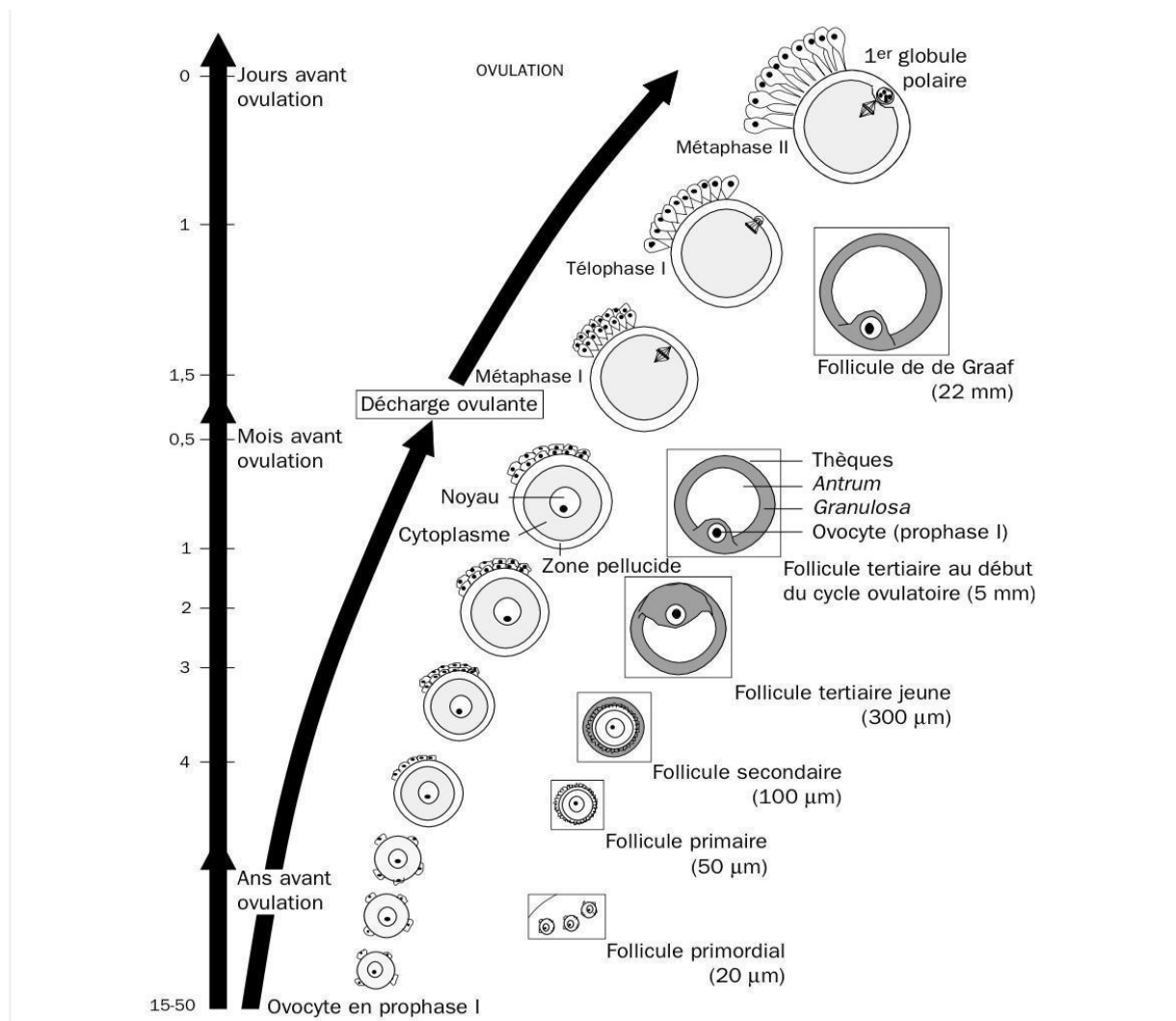


Figure 3: L'ovogenèse chez les mammifères (D'après Tastart, 1982).

3.1.2. Folliculogenèse

C'est l'ensemble d'enchaînement de différentes étapes par lesquelles le follicule primordial évolue vers un follicule mûr afin d'atteindre l'ovulation ou l'atrésie par apoptose. Elle débute lorsque le follicule primordial libéré de sa réserve à partir de la puberté, elle s'achève avec l'ovulation qui permet la libération d'un ovule fécondable dans l'appareil reproducteur féminin (**Monniaux, 2009**).

Les premiers follicules primordiaux se manifestent dès le 13ème jour de la vie de la lapine et donneront naissance à des follicules cavitaires vers l'âge de 10 semaines (**Mauléon, 1965**).

Parallèlement, le développement des ovaires se poursuit mais nettement moins vite que le reste des organes. Cependant une accélération de ce développement est observée à partir de 50-60 jours période qui correspond aux dernières étapes de la division méiotique (**Leba, 2016 ; Boussit, 1989**).

4. Cycle ovarien

4.1. Phase follicule

Elle correspond à la croissance du follicule primordial jusqu'au follicule mature de De Graaf prêt à ovulé. La croissance folliculaire se déroule en 4 grandes étapes : l'initiation (recrutement) ; la croissance folliculaire basale ; la sélection et la maturation pré ovulatoire avec acquisition de la dominance (**Young et al., 1999**).

Elle débute par un recrutement appelée aussi l'initiation d'un certain nombre de follicule primordial, c'est le phénomène par lequel un follicule primordial quitte le pool des follicules quiescents et débute son développement (**Young et al., 1999**).

L'initiation de la croissance folliculaire se définit par une augmentation du volume de l'ovocyte et l'entrer en prolifération des cellules de granulosa qui acquièrent une forme conoïdale dans les follicules primaires .A partir de deux couches de cellules de granulosa appelés les follicules secondaires. (**Monniaux, 2009**).

La croissance folliculaire basale débute par la conversion des follicules secondaires en follicules préantraux. Durant la formation du follicule à antrum, il est observé que le nombre

de récepteurs à LH sur les cellules de la thèque interne augmente alors que le nombre des récepteurs de la FSH sur les cellules de la granulosa reste constant (**Young et al., 1999**).

Le follicule en croissance devient sélectionnable et se définit uniquement par la taille qui est plus grande est comprise entre 5 et 8 mm, néanmoins il n'y a pas de différence morphologique avec les autres follicules sélectionnés ; sur le plan fonctionnel, le follicule sélectionné se caractérise essentiellement par l'apparition d'une activité aromatasase dans les cellules de la granulosa et par une augmentation importante de la biosynthèse de l'œstradiol (**Young et al., 1999**).

La phase de maturation pré ovulatoire est caractérisée par une augmentation significative de la taille du follicule en raison de l'accumulation de liquide folliculaire dans l'antrum (**Young et al., 1999**). la taille de l'ovocyte n'augmente plus, la prolifération des cellules de granulosa diminue progressivement (**Monniaux, 2009**).

La durée du développement folliculaire global chez la lapine est de 97 jours. Le développement folliculaire se produit plus rapidement, mais il prend plus de temps en comparaison à un cycle sexuel de 10 jours chez la lapine (**Monniaux, 2009**).

4.2. Ovulation

L'ovulation est un processus complexe au cours duquel sont induits à la fois la reprise de méiose de l'ovocyte, l'expansion du cumulus, la rupture du pôle apical du follicule, et la restructuration tissulaire associée à la différenciation cellulaire nécessaire à la formation du corps jaune (**Derouin et al., 2019**).

Chez la lapine (les lagomorphes), l'ovulation provoquée par les stimuli associé au coït (**Lebas, 1996**). L'ovulation n'intervient qu'en présence de stimuli extérieurs, principalement l'accouplement dans les conditions naturelles. L'ovulation peut également être déclenchée par stimulation mécanique, chevauchement entre femelles ou avec un mâle stérilisé (**Salissar, 2013**). Le nombre d'ovulation par cycle sexuel, est une caractéristique de chaque espèce dans le cas de la lapine ce sont polyovulantes et donc très prolifiques (**Monniaux, 2009**).

L'ovulation est provoquée par une série d'évènements, mais l'évènement clé qui la déclenche est une augmentation très significative des taux circulants de la LH sécrétée par l'hypophyse. Seuls les follicules qui expriment de nombreux récepteurs de LH à la surface des

cellules de granulosa sont capables d'ovuler en réponse au pic pré ovulatoire de LH (**Derouin et al., 2019**).

Chez les espèces à ovulation provoqué comme la lapine, il n'existe pas de rétrocontrôle induisant l'ovulation et la concentration seuil des œstrogènes sécrétée par les follicules matures n'agit que sur le comportement sexuel de la lapine, elle devient alors « réceptive » à l'accouplement (**Salissard, 2013**).

4.3. Phase lutéale

Après l'ovulation, c'est par la transformation morphologique et fonctionnelle des cellules de la thèque interne et de la granulosa du follicule ovulant qui forme le corps jaune.

La membrane basale entre la thèque interne et la granulosa se désorganise, les vaisseaux présents dans la thèque interne introduisent dans la granulosa ; et cela est dû à l'activité angiogénique présente dans le liquide folliculaire qui acquiesce cette pression vasculaire en formant le corps luteum. En dehors de la gestation la phase lutéale est stimulée par des hormones lutéotropes tels que LH et l'œstradiol. Le corps jaune augmente le taux de la sécrétion des hormones stéroïdiennes : progestérone, œstrogènes et androgènes. Ainsi que le taux circulant de progestérone qui reflète les étapes de croissance, maintien et régression du corps luteum (**Thibault et Levasseur, 2001**).

5. Endocrinologie de la reproduction : l'axe hypothalamo-hypophysaire-ovarien

La folliculogénèse et l'ovulation sont sous le contrôle direct du système hypothalamo-hypophysaire, qui intègre les facteurs endogènes et exogènes et les traduit par des modifications de sécrétion des gonadotrophines FSH et LH. Sont également régulés par de très nombreux autres facteurs, dont l'importance relative varie au cours de la folliculogénèse (**Monniaux et al., 2009**).

5.1. Hormones sexuelles non stéroïdiennes

5.1.1. Gonadotrophin releasing hormone (GnRH)

C'est une neurohormone, composée de dix acides aminés (décapeptide), est synthétisée par des neurones dans le noyau arqué et l'aire pré-optique de l'hypothalamus. La prolongation des axones vers l'éminence médiane où le décapeptide est libérée dans la circulation porte hypothalamo-hypophysaire, ce qui assure son transport vers les cellules gonadotropes de

l'adénohypophyse. La GnRH est sécrétée d'une façon pulsatile dont la fréquence diffère en fonction du cycle ovarien et le développement folliculaire. La stimulation de la sécrétion de gonadotrophines par l'hypophyse est déterminée par la fréquence de pulses de GnRH. En conséquence, la FSH répond à des fréquences lentes de GnRH. Tandis que, la LH est synthétisée pour des fréquences rapides (Migaud et al., 2016), (Figure 04).

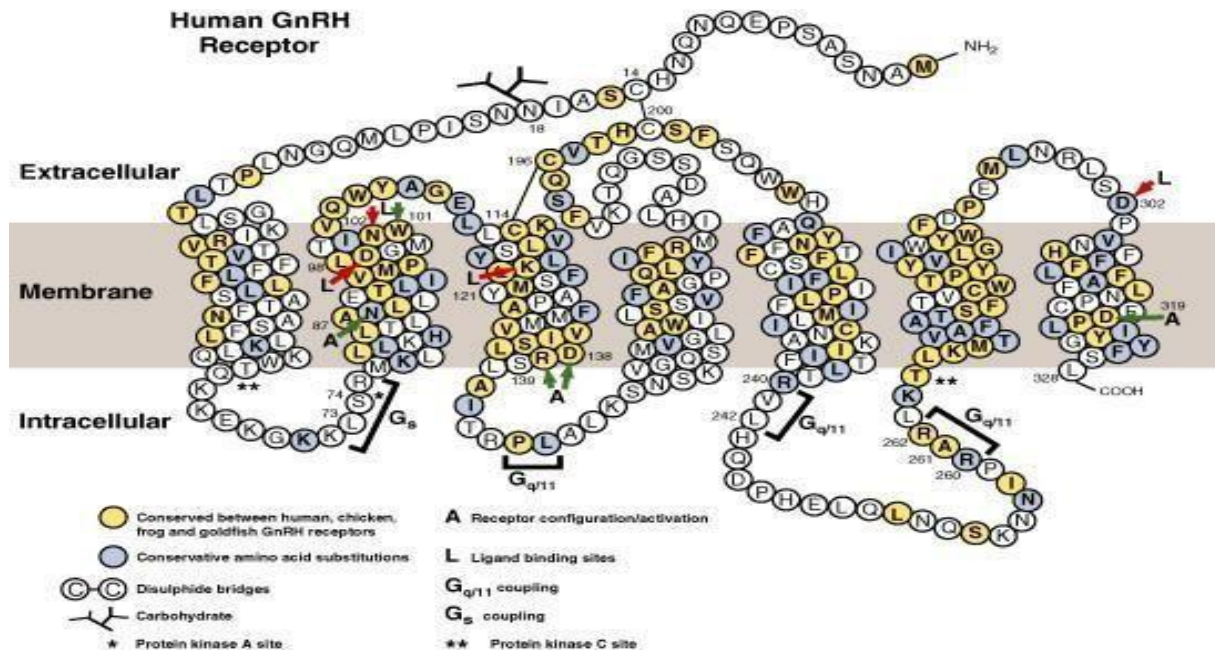


Figure 4: Structure du récepteur de GnRH (Robert and Millar., 2005).

5.1.2. Gonadotrophines: FSH (Follicle stimulating hormone), LH (Luteinizing hormone)

Les gonadotrophines (FSH, LH) sont des glycoprotéines constituées de deux sous unités différentes (α et β), liées d'une façon non covalentes. La sous-unité alpha est commune aux 4 hormones : FSH, LH, hCG et TSH, la sous-unité bêta est spécifique. La LH et la FSH sont synthétisées et sécrétées par les cellules de l'antéhypophyse, est sont stockées dans des granules de sécrétion. Sous l'effet d'un stimulus sécrétoire, les granules libèrent leur contenu dans la circulation par exocytose sous l'action pulsatile de la GnRH (Dubest et Pugeat, 2005).

Les gonadotrophines ont un rôle essentiel dans le développement folliculaires et aussi la fonction endocrine des gonades. La FSH agit sur les ovaires en favorisant la croissance des follicules et la sécrétion des œstrogènes. La LH agit également sur les ovaires en provoquant l'ovulation et à la formation du corps jaune. Elle participe au contrôle de la sécrétion des œstrogènes et de la progestérone (Quang Nhuan, 2003).

5.2. Mécanismes d'action des gonadotrophines :

Les récepteurs des gonadotrophines sont des récepteurs couplés à la protéine G qui est composé de trois domaines : un domaine extracellulaire, site de liaison à l'hormone, un domaine transmembranaire à sept hélices et un domaine intracellulaire lié à la protéine G (Dubest et Pugeat, 2005).

- Récepteur de la LH : est une glycoprotéine membranaire qui se trouve sur les cellules de la thèque interne et sur les cellules de la granulosa à partir du stade pré-ovulatoire. Il est commun à LH et à hCG.
- Récepteur de la FSH : Dans sa partie transmembranaire, elle présente une forte homologie avec celle de la LH. C'est sur les cellules de la granulosa qu'il se trouve.

La liaison de l'hormone à son récepteur active la protéine G, qui va stimuler l'adénylate cyclase, puis elle active la synthèse de l'adénosine monophosphate cyclique (AMPc) à partir de l'ATP qui se fixe à la protéine kinase A qui active la phosphorylation des protéines activant l'expression de gènes. (Dubest et Pugeat, 2005), (Figure 5).

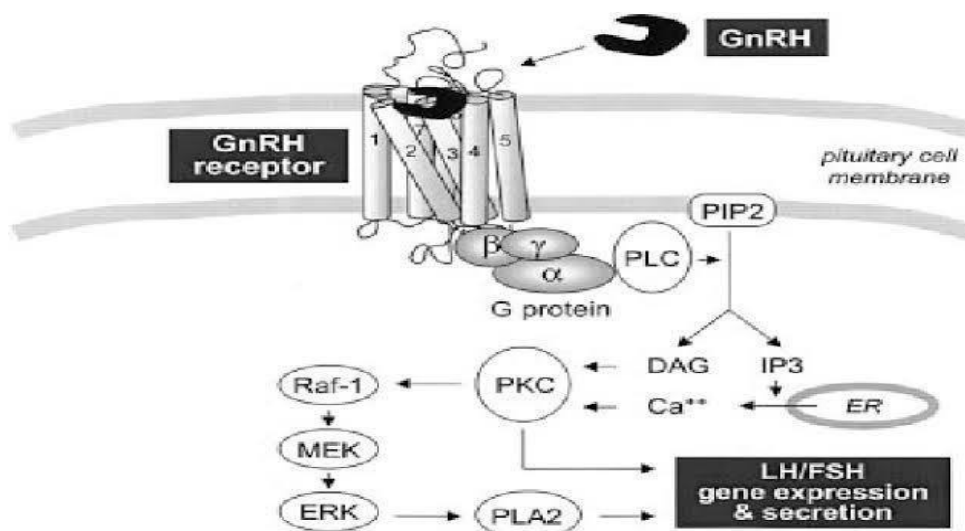


Figure 5: Activation du récepteur de GnRH et le signal de transduction conduisant à l'expression des gènes de FSH et LH et leur sécrétion (Karges et al., 2016).

La libération de GnRH et des gonadotrophines est contrôlée par l'ovaire à partir des hormones stéroïdes en exerçant des rétrocontrôles positifs ou négatifs sur l'hypothalamus et l'hypophyse via leurs récepteurs spécifiques (Migaud *et al.*, 2016), (Figure 6).

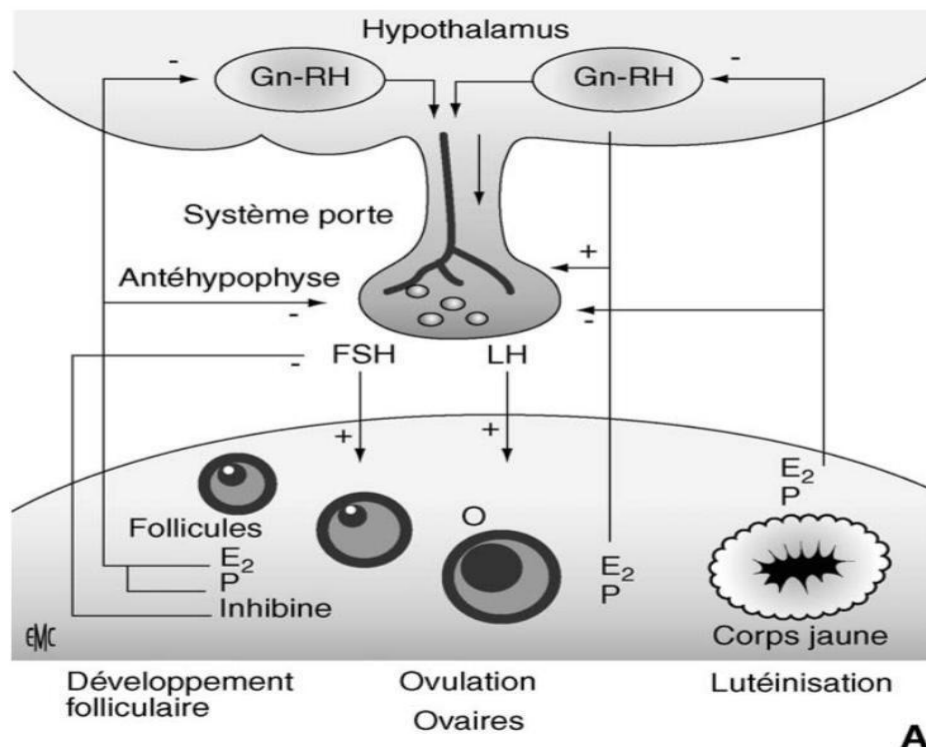


Figure 6: La régulation des gonadotrophines (Dubest et Pugeat.,2005).

6. Activité endocrine de l'ovaire

6.1. Stéroïdogénèse

Le lieu principal de la sécrétion d'hormones stéroïdes sexuelles est l'ovaire, essentiellement les œstrogènes et la progestérone ainsi que les androgènes qui sont des stéroïdes synthétisés à partir du cholestérol pris dans la circulation périphérique sous forme de LDL ou de HDL sont stockés dans les cellules stéroïdogènes sous forme d'esters de cholestérol (Thibault et Levasseur, 2001).

Au niveau du follicule ovarien, on distingue deux types de cellules stéroïdogènes : les cellules de la thèque interne et les cellules de la granulosa, la transformation du cholestérol en progestérone et en testostérone est assurée par les cellules de la thèque, les cellules de la

granulosa assurent la synthèse des œstrogènes à partir des androgènes (Thibault et Levasseur, 2001).

La LH exerce son action en se fixant sur des récepteurs de la LH situés sur les cellules de la thèque où elle stimule la conversion du cholestérol en prégnolone ; ainsi la FSH se fixe sur son récepteur situé sur les cellules de la granulosa et exerce un rôle dans le contrôle de l'activité aromatasase. Elle induit le récepteur de la LH dans la granulosa du follicule préovulatoire, la LH stimule ainsi la sécrétion de progestérone qui devient importante après l'ovulation et la transformation des cellules de la granulosa en cellules lutéales (Thibault et Levasseur, 2001), (Figure 7).

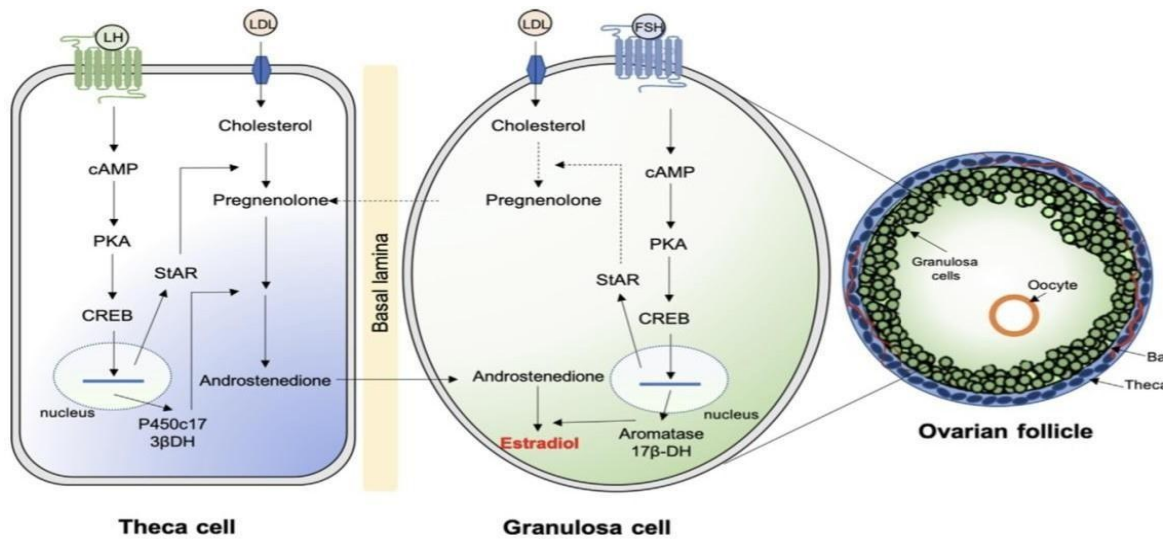


Figure 7: Action des hormones gonadotropes sur les deux types cellulaires stéroïdogènes de l’ovaire : les cellules de la thèque interne et les cellules de la Granulosa (Migaud et al., 2016).

6.2. Hormones ovariennes

L’axe gonadique stimule la production des hormones sexuels par l’ovaire qui assure leurs sécrétion à partir de la biosynthèse du cholestérol : les œstrogènes (l’œstradiol), les progestagènes (progestérone), les androgènes (Migaud et al., 2016).

6.2.1. Œstrogènes

Ce sont des hormones sexuelles femelles, qui déterminent l'apparition des caractères sexuels secondaires femelles. Les œstrogènes sont synthétisés en grande partie dans les ovaires, principalement par les cellules de la thèque interne des follicules, sous forme 17- β -œstradiol (E2), l'œstrone (E1) et l'œstriol (E3) par le placenta lors de la gestation (**figure 8**). Un taux élevé d'œstrogènes semble nécessaire pour le déclenchement du comportement d'œstrus : acceptation de l'accouplement chez la lapine (**Lebas, 2016**).

6.2.1.1. Œstradiol

C'est un 17- β -stéroïde, principale hormone sexuelle œstrogénique. Il est sécrété par les ovaires. Sa synthèse se fait à partir de la testostérone. C'est l'hormone "de la femelle". Le 17- β -œstradiol est en partie transformé en œstrone dans le sang (**lebas, 2016**).



Figure 8: Structures chimiques des œstrogènes endogènes (**Fuentes and. Silveyra.,2019**)

➤ Rôle d'œstradiol

En début de phase folliculaire, ou les taux de 17- β -œstradiol ou œstradiol (E2), produites par les follicules restent faibles. L'E2 exerce alors un rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire. Au niveau hypothalamique où il diminue la synthèse et la sécrétion de GnRH, et au niveau l'ante-hypophysaire où il diminue la réponse des gonadotrophines (FSH et LH) à la GnRH (**Derouin et al., 2019**).

En fin de phase folliculaire, la concentration d'E2 s'élève jusqu'à atteindre le seuil à partir duquel le rétrocontrôle devient positif. L'œstradiol exerce un rétrocontrôle positif sur la sécrétion de gonadotrophines, cette libération de la GnRH va stimuler l'antéhypophysaire en augmentant la sécrétion de LH qui va inciter le pic préovulatoire de la LH, qui provoque l'ovulation (Derouin *et al.*, 2019), (Figure 9).

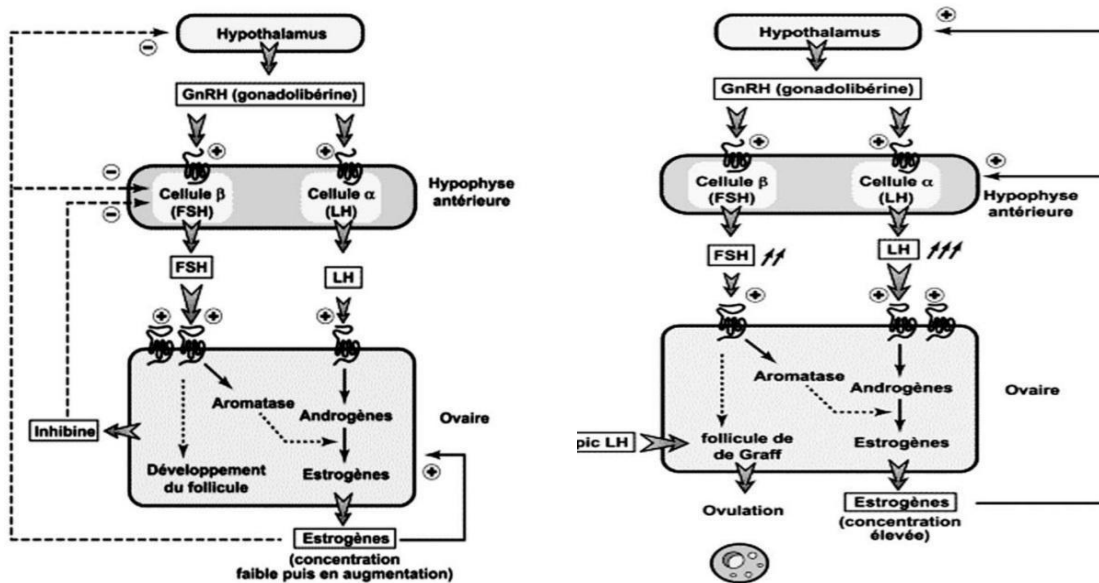


Figure 9: La régulation hormonale en phase folliculaire et en période préovulatoire (Quang Nhuan., 2002).

6.2.2. Progestérone

Hormone stéroïdienne principalement sécrétée en deuxième phase du cycle ovarien après l'ovulation, lors de la formation des corps jaunes (les cellules de la granulosa du follicule de De Graaf) durant la phase lutéale. La progestérone est également sécrétée par le placenta, est l'hormone de la mi-gestation : importante dans la préparation et le maintien de la grossesse. Elle stimule la différenciation cellulaire de l'épithélium utérin, provoquant l'apparition de la dentelle utérine et elle favorise le développement de la glande mammaire en interaction avec les œstrogènes en fin de gestation (Lebas, 2016).

Durant la phase lutéale, la concentration de progestérone est principalement élevée, La progestérone exerce un rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire elle entraînerait la diminution de la sécrétion pulsatile de la GnRH et donc de LH constatée pendant cette période du cycle (Dubest et Pugeat, 2005), (Figure 10).

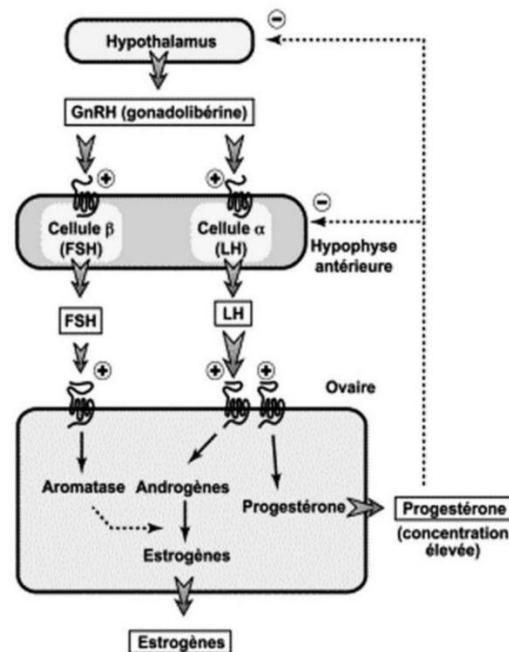


Figure 10: Régulation hormonale en phase lutéale (Quang Nhuan., 2002).

7. Mécanismes d'action des hormones stéroïdes sexuels

7.1. Mode d'action et signalisation via les récepteurs des œstrogènes

Les récepteurs des œstrogènes (ER) qui ont un membre de la superfamille des récepteurs des hormones nucléaires (NR). Il existe deux formes de ce récepteur : le récepteur des œstrogènes alphas ($ER\alpha$) et le récepteur des œstrogènes betas ($ER\beta$). Qui partagent six domaines structurels communs et fonctionnels différents ont distingué (Fuentes et Silveyra, 2019). :

- La région A/B : exprime le domaine aminé terminal (NTD), qui est impliqué dans l'activation de la transcription génique.
- La région C : représente le domaine de liaison de l'ADN (DBD), contribue à la dimérisation des ER et la liaison à des séquences spécifiques dans la chromatine, sous le nom d'élément de réponse aux œstrogènes (ERE).
- La région D : charnière qui relie les domaines C et E, qui est capable de se lier aux protéines du chaperon.
- La région E/F : le domaine de liaison des ligands.

Les œstrogènes ont la capacité de pénétrer dans la membrane plasmique et d'activer les cascades de signalisation intracellulaire par interaction avec ER α et ER β et/ou GPER1. Afin d'effectuer une régulation de l'expression génique par laquelle les complexes ER peuvent se fixer directement ou indirectement à l'ADN, les événements de signalisation médiés par les œstrogènes peuvent être divisés en génomiques et non génomiques (**Fuentes et Silveyra, 2019**).

7.1.2. Récepteurs d'œstrogènes nucléaires

7.1.2.1. Signalisation génomique directe

L'œstradiol se lie aux ER (ER : qui agissent comme des facteurs de transcription activés par les ligands) dans le cytoplasme. Le complexe se dimérise et se transloque vers le noyau, induisant des changements transcriptionnels dans les gènes où il se lie à la chromatine sensibles aux œstrogènes avec ou sans ERE (**Fuentes et Silveyra, 2019**), (**Figure 11**).

7.1.2.2. Signalisation génomique indirecte : (indépendants de l'ERE)

Les œstrogènes et sont basés sur l'activation de l'expression génique par des récepteurs d'œstrogènes qui ne lient pas directement l'ADN. Les complexes nucléaires E2-ER sont liés par des interactions protéine-protéine avec le complexe de facteurs de transcription (TF) qui entre en contact avec le promoteur du gène cible (**Bjornstron et Sjoberg, 2005**), (**Figure 11**).

7.1.3. Récepteurs d'œstrogènes membranaires

Ce mécanisme de signalisation a des réponses biologiques extrêmement rapides induites par les œstrogènes (**Fuentes et Silveyra, 2019**), (**Figure 11**).

7.1.3.1. Signalisation indirecte non génomique : indépendantes du ligand

L'œstrogène exerce des effets d'une façon indépendante de l'ER. Les actions non génomiques des œstrogènes impliquent souvent l'activation des mécanismes de transmission du signal avec la production ultérieure de seconds messagers intracellulaires, la régulation de l'AMPC et l'activation protéine-kinase des cascades de signalisation qui entraînent des changements indirects dans l'expression génique (**Fuentes and Silveyra, 2019**).

De plus, la liaison du GPER1 aux œstrogènes favorise l'activation dépendante des œstrogènes de l'adénylcyclase et du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) activent les cascades protéines-kinases conduisant à la phosphorylation(P) et en agissant à l'activation des ER impliquant une liaison directe aux ERE (**Bjornstron et Sjoberg, 2005**).

7.1.3.2. Signalisation indépendante du ligand récepteur des œstrogènes

L'ER peut en fait être activé en l'absence d'œstrogènes ou d'autres agonistes des récepteurs. Cette activation est déclenchée par la phosphorylation sur des résidus spécifiques (la sérine et la tyrosine) dans les récepteurs eux-mêmes, ou par leur association avec les corégulateurs. Ce mécanisme indépendant nécessite l'action des protéines kinase A (PKA), C (PKC), les composants en cascade de phosphorylation MAPK, ainsi que des cytokines inflammatoires (l'interleukine-2), des molécules (Fuentes et Silveyra, 2019).

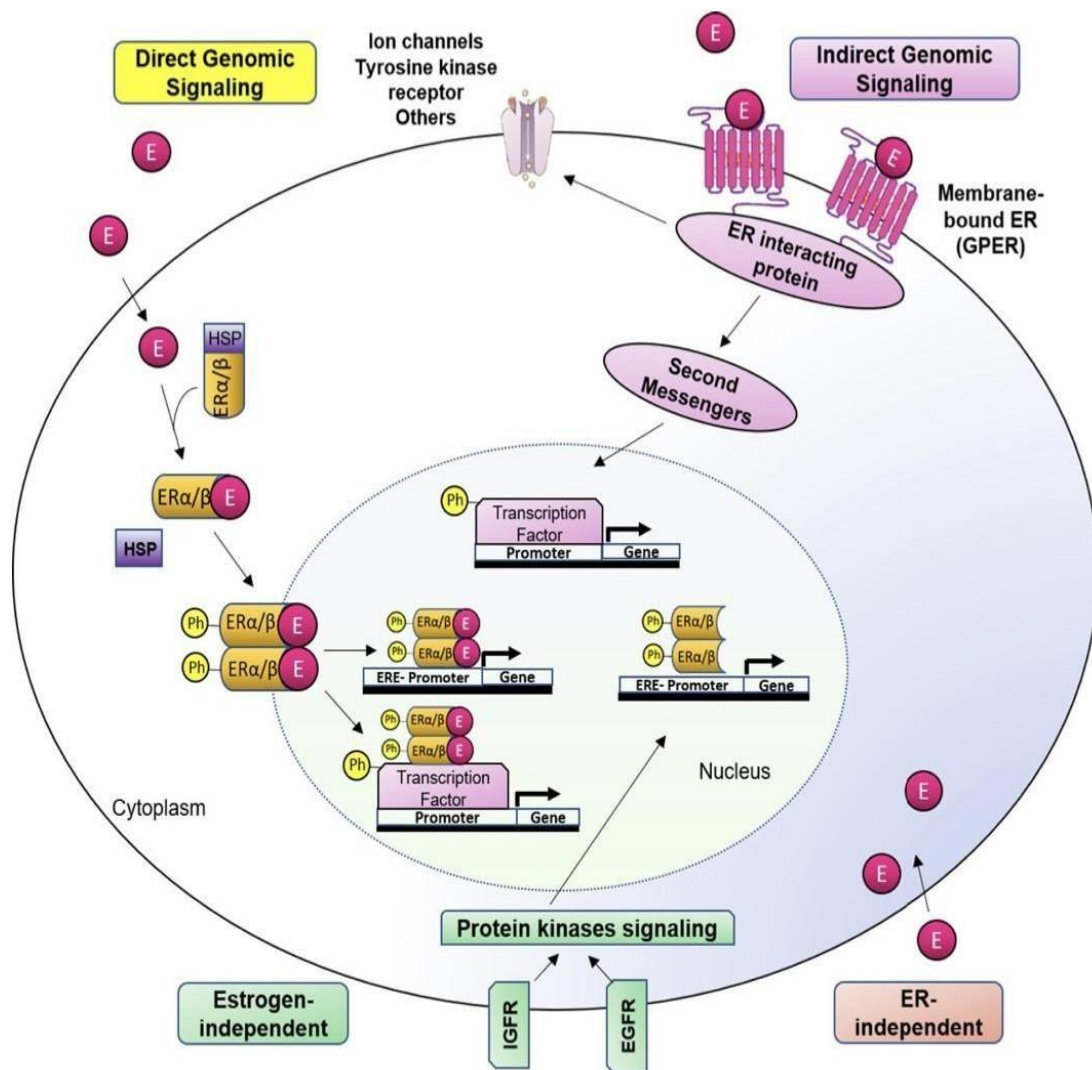


Figure 11: Voies génomiques et non génomiques de différents mécanismes de signalisation des œstrogènes (Fuentes and Silveyra., 2019).

7.2. Mode d'action et signalisation via les récepteurs des progestérones

Les récepteurs de progestérone qui sont un membre de la superfamille de 49 protéines nucléaire, au sous-groupe de 3C (RP-A, RP-B et RP-C) appartiennent au même gène. Les ligands des RP, nucléaires ou membranaire, sont la progestérone, les progestatifs de synthèse (Maudelonde, 2008).

7.2.1. Voie de signalisation génomique des RP :

Une fois la liaison de progestérone activé, le RP se fixe sur l'ADN au niveau de régions spécifiques de ERP. Son activité de régulation de la transcription tenue par l'extrémité NH2 terminale des RP-A et RP-B (AF1) est se déclenche des que le RP est fixé sur la l'ADN (Maudelonde, 2008).

7.2.2. Voie de signalisation non génomique par des récepteurs membranaires

La progestérone peut avoir aussi des effets rapides non génomiques, des récepteurs liés à la membrane cytoplasmique ont été identifiés chez le xénope, également des protéines de structure ont été identifiées chez l'homme, ayant une similarité avec la progestérone (Maudelonde, 2008).

- **Indépendantes du ligand :** Utilisation de la voie des facteurs de croissance en stimulant la sécrétion d'IGF-1 et d'EGF-R (Maudelonde., 2008), (Figure 12).

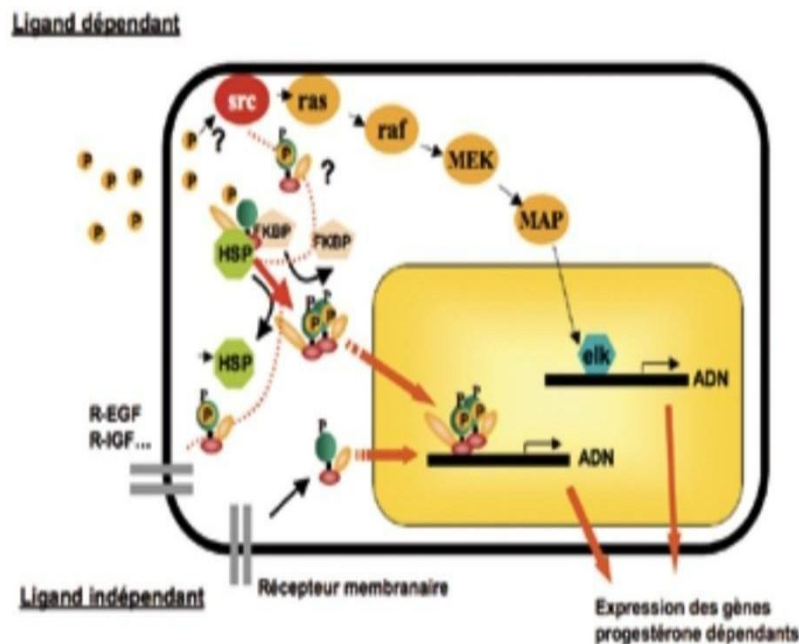


Figure 12 : Les différentes voies de signalisations de la progestérone (Maudelonde., 2008).

8. Autres hormones

8.1. Inhibines

Les inhibines sont des hétérodimères protéiques constitués de deux sous-unités. L'inhibine A : (α , β A) tandis que l'inhibine B : (α , β B). Les sous-unités sont reliées par des ponts disulfures. Les inhibines sont synthétisées dans l'ovaire par les cellules de la granulosa des follicules préantraux et antraux et dans les cellules de la thèque interne (**Dubest et Pugeat, 2005**). L'inhibine influence sur la fonction gonadotrope en diminuant l'activité gonadotrope (**Heffner, 2003**)

8.2. Activines

L'activine sont des peptides constituées d'un dimère de deux sous-unités β : β A β A, β A β B ou β B β B. Elles sont synthétisées dans l'ovaire, au niveau des cellules de la granulosa, elles décroissent l'activité aromatasase mais inhibent la sécrétion de progestérone. Au niveau hypophysaire où elles sont également synthétisées en stimulant la libération de la FSH, Elles joueraient un rôle autocrine et paracrine (**Dubest et Pugeat, 2005 ; Heffner, 2003**) .

8.3. Follistatine

La follistatine il s'agit d'une chaîne polypeptidique glycosylée simple, avec une homologie structurale avec l'human epithelial growth factor (hEGF) Son rôle serait inhibiteur de la production d'estrogènes par les cellules de la granulosa (**Dubest et Pugeat,2005**).

Chapitre II

Pesticides

I. Pesticides

1. Définition d'un pesticide

Traduction étymologique du terme pesticide est "tueurs de fléaux" à partir de la racine anglaise "Pest" désignant tout organisme vivant (virus, bactéries, champignons, herbes, vers, mollusques, insectes, mammifères...etc.) et du suffixe "Cide" qui signifie "tuer" (**El Azzouzi, 2013**).

Les pesticides sont des molécules dont les propriétés toxiques et chimiques permettent de lutter contre les organismes nuisibles (**Anonyme, 2017**).

L'organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO) définit ainsi les pesticides : représentent toute substance ou association de substances qui est destinée à repousser, détruire ou combattre les ravageurs, y compris les vecteurs de maladies humaines ou animales, et les espèces indésirables de plantes ou d'animaux causant des dommages ou se montrant autrement nuisibles durant la production, la transformation, le stockage, ou le transport des denrées alimentaires, des produits agricoles...etc (**Batsch, 2011**).

2. Composition d'un pesticide

Parmi les pesticides figurent : les pesticides organiques, inorganiques et bio pesticides. La majorité des produits organiques synthétiques sont chimiquement dérivés des produits pétroliers. Tandis que les composants inorganiques sont basés sur des éléments chimiques (tels que le sulfure, le mercure et l'arsenate de plomb...etc.) qui ne se dégradent pas, et sont utilisés pour combattre les fléaux, alors que les biopesticides sont des matières dérivés de plantes ou d'animaux (**Boland et al., 2004**).

3. Formulation d'un pesticide

Un code international de deux lettres majuscules, placées à la suite du nom commercial indique le type de formulation (**Boland et al., 2004**). Les principaux types de formulation sont :

Les présentations solides

- Les poudres mouillables (WP)
- Les granulés à disperser (WG)
- Les microgranulés (MG)

Les présentations liquides

- Les concentrés solubles (SL)
- Les suspensions concentrées (SC)
- Les concentrées émulsionnables (EC)
- Les émulsions concentrées (EW)

4. Classification des pesticides

Les pesticides ont été regroupés à l'aide de diverses techniques de classification. Mais, il existe essentiellement trois méthodes populaires utilisées pour la classification, qui sont les ravageurs ciblés, le mode d'entrée et le type de produit chimique (**Randika et al., 2021**).

4.1. Classification selon les ravageurs ciblés

C'est à la base des organismes nuisibles qu'ils tuent et leurs fonction (**Akashe et al., 2018**).sont regroupés en plusieurs catégories telles que : (**Randika et al., 2021**).

- **Les insecticides** : sont utilisés contre les insectes pour la protection des plantes. Ils interviennent en perturbant la croissance et développement ou en éliminant leur reproduction.
- **Les fongicides** : Est une substance chimique dont la propriété est d'éliminer ou limiter, contrôler, détruire ou repousser les champignons.
- **Les herbicides** : une substance qui a pour but d'agir spécifiquement sur les végétaux soit les tuer ou inhiber la croissance et le développement.
- **Autres pesticides** : une énorme liste de pesticides plus spécifiques tels que les acaricides, les bactéricides, les nématicides, les algicides, les aphicides ...etc.

4.2. Selon la classification chimique

Les pesticides sont également regroupés en fonction de leurs composants actifs ou substance active qui compose majoritairement les phytosanitaires. (**Yadav et Devi, 2017**).

Il existe un très grand nombre de familles chimiques telle que :

- **L'organophosphorés** : sont évalué comme l'un des pesticides a vaste spectre qui constate un large éventail d'organismes dangereux à cause de leurs multiples fonctions. Ils dérivent de l'acide phosphorique. Ils sont les plus toxiques en tant qu'inhibiteurs du cholinestérase qui induit à la paralysie et à la mort.

- **L'organochlorés** : sont des hydrocarbures chlores, ils sont considérés comme l'un des pesticides jamais synthétisés et utilisés en agriculture et en santé publique, ils sont utilisés pour lutte contre les insectes et ils ont un effet résiduel à long terme sur l'environnement.
 - **Les carbamates** : Ils dérivent de l'acide carbamique, leurs fonctionnement est approximatives aux organophosphorés en affectant la transmission des signaux nerveux qui cause la mort du ravageur par empoisonnement.
 - **Les pyréthrinoides** : sont broyées pour produire des composants actifs. C'est l'un des insecticides les plus surs utilisés dans les aliments.
- (Yadav et Devi, 2017).

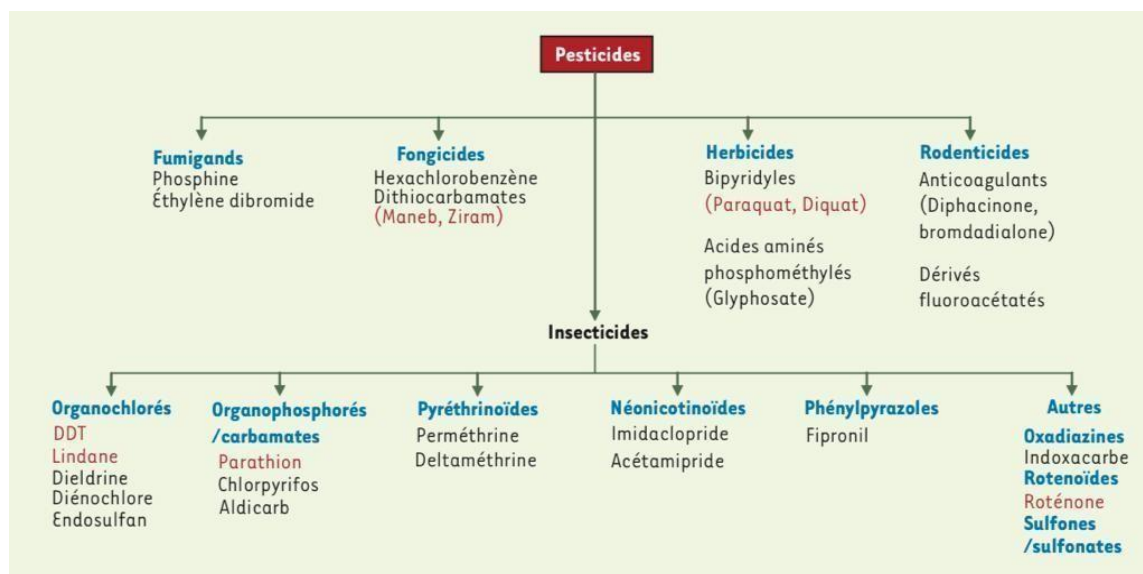


Figure 13: Les différentes familles de pesticides (Thany et al., 2013).

5. Effet des pesticides

Les pesticides occupent un siège unique parmi les contaminants environnementaux due à leur toxicité et leur mode d'action biologique élevée contre les ravageurs dans le milieu de l'agriculture et de la sante publique, qui donne des résultats avantageux, mais aussi des effets délétères car la majorité des pesticides ne distingue pas entre les parasites et les autre formes de vie accidentelles identique. Ils peuvent également être nocifs pendant l'utilisation incorrecte. On évalue qu'environ 5000 à 20000 personnes sont mortes et qu'environ 50000 à 1 million de personnes sont intoxiqués chaque année par des pesticides (Yadav et Devi, 2017).

6. Voies d'exposition aux pesticides :

Les dangers d'exposition aux pesticides sont multiples. Les pesticides atteignent certains organes cibles par quatre voies : la voie oculaire, la voie digestive, la voie respiratoire et la voie cutanée (Cherin *et al.*, 2012) .

La voie principale dans le milieu professionnel agricole c'est la voie cutanée par l'envahissement des pesticides à travers la peau et l'utilisation de traceurs fluorescents qui a permis de retracer les variations de l'exposition cutanée selon les zones corporelles l'importance de la pénétration cutanée varie selon les propriétés physico-chimiques du produit (matière active et formulation) (Cherin *et al.*, 2012) .

Le mode de pénétration pulmonaire représente la voie d'intoxication la plus rapide et la plus directe. Les pesticides normalement appliqués sous forme d'aérosol, de brouillard ou de gaz peuvent ainsi être facilement inhalés (Cherin *et al.*, 2012) .

L'absorption de pesticides par la voie orale (gastro-intestinale) est plus rare chez les travailleurs. On observe ce type d'exposition lors d'un contact de la bouche avec des mains contaminées ou lors de manœuvres nécessitant de souffler ou aspirer dans la tubulure de l'équipement d'application afin de déboucher les tuyaux et les buses ou de siphonner du produit (Cherin *et al.*, 2012) .

Quel que soit le mode de pénétration, les pesticides atteignent alors leurs organes cibles par voie essentiellement sanguine, pour agir et éventuellement y être stockés (Cherin *et al.*, 2012) .

7. Effet aigue

Les effets nuisibles qui résultent d'une seule exposition par n'importe quelle voie d'administration sont nommés toxicité aigüe, qui peut être exprimé par la toxicité cutanée (peau), par inhalation (poumons), orale et l'irritation des yeux (Yadav *et Devi*, 2017).

La toxicité aigüe apparaît peu de temps après le contact ou l'exposition au pesticide conduisant à plusieurs symptômes chez l'homme tels que : des maux de tête, des éruptions cutanées, des nausées...etc. Dans les cas graves, le coma et la mort en raison d'une intoxication (Yadav *et Devi*, 2017).

Tous les effets dangereux qui se produisent à partir d'une exposition continue et répétées a de petites doses répétées sur une période de temps (peut prendre plusieurs années a plusieurs décennies) sont nommés toxicité chronique cette toxicité est plus difficile à analyser par rapport la toxicité aiguë leur symptômes se manifestent pas immédiatement mais ils apparaissent à un stade ultérieur, des maladies chroniques qui comprennent les malformations congénitales, les perturbations endocriniennes et les effets sur la reproduction. (**Yadav et Devi, 2017**).

8. Effet des pesticides sur la reproduction

Selon **Baldi et coll** il est difficile d'affirmer les mécanismes d'action des pesticides sur la fonction de reproduction, hors qu'ils interfèrent avec les hormones, les facteurs de croissance ou les neurotransmetteurs. Parmi les diverses pathologies en lien avec les troubles de la reproduction et les malformations congénitales, les auteurs retiennent les principaux phénomènes suivants (**ORS de Bretagne, 2001**) :

- **Infertilité féminine ou masculine** : des troubles de l'ovulation une diminution de la réserve ovarienne et aussi la concentration d'hormones ovariennes et d'autres troubles de la fonction reproductrice chez la femme, chez les hommes exposés professionnellement aux pesticides un délai nécessaire à la conception.
- **Prématurité et hypotrophie** : prématurité (naissance avant 37SA), hypertrophie (petit poids de naissance).
- **Mort fœtal** : elle correspond à la mortinatalité (enfant mort-né à 28SA ou plus c'est-à-dire considéré comme viable), ou un avortement spontané survenue avant 28SA (tardif : entre 16 et 27SA inclus ; précoce : avant 16SA).
- **Malformation congénitale** : de différents types de malformations (système nerveux central, osseuses, musculaires...).

9. Effet cancérogènes

Les effets cancérogènes nommés aussi précancérogène peut-être la cause consécutifs de la présence de résidus de composés organo-chlorés chez les mammifères. Dans les études animales, de nombreux pesticides sont cancérigènes (par exemple, les organochlorés, la créosote et le sulfallate) tandis que d'autres (notamment, les organochlorés DDT, le chlordane et le lindane) sont des promoteurs de tumeurs (**Richou-Bac, 1972**).

10. Effet des pesticides sur l'environnement

Les insecticides se dérivent à trois grandes classes selon leur mode d'action et leur ancienneté (Moreau, 1991).

- **Classe 01** : première génération, ce sont des toxiques généraux "neurotoxiques" se déviennent en deux grandes catégories (Moreau, 1991) :
 - Des produits assez peu toxiques pour l'homme et les animaux à sang chaud, mais très stables : c'est le DDT, et les produits de la même famille, les organochlorés.
 - Des produits généralement très toxiques pour les homéothermes, mais d'une persistance courte ou relativement limitée "les organophosphorés".
- **Classe 02** : deuxième génération, sont plus sélectifs ils agissent sur le système nerveux des animaux
- **Classe 03** : troisième génération d'insecticides est représentée par des molécules pratiquement spécifiques des fonctions essentielles des insectes ou des autres arthropodes, comme celles par exemple, qui les empêchent de muer normalement. Avec l'évolution des pesticides, son utilisation est devenue moins dans les pays développés et avec des producteurs compétents et honnêtes. un insecticide, considéré comme "peu toxique" a pu se révéler très "écotoxique" (Moreau, 1991).

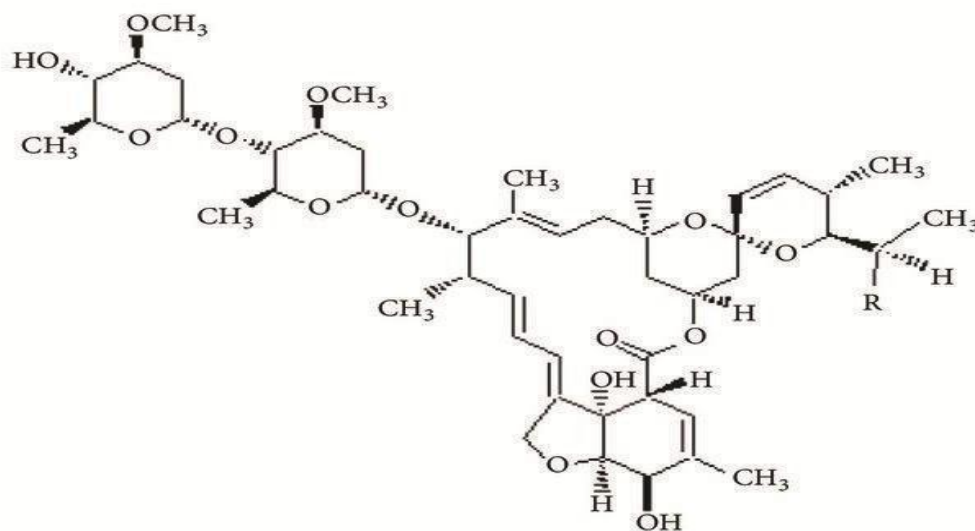
11. Effets des pesticides sur les animaux

Les animaux absorbent les produits phytosanitaires via la nourriture ou l'eau, via l'air respiré ou au travers de leur peau. Ayant franchi diverses barrières, le toxique atteint le site du métabolisme ou il est stocké. Cette exposition peut engendrer chez les mammifères toute une gamme d'effets toxiques dont les baisses spectaculaires de fertilité (Aissaoui, 2013). Les insecticides à large spectre peuvent provoquer le déclin de population d'insectes bénéfiques tels que les abeilles (Isenring, 2010).

12. Abamectine (ABA) :

L'abamectine est formée de disaccharide de lactone macrocyclique (**Bokreta et al., 2021**). Qui dérive de la famille des avermectines, elle est constituée d'un mélange d'avermectines : contenant plus d'avermectine B1a : C₄₈ H₇₂ O₁₄ (>80%) et moins d'avermectine B1b : C₄₇ H₇₂ O₁₄ (< 20%), qui sont des lactones macrocycliques naturelles issus de la fermentation d'un actinomycète du sol (*Streptomyces avermitilis*) (**Boels et al., 2012**) (**Figure 14**).

Ces deux composants ont des caractéristiques biologiques et toxicologiques très similaires (**khaldoun-oularbiet al., 2013**). L'abamectine exerce ses effets à travers une liaison de haute affinité aux canaux chlorure glutamate-dépendants, il est considéré comme extrêmement toxique pour les insectes et les poissons et peut aussi être très toxique pour les mammifères (**Bokreta et al., 2021**).



- (i) R = -CH₂CH₃ (avermectin B_{1a})
 (ii) R = -CH₃ (avermectin B_{1b})

Figure 14 : Structure chimique de l'abamectine (**Abdeltawabet al., 2016**).

12.1. Propriétés physico-chimiques

Selon Bloom et Matheson, (1993), Les propriétés physico-chimiques de l'abamectine se résument dans le tableau suivant :

Tableau I : Propriétés physico-chimiques principales de l'abamectine (Bloom et Matheson, 1993).

Propriétés physiques et chimiques de l'abamectine	
Forme	Liquide
Couleur	Jaune pâle
Odeur	Aromatique
pH	3,2 à 1,0% w/v à 25°C
Propriétés comburantes	Non-oxydant
Propriétés explosives	Non-explosif
Densité	0.9764 g/cm ³ à 20°C
Solubilité dans l'eau	7.8 µg/l
Demi-vie dans le sol	14 56 jours

12.2. Mode d'action

Les interactions entre les avermectines et les canaux chlorures GABA dépendant, ainsi que les récepteurs aux benzodiazépines provoquent un blocage des canaux chlore en position ouverte et cela induit l'entrée d'un flux d'ions chlore aux seins des cellules nerveuses du parasite. Cela cause une mort certaine du parasite due à une hyperpolarisation des cellules nerveuses (Camargom, 2005), (Figure 15).

Chez les vertèbres, l'acide gamma amino butyrique et la glycine bloquent l'activité électrique des cellules musculaires et nerveuses, en croissant la conductance des ions chlorure (Arena et al., 1995).

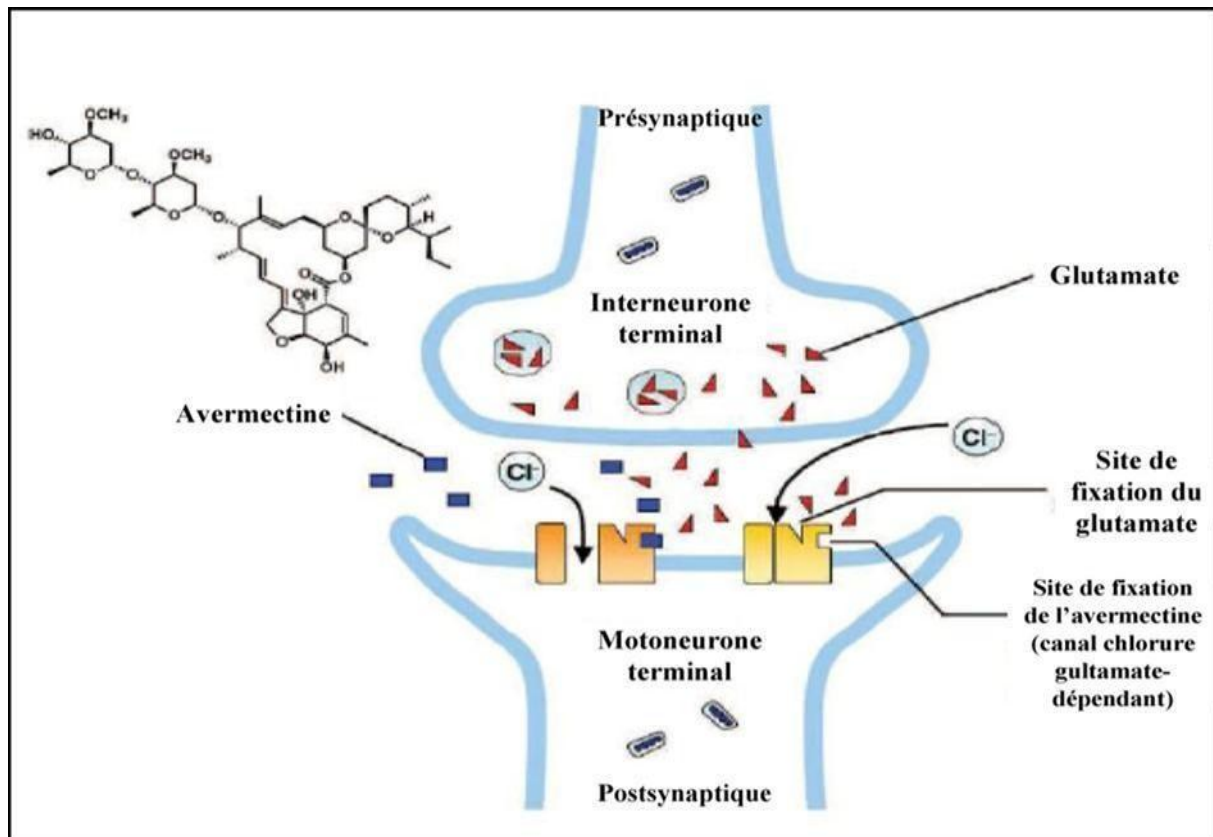


Figure 15 : Mécanisme d'action des avermectines chez les invertébrés (El-Saber Batiha et al., 2020).

13. Toxicité d'abamectine

L'abamectine en tant que biocide est récemment utilisé comme insecticide, l'abamectine était la plus toxique par rapport aux insecticides organophosphorés testés pour les insectes et peut aussi être toxique pour les mammifères. L'abamectine a l'effet le plus élevé sur la concentration de GABA et l'acide L-Glutamique (**Kenawy et sharaf, 2008**).

Par ailleurs, des études antérieures ont prouvé que l'abamectine peut léser à la fonction rénale, l'exposition à l'abamectine par voie orale a démontré une nécrose cellulaire tubulaire sévère, une atrophie des glomérules avec hémorragie. Les reins jouent un rôle important dans la filtration, l'élimination des toxicités, et sont donc l'un des sites les plus fréquents de toxicité. Il a été prouvé également que la pompe d'efflux Pglycoprotéine (Pgp) affecte la biodistribution de l'abamectine chez l'hôte alors que les cytochromes P450 sont responsables de sa biotransformation (**Bokreta et al., 2021**).

Partie

Expérimentale

Chapitre III

Matériels et méthodes

Notre travail entre dans le cadre des travaux de thèse de doctorat de l'équipe de recherches « Ressources Génétiques et Physiologie Animale » dirigée par *Pr DAOUDI ZERROUKI Nacira* et les doctorantes *M^{me} TLILI Thiziri* et *M^{elle} AROUN Rabiha* au sein du laboratoire «**Ressources Naturelles**» de l'université Mouloud Mammeri de Tizi Ouzou

1. Objectif de l'étude

L'objectif de notre travail est d'évaluer l'effet d'un pesticide à travers une étude de toxicité par l'administration d'un pesticides à base d'abamectine sur la fonction de reproduction en étudiant, les modifications histologiques de l'ovaire .

2. Modèle animal

Les lapines utilisées dans la présente étude sont issues de la souche synthétique (SS), appartenant à la souche ITELV 2006 acquise auprès de l'Institut technique des élevages (ITELV) et installée à la station d'élevage cunicole de Tigzirt (Tizi-Ouzou), Algérie en 2011 (**Zerrouki et al., 2014**). Cette souche présente de nombreuses caractéristiques reproductives intéressantes. C'est un génotype qui a été créé par insémination artificielle (IA) entre des femelles de la population locale algérienne et des mâles de la souche française «INRA 2666», sélectionnée pour sa prolificité (**Gacem et al., 2008**). Dans notre travail on a fait une étude sur la lapine pour plusieurs raisons :

- C'est un modèle de laboratoire facile à élever et peu couteux.
- C'est un animal prolifique, physiologiquement et génétiquement proche de l'Homme.

3. Suivi et prise de poids

Le suivi quotidien nous a été communiqué sur des fiches de renseignements indiquant toutes les informations et observations constatées durant l'expérimentation ; numéros, dates, heure du traitement et poids corporelle quotidien des lapines, ainsi que celui des ovaires au sacrifice.

4. Examen histologique

L'examen histologique est l'ensemble des différentes étapes successives qui permettent de réaliser des coupes histologique observables au microscope qui ont été effectuées au niveau du laboratoire d'anatomopathologie du CHU de Tizi-Ouzou.

4.1. Examen microscopique

A. Préparation des coupes histologiques

➤ Prélèvement

Le prélèvement doit se faire aussi délicatement que possible afin de ne pas dégrader l'organisation tissulaire. Une fois obtenu, ce prélèvement doit immédiatement être immergé dans un grand volume de liquide fixateur.

➤ Fixation

La fixation a pour but la conservation des structures dans un état aussi proche que possible de leur état vivant, avec arrêt de toute activité mitotique et enzymatique, ainsi que le durcissement de la pièce anatomique. Le liquide fixateur le plus utilisé est le **formol**.

➤ Déshydratation

Le but de cette étape est d'éliminer l'eau intracellulaire, pour pouvoir réaliser une coupe fine par la suite sans perdre la structure cellulaire initiale au moment de la rupture de la membrane plasmique (sortie d'eau brutale). Cette étape s'effectue par passage du prélèvement dans des bains d'alcool de concentrations croissantes (**Alcool à 50° jusqu'à un alcool absolu à 100°**). Cette étape prépare l'inclusion, vu que la paraffine est hydrophobe.

➤ Imprégnation

C'est le passage du prélèvement dans un liquide intermédiaire afin d'en éliminer les traces d'alcool absolu. On utilise dans cette étape d'imprégnation le **xylène** ou le **toluène**, comme solvants intermédiaires favorables aux échanges membranaires entre alcool et toluène d'une part et entre toluène et paraffine d'autre part.

➤ Inclusion

Elle a pour but de permettre la réalisation de coupes fines et régulières (d'une épaisseur de 2 à 5 μm). Le milieu d'inclusion utilisé est la **paraffine** (résine blanche opaque). Le prélèvement baigne dans de la paraffine fondue (**chauffée à 56°C**) qui infiltre alors toutes les cellules. L'inclusion est réalisée au niveau d'un automate de paraffine fondu. (**Figure 16**).



Figure 16 : Automate de déshydratation et d'inclusion de type Leica du laboratoire d'anatomo-pathologie de CHU de Tizi-Ouzou.

➤ **Mise en bloc**

La paraffine liquide est coulée dans un petit moule en métal « Barres de Leuckart ». Après refroidissement (sur une plaque réfrigérante), on se retrouve alors en présence d'un bloc de paraffine dur à l'intérieur duquel la pièce prélevée est rigide en présence de paraffine solide dans l'espace intracellulaire de chaque cellule composant le tissu (**Figure 17, 18**).



Figure 17 : Les étapes d'enrobages.



Figure 18 : Blocs de paraffine.

➤ **Confection des coupes histologiques**

Le passage du bloc de paraffine dans un microtome permet de réaliser des sections de 2 à 5 μ m disposées en séries régulières sous forme d'un ruban. Ce dernier est étalé dans un bain marie puis prélevé sur une lame en verre. Les lames en verre obtenues ont été séchées au moyen d'un papier buvard (**Figure 19**).



Figure 19 : Les étapes de réalisation des coupes (coupe l'Ech + étalement + place sur lame + séchage).

➤ **Déparaffinage**

Le déparaffinage consiste, comme son nom l'indique, à éliminer la paraffine, c'est-à-dire le milieu d'inclusion. Les lames sont placées dans une étuve (de 45 à 60°C) pendant 15-30 min afin de liquéfier et éliminer la paraffine périphérique (**Figure 20**).



Figure 20 : étuve

➤ **Réhydratation**

La réhydratation permet l'élimination de la paraffine intracellulaire, en immergeant les lames dans des bains d'alcool de degrés décroissants (D'un alcool à 100° à un l'alcool à 50°), puis dans de l'eau distillée.

➤ **Coloration**

La coloration a pour but d'accentuer les contrastes afin de distinguer les différents constituants tissulaires (noyau, membrane plasmique et cytoplasme). En utilisant la technique de coloration Hématoxyline-éosine (HE) est une coloration qui se compose d'un colorant nucléaire (violet), l'hématoxyline et d'un colorant cytoplasmique (rose), l'éosine.

Pour cette étape, une batterie de coloration est utilisée (**Figure 21**), et son fonctionnement est suivant :

- 06 bains de xylène pour déparaffinage totale

- 04 bains d'alcool à degré décroissant pour la réhydratation du tissu et la préparation pour la coloration
- 02 bains d'eau pour rinçage.
- 02 bains d'hématoxyline (colorant basique nucléaire).
- 02 bains d'eau distillée pour rinçage.
- 01 bain de bicarbonate de lithium pour accentuer le bleu des noyaux.
- 02 bains d'eau distillée pour rinçage.
- 01 bain d'éosine (colorant acide cytoplasmique).
- 02 bains d'eau distillée pour rinçage.
- 02 bains d'alcool pour éliminer l'excès de coloration.
- 04 bains de xylènes pour clarifier la lame.



Figure 21 : Automates de coloration de type « Leica » du laboratoire d'anapath du CHU de T.O.

B. Montage et observation microscopique

Les coupes colorées ont été montées entre lame et lamelle avec une résine synthétique (**Eukit**) dont l'indice de réfraction est proche de celui du verre. On obtient, ainsi, une préparation histologique (ou par abus de langage : une lame histologique) prête à être observée au microscope optique (**Figure 22, 23**).



Figure 22 : Eukitt.



Figure 23: Montage des lames

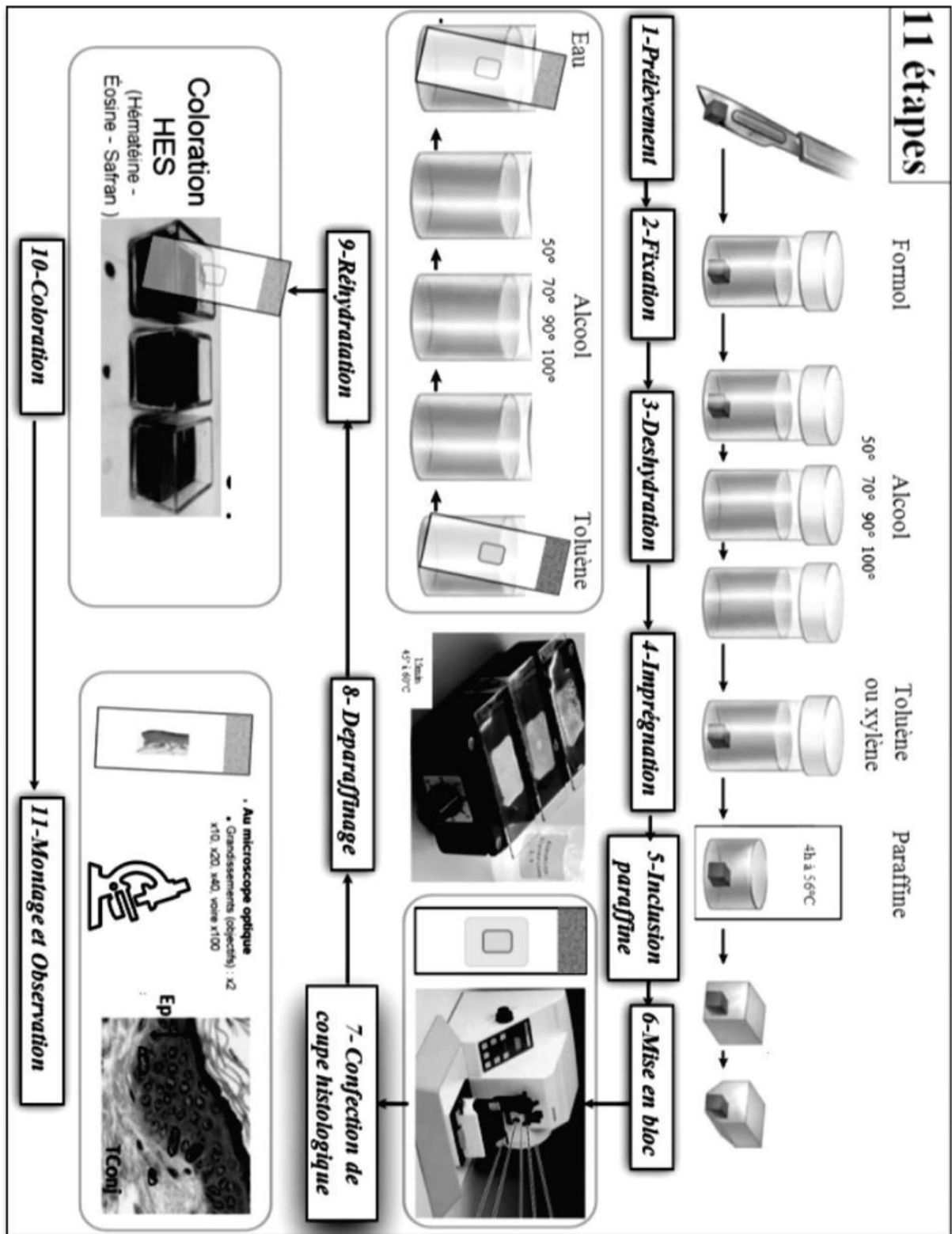


Figure 24 : Résumé de l'étude histologique

5. Mesures morphométriques

Les mesures morphométriques ont été réalisées à l'aide du logiciel Axio Vision, version 4.8.2.0 (2010) de la compagnie Carl Zeiss Micro Imaging GmbH. Différentes mesures sont effectuées ;

- Diamètre des follicules et des ovocytes : Ce paramètre est apprécié par 3 mesures différentes en prenant comme limites, la membrane basale pour le follicule et la zone pellucide pour l'ovocyte. Chaque mesure a été faite par le grossissement le plus adapté.
- Epaisseur de l'ovaire : La mesure a concerné l'épaisseur de la zone corticale, de l'albuginée et de l'épithélium germinatif. Elle est réalisée par différentes prises au grossissement le plus adéquat.

5. Analyse statistique

Avant l'abattage les animaux sont pesés. Après le sacrifice, les poids de l'appareil reproducteur et des ovaires sont enregistrés. Les paramètres évalués dans l'étude histomorphométriques concernent la taille, le diamètre des différents constituants de l'ovaire.

L'ensemble des variables mesurées et enregistrées ont fait l'objet d'une analyse statistique. Le traitement des données est réalisé à l'aide du logiciel JASP Team (2020), version 0.14.1 (BibTex). Les résultats obtenus sont présentés forme de moyenne \pm E.S.M. L'analyse unidirectionnelle de variance (One Way ANOVA) sur des différents paramètres a été réalisée en considérant l'effet lot (deux niveaux : Témoin, traité). Si une différence est observée, un test post-hoc (Tukey's post-hoc test) est ajouté afin d'évaluer les différences intergroupes.

- La différence est jugée significative si $P < 0.05$,
- Très significative si $P < 0.01$,
- Hautement significative si $P < 0.001$.

Chapitre IV

Résultats et discussion

Afin d'évaluer l'effet d'une exposition à un pesticide à base d'abamectine, sur la fonction ovarienne de lapines nullipares de souche synthétique âgées de 6 mois. Les animaux étaient répartis en 2 lots de 10 individus ; un lot témoin (Tm) et un lot traité (Tr) avec 6mg/Kg de pesticide

1. Poids des lapines

Au début de l'expérimentation le poids des lapines étaient de $4466,08 \pm 384,57\text{g}$ pour le lot témoin (Tm) et $4419,58 \pm 326,94\text{g}$ pour le lot traité (Tr). Après le traitement le poids était de $4131 \pm 426,11\text{g}$ pour le lot témoin (Tm) et $4342,17 \pm 568,84\text{g}$ pour le lot traité (Tr), il n'y a pas de différence significative dans le poids final des lapines ($P > 0,05$) (**Figure 25**).

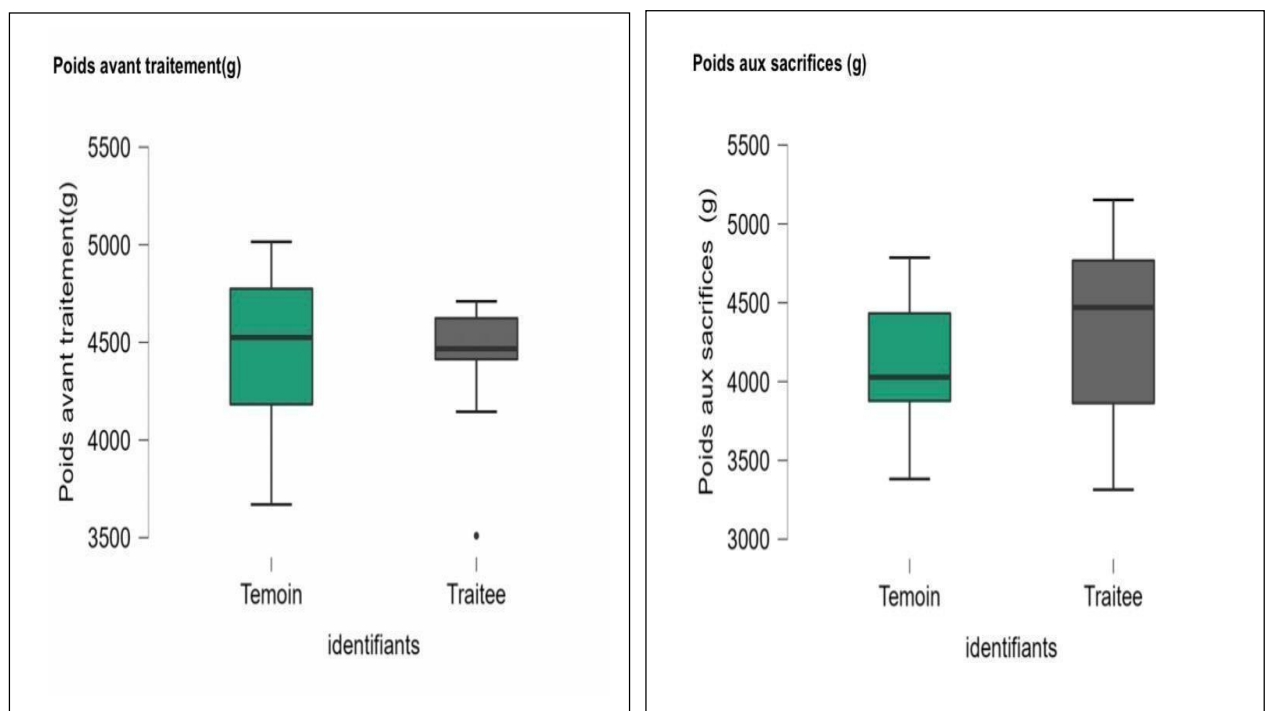


Figure 25 : Poids avant traitement et poids aux sacrifices des lapines, exprimés en (g) en fonction du lot.

Dans une de leurs études **Meher et al. (2002)**, il a été rapporté que *Bacillus thuringiensis* (Bt) n'induit aucune modification du poids corporel chez le rat et le lapin.

Aribi et al. (2020), Chez le lapin, l'huile de margousier (l'azadirachtine) ne montre aucune variation ni d'effet significative sur le poids corporel et des organes.

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

2. Poids de l'appareil reproducteur et des ovaires

L'appareil reproducteur et les deux ovaires (les ovaires droits et les ovaires gauches) sont pesés, après sacrifice. Pour l'appareil reproducteur, les poids moyens pris sont de $16,74 \pm 2,70\text{g}$ pour le lot témoin (Tm) et pour le lot traité (Tr) $17,63 \pm 3,3\text{g}$. on constate une légère augmentation dans le poids moyen pour le lot traité mais la différence n'est pas significative (**Figure 26**).

Les poids relatifs de l'appareil reproducteur observé chez les différents lots ne présentent aucune différence significative ($P > 0.05$) et ils sont de $0,40 \pm 0,06\text{g}$ pour le lot témoin et pour le lot traité $0,41 \pm 0,10\text{g}$ (**Figure 27**).

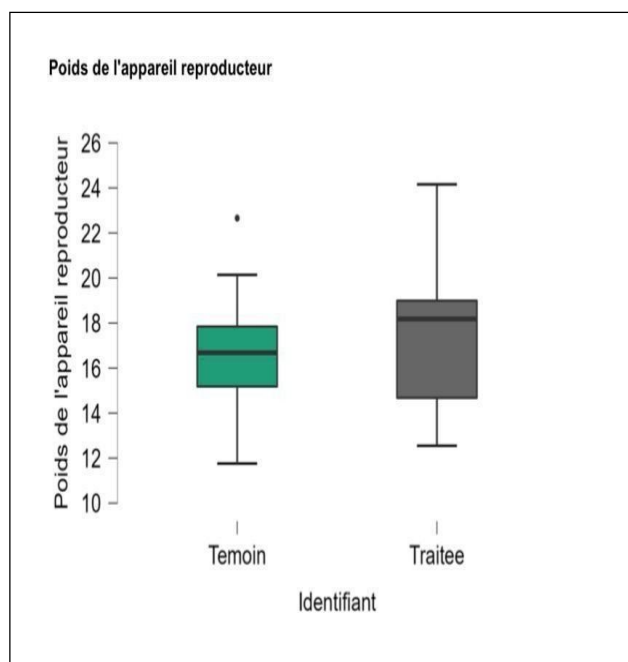


Figure 26: Poids moyens en (g), de l'appareil reproducteur (P.A.R).

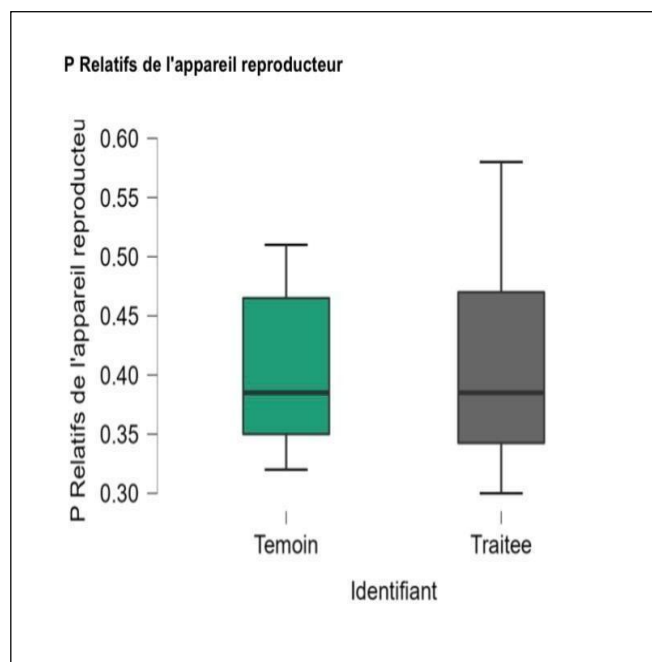


Figure 27 : Poids relatifs moyens en (g), del'appareil reproducteur (PrAR).

Le poids moyen des ovaires gauches du groupe témoin pesés $0,48 \pm 0,09\text{g}$, ceux des sujets traités étaient de $0,45 \pm 0,14\text{g}$, et pour les ovaires droits ils avaient un poids de $0,48 \pm 0,09\text{g}$ et de $0,44 \pm 0,15\text{g}$ pour le lot témoin (Tm) et traité respectivement (Tr). Malgré une légère diminution dans le poids moyen Aucune différence significative n'est observée entre les 2 lots ($P > 0.05$) (**Figure 28 ; 29**).

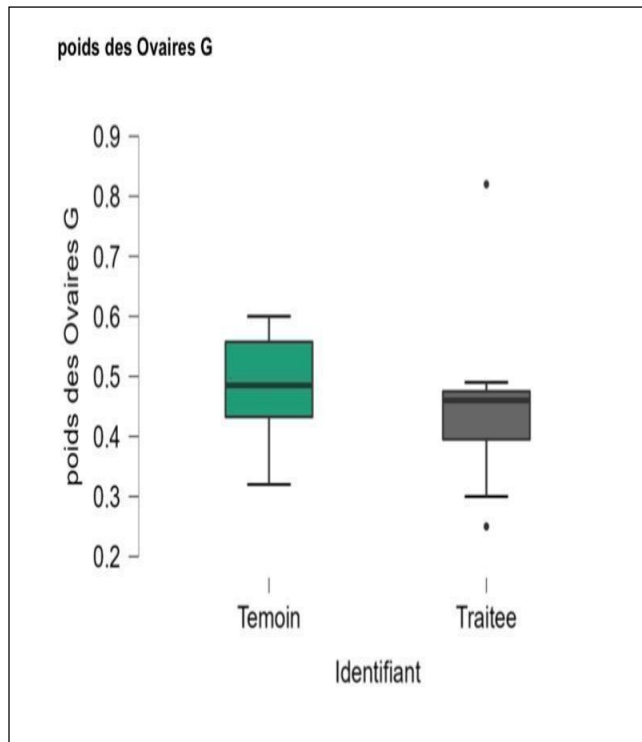


Figure 28 : Poids moyens en (g), des ovaires gauches (P.O.G) dans les différents lots.

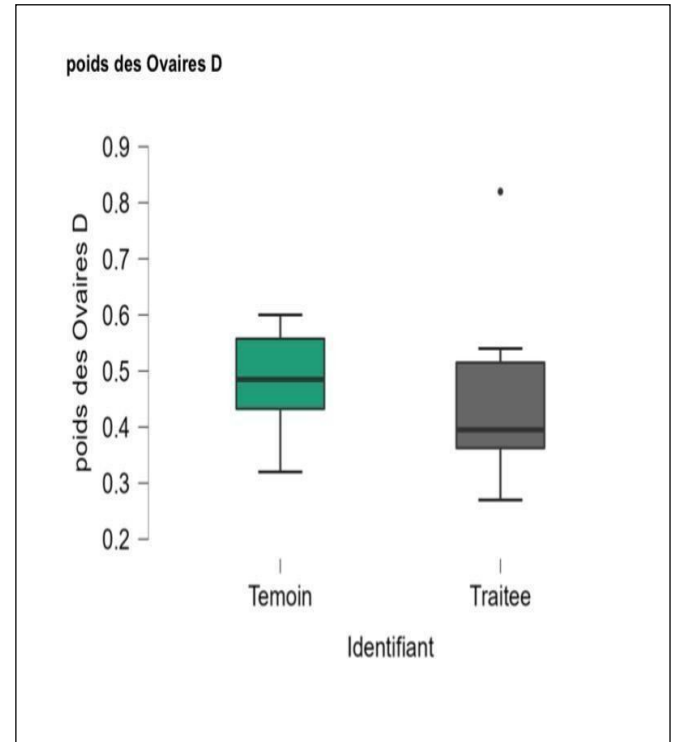


Figure 29: Poids moyens en (g), des ovaires droits (P.O.D) dans les différents lots.

Selon **Sharma et al. (2016)** dans leur étude sur des rats Wistar femelles traitées avec des doses répétées de Triazophos, aucune différence significative n'est observée dans le poids final de leurs animaux. Ils notent même un net gain de poids vif et un gain de poids des ovaires.

3. Histo-morphométrie de l'ovaire

3.1. Observation histologique

Une observation au microscope optique des coupes histologiques des ovaires à différents grossissements (40, 100,400) a été réalisée .Des différences structurelles entre le lot témoin et le lot traité sont enregistrées.

Chez les lapines du lot témoin (Tm), on note une organisation générale est homogène sans lésions tissulaires, tandis que dans la structure générale des ovaires des animaux traités (Tr) il y a eu des altérations. Chez les sujets des catégories témoins (Tm), (**TM Gx10**) on constate une délimitation des couches ovariennes bien précise, en revanche chez les sujets traités (Tr), (**TR Gx10**) on apprécie difficilement la limitation de ces dernières. En effet, on observe une petite quantité de follicules de petite taille à différents stades de développement, alors que ; chez les sujets du lot témoin de nombreux follicules à différents stades de développement. On remarque également une prolifération du tissu conjonctif au niveau du cortex ovarien chez les sujets du lot traité. En effet les cellules de l'épithélium germinatif sont apparentes dans les deux lots mais dans le lot traité elles sont difficilement distinguées (**Figure 30**).

Nos résultats corroborent avec ceux de **Koc et al. (2009)**. Cette étude a démontré d'une part des défauts structurels prononcés dans les examens histologiques des tissus ovariens chez les rats qui ont reçu de l'endosulfan et du malathion, une diminution significative des follicules sains et une augmentation significative des follicules atrophiés d'autre part. Ces résultats indiquant que le pesticide à agit sur la structure ovarienne de nos animaux traité avec une dose de 6mg/Kg/J.

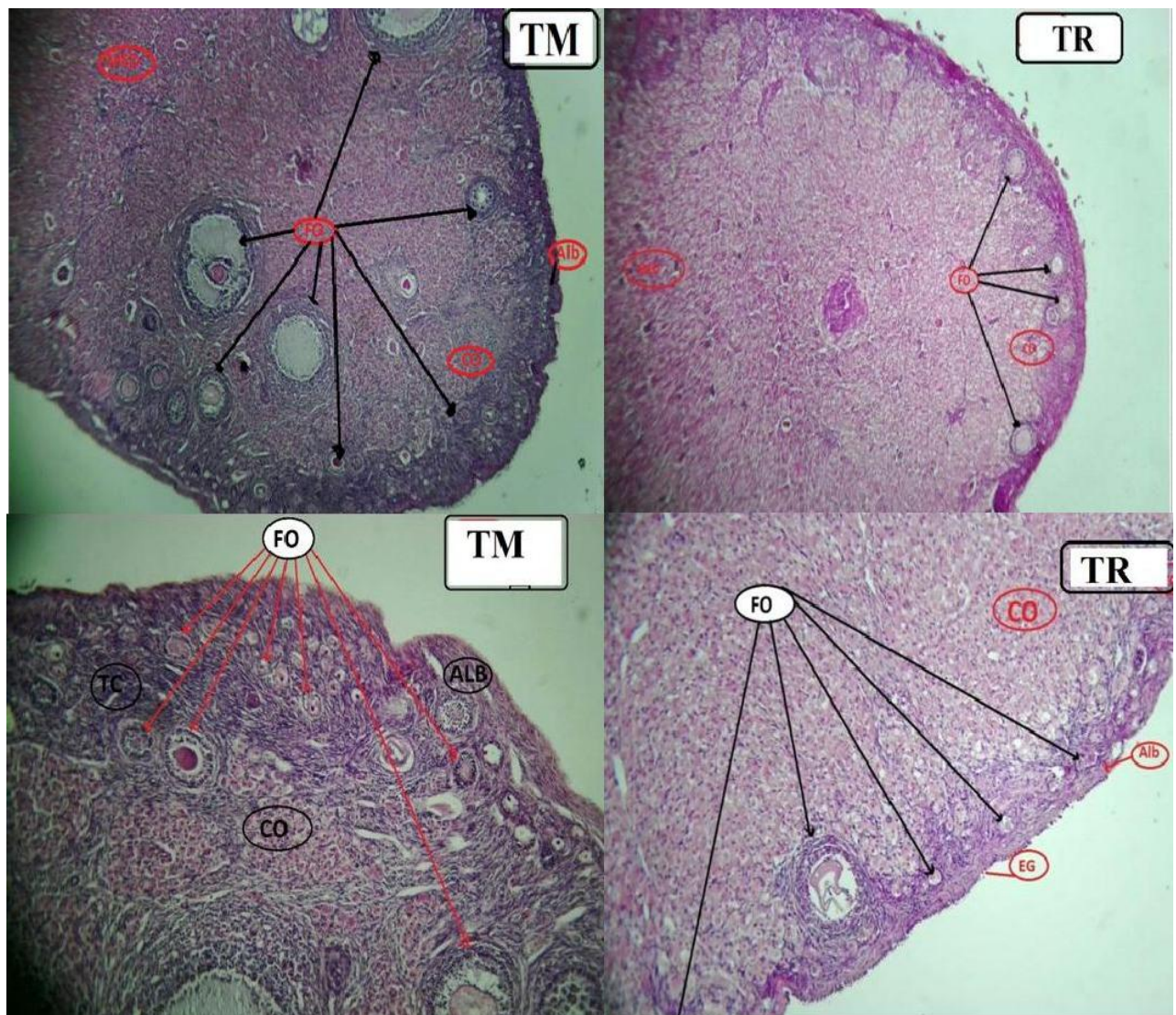


Figure 30: Organisation générale de l'ovaire. (TEM. Gx4) : Témoin, (TR. Gx4) : Lot traité 6mg/Kg/J. (M) : Médulla, (CO) : Cortex ovarien, (Fo) : Follicules, (Alb) : Albuginée. (EG) : Epithélium germinatif.

Les follicules primordiaux deux lots (témoin et traite), sont de petite taille et bien arrangés d'une couche de cellules de la granulosa aplatie entourant l'ovocyte. Ne présentent aucun signe de toxicité (**Figure 31**).

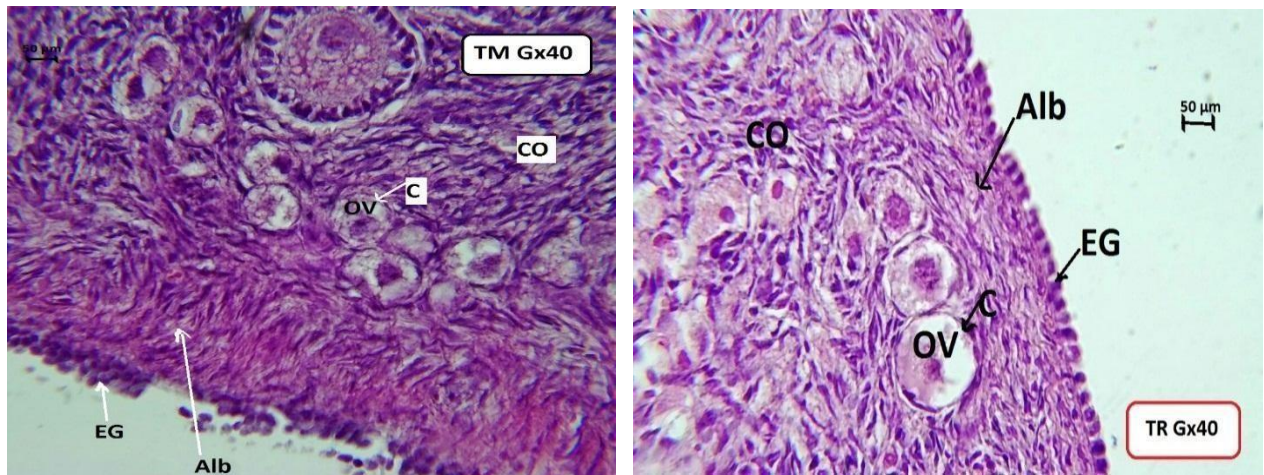


Figure 31: Microphotographie de follicules primordiaux au sein des deux lots observés. (TEM Gx40) : Témoin. (Tr Gx40) : Lot traité avec 6 mg/Kg/J (OV) : Ovocyte, (C) : Cellule folliculeuse du follicule primordial.

Les follicules primaires du lot témoin (Tm), ont une structure homogène. On peut clairement voir une seule couche de cellules de la granulosa cubiques entourant l'ovocyte avec sa zone pellucide. Au sien du lot traité (Tr), on distingue une désorganisation tissulaire et les follicules semblent déformés comparativement au lot témoin (Tm) (**Figure 32**).

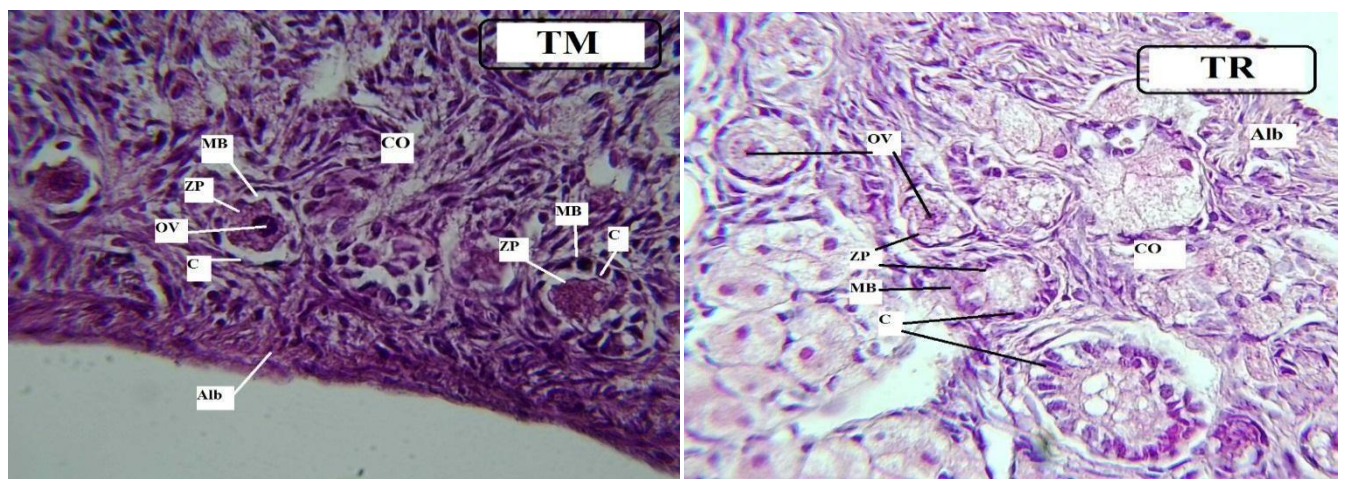


Figure 32: Microphotographie de follicules primaires observés dans les deux lots. (TEM Gx40) : Lot témoin. (TR Gx40) : Lot traité avec 6mg/Kg/J. (OV) : Ovocyte, (C) : Cellule folliculeuse du follicule primaire. (ZP) : Zone pellucide. (MB) : Membrane basa

Les follicules secondaires dans le lot témoin (Tm) sont de structure homogène. L'ovocyte est entouré au moins de deux couches de cellules folliculaires et les deux thèques interne et externe y sont présentes. Tandis que chez les individus du lot traité (Tr), l'ovocyte et ces couches de cellules folliculaires sont de structure irrégulière. Le nombre des couches de cellules folliculaire est réduit et la thèque externe n'est pas présente. En effet, on observe un vide entre la zone pellucide et les couches de cellules folliculaire (**Figure 33**).

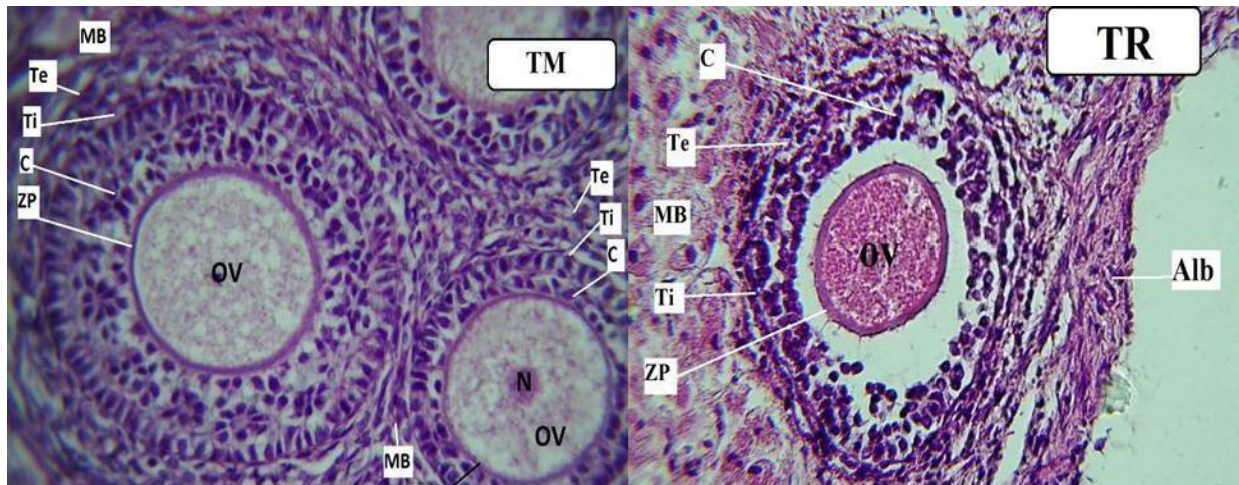


Figure 33: Microphotographie de follicules secondaires observés dans les différents lots. (TEM Gx40) : Lot témoin. (TR Gx40) : Lot traité avec 6mg/Kg/J . (OV) : Ovocyte, (C) Cellule folliculeuse du follicule primaire. (ZP) : Zone pellucide. (MB) : Membrane basale. (Ti) : Thèque interne. (Te) : Thèque externe.

Selon **Tiemann (2008)**, la folliculogénèse modifiée induite par la Methoxychlor peut être causée par l'inhibition de la formation de jonction entre les cellules de l'ovocyte et du cumulus, supprimant ainsi l'activité d'organisation des follicules dirigée vers les ovocytes.

Les ovocytes à tous les stades de développement sont entourés de cellules cumulus. La mise en place de jonctions communicantes entre l'ovocyte et son cumulus est essentielle pour les échanges entre ces deux compartiments et indispensable à l'action de gènes ainsi que pour le contrôle du métabolisme ovocytaire **Feuerstein et al., (2006)**. Une telle communication entre les cellules ovariennes via les jonctions lacunaire peut également être impliquée dans le contrôle du développement folliculaire, de la maturation méiotique des ovocytes et de la croissance **Kidder et al., (2002)**.

Le follicule tertiaire dans le lot témoin (TM) est bien structuré, la cavité folliculaire est évidente et bien organisée, avec un cumulus oophorus entourant l'ovocyte. Les thèques, internes et externes, sont présentes et bien délimitées. Alors que, dans le lot traité (TR) les couches ne sont pas délimitées, la cavité folliculaire et l'ovocyte sont déformés (**Figure 34**).

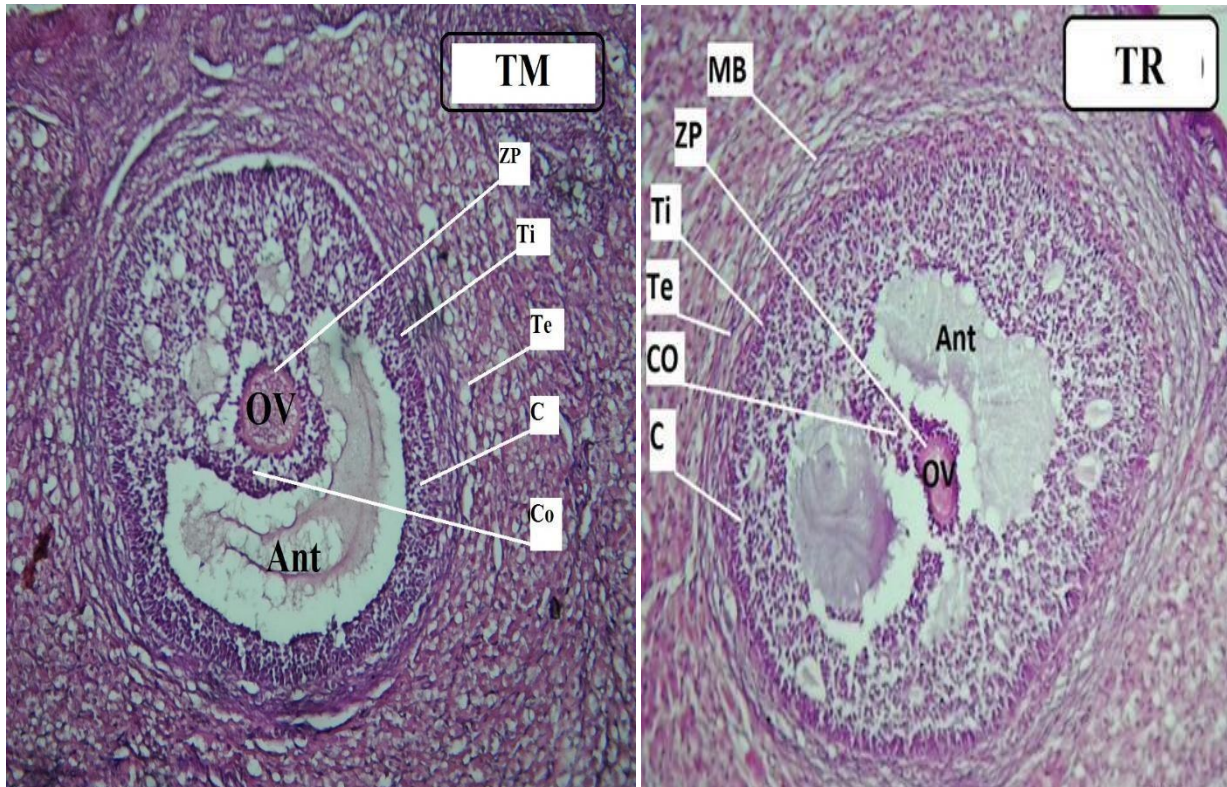


Figure 34: Microphotographie de follicules tertiaires observés dans les deux lots. (TM. Gx10) : Lot témoin. (TR Gx10) : Lot traité avec 6mg/Kg (OV) : Ovocyte, (C) : Cellule folliculeuse du follicule primaire. (ZP) : Zone pellucide. (MB) : Membrane basale. (Ti) : Thèque interne. (Te) : Thèque externe. (Co) : Cumulus oophorus

Le follicule de De Graaf du lot témoin (TM) est de structure intègre et homogène et se reconnaît à sa grande taille et à sa position périphérique. Les deux thèques, interne et externe, sont bien visibles et bien délimitées. L'ovocyte entouré de la corona radiata est bien développé avec sa zone pellucide. Au sein du lot traité (TR), le follicule de De Graaf est de grande taille aussi avec un ovocyte de très petite taille mais les thèques ne sont pas délimitées, une prolifération désorganisée au niveau des cellules de la granulosa (**Figure 35**).

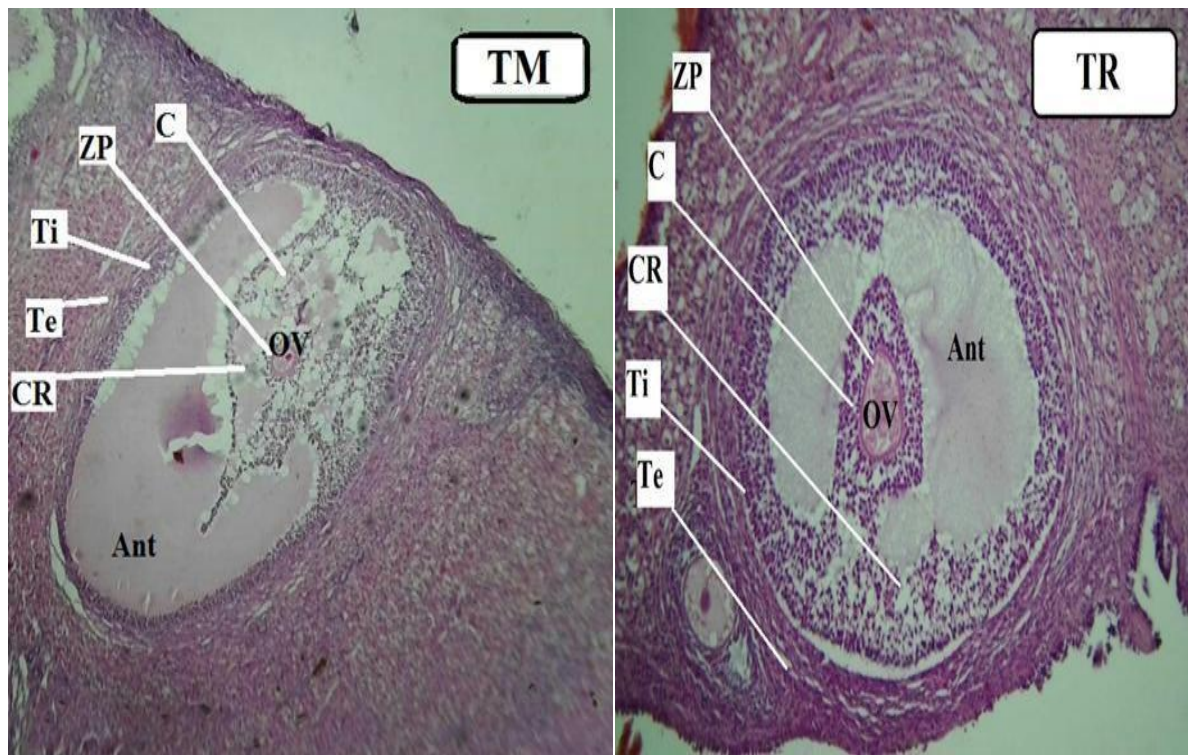


Figure 35: Microphotographie de follicules de De Graaf observés dans les deux lots. (TEM. Gx10) : Lot témoin. (TR. Gx10) : Lot traité avec 6 mg/Kg/p.v. (OV) : Ovocyte, (C) : Cellules folliculaires, (ZP) : Zone pellucide, (Te) : Thèque externe, (Ti) : Thèque interne, (ANT) : Antrum, (CR) : Corona radiata.

3.2. Epaisseur des couches de l'ovaire

Les résultats de la morphométrie obtenus mettent en évidence les épaisseurs des couches ovariennes qui sont plus évidentes dans le lot témoin en comparaison au lot traité. L'épaisseur de l'épithélium germinatif (EG) entre le lot témoin et le lot traité, ne présente aucune différence significative ($P>0.05$). En revanche, l'épaisseur de l'albuginée (Alb) du lot témoin est plus importante que dans le lot traité la différence, est très significative ($P<0.01$) entre les deux lots. Tandis que, l'épaisseur de la zone corticale (ZC) du lot témoin diffère significativement de celle du lot traité ($P<0.05$). Alors que, l'épaisseur de la zone médullaire (ZM) entre les deux lots ne montrent aucune différence significative ($P>0.05$) (**Tableau II**).

Tableau II: Epaisseur des différentes couches de l'ovaire au sein des deux lots.

Epaisseur (μm)				
	EG	Alb	ZC	ZM
Tem	6.75 ± 0.23	$22.49 \pm 0.86^{**}$	$735.96 \pm 36.73^*$	898.67 ± 68.93
Tr	6.54 ± 0.32	$18.99 \pm 1.10^{**}$	$861.58 \pm 48.07^*$	779.92 ± 74.72

EG : Epithélium germinatif, **Alb :** Albuginée, **ZC :** Zone corticale, **ZM :** Zone médullaire :

3.3. Diamètres folliculaires

L'évolution de la croissance et le développement folliculaire et ovocytaire des follicules primordiaux et primaires ne montrent aucune différence significative ($P>0.05$) entre les deux lots (témoin et traité).

Les résultats obtenus concernant les diamètres moyens dans les deux lots (témoin et traité), le diamètre moyen du follicule primordial et du follicule primaire est légèrement bas chez les individus du lot traité (**tableau III**), on note le même résultat sur les diamètres moyens des ovocytes inclus dans les follicules primordiaux et primaires (**Tableau III**), cependant aucune différence statistiquement significative ($P>0.05$) n'est décelée entre les deux lots.

Les travaux de **Gosden et Teffer (1987)**, portant sur la comparaison du développement folliculaire chez 22 espèces de mammifères, ont montré que la taille des follicules primordiaux augmente avec le poids de l'animal et il était relativement important chez la chatte et la lapine.

Tlili et al.,(2021) rapportent que le diamètre moyen des follicules préovulatoire chez les lapines femelles de souche synthétique est égal à 941 μ m, supérieur à celui des lapines locales qui est de 640 μ m.

Une augmentation du diamètre moyen des follicules secondaires chez le lot traité par rapport au groupe témoin a été enregistré ($P < 0.05$). Cependant aucune différence significative ($P > 0.05$) n'est aperçue entre les deux lots dans les diamètres moyens des ovocytes (**Tableau III**).

Les résultats de la morphométrie obtenus mettent en évidence une augmentation très significative ($P < 0.01$) du diamètre moyen du follicule tertiaire, du follicule de De Graaf et du corps jaune dans le lot traité (**Tableau III**). En revanche, le diamètre moyen de l'ovocyte tertiaire est significativement plus grand ($P < 0.05$) chez les lapines traitées (**Tableau III**). Tandis qu'une augmentation très significative ($P < 0.01$) du diamètre moyen de l'ovocyte du follicule de De Graaf a été inscrite dans le lot traité en comparaison avec le lot témoin (**Tableau III**).

Les diamètres moyens les follicules antraux et les follicules hémorragiques, ne présentent aucune différence significative ($P > 0.05$) entre le lot témoin et le lot traité (**Tableau III**).

Tableau III : Diamètres des différents follicules au sien des deux lots.

Diamètre folliculaire et ovocytaire (μ m)								
Lot	Fol.primo	Fol.prim	Fol.secon	Fol.tr	Fol.Gra	Fol.atr	Fol.H.mo	Corps j
Tem	20.25 \pm 0.82	43.81 \pm 1.58	82.95 \pm 2.52	374.94 \pm 18.31	518.51 \pm 38.26	397.46 \pm 23.52	647.81 \pm 38.05	406.2 \pm 47.7
Tr	19.19 \pm 0.53	40.52 \pm 1.68	97.96 \pm 7.10	476.69 \pm 29.10	671.17 \pm 23.52	315.43 \pm 21.63	628.71 \pm 33.78	641.6 \pm 42.4
Tem Ov	10.30 \pm 0.60	29.35 \pm 1.01	44.50 \pm 1.45	65.16 \pm 4.26	67.99 \pm 4.72			
Tr Ov	8.90 \pm 0.41	27.08 \pm 1.21	46.81 \pm 2.40	81.54 \pm 6.90	90.35 \pm 6.42			

Fol.primo : Follicule primordial, **Fol.prim** : Follicule primaire, **Fol.secon** : Follicule secondaire, **Fol.tr** : Follicule tertiaire, **Fol.Gra** : Follicule de De Graaf, **Fol.atr** : Follicule antral, **Fol.H.mo** : Follicule hémorragique, **Corps j** : Corps jaune. **Ov** : ovocyte.

Ces résultats suggèrent que le pesticide peut bien avoir un impact sur les diamètres folliculaire et ovocytaire, des follicules secondaires, tertiaires et de De Graaf ainsi que sur les corps jaunes. On note qu'au sien du lot traité le diamètre moyen des follicules et des ovocytes est nettement augmenté par rapport au témoin. De plus, des altérations de la structure du tissu ovarien sont observées chez les lapines traitées avec le pesticide.

D'après **Sharma et al (2020)**, La toxicité ovarienne induite par les insecticides provoque des perturbations endocrinienne en induisant des déséquilibres au niveau de l'axe hypothalamo- hypophyso-gonadique et un stress oxydatif qui provoque la suppression du système de défense antioxydant et de l'augmentation des espèces réactives d'oxygène et d'azote, ce qui génère des dommages au niveau de l'ADN et l'expression des marqueurs de l'apoptose et de l'inflammation. L'exposition aux pesticides est en partie responsable du dysfonctionnement ovarien.

Conclusion et perspectives

Conclusion et perspectives

Au terme de cette étude portant sur l'évaluation de la toxicité chez des lapines de la souche synthétique d'un insecticide nouvellement introduit en Algérie, On peut conclure que :

Nos résultats ont montré que les poids des lapines chez le lot traité à la dose 6mg/kg du poids corporel ne sont pas significativement différente ($P>0.05$) de celle du lot témoin.

L'observation histo-morphométrique à révéler des détériorations du tissu ovarien des sujets du lot traité, ainsi que des différences significatives entre les deux lots relatifs à la majorité des paramètres. En effet, on note :

- Une prolifération anormale du tissu conjonctif au niveau du cortex ovarien.
- Les épaisseurs des couches des ovaires y compris l'Albuginée et la zone corticale du lot traité sont plus réduites en comparaison avec le lot témoin.
- Des déformations structurelles des follicules et les ovocytes du lot traité.
- Le diamètre folliculaire et ovocytaire, ont été altérés. En effet, les diamètres des follicules sont nettement amplifiés dans le lot traité.

A l'issu de cette étude, nous pouvons affirmer que de nombreuses pistes restent à explorer et quelques perspectives peuvent être formulées afin de poursuivre ce travail et confirmer ces premiers résultats ; telle que : chercher la toxicité chronique en prolongeant la durée de traitement. Etablir une étude biochimique et hormonale concernant tous les organes reproducteurs des lapins traités par de l'abamectine.

Il serait aussi intéressant de quantifier les différents récepteurs des stéroïdes sexuels par les techniques d'histochimie sous l'utilisation du pesticide utilisé dans cette étude. Et aussi d'utiliser la microscopie électronique afin de chercher les lésions à l'échelle ultra-structurale.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

1. Adrienne, B., Mandon-Pepin B., Veitia R. et Cotinot C. (2011). La différenciation ovarienne précoce et son contrôle génétique. Différenciation et régulation des fonctions ovariennes : nouveaux concepts, Paris, France. pp.201-221.
2. Aissaoui A., (2013). Evaluation du niveau de contamination des eaux de barrage hammam Grouz de la région d'Oued Athmania (Wilaya de Mila) par les activités agricole. Mémoire de magister. Université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou. 75p.
3. Akashe, MM, Pawade, UV et Nikam, AV. (2018). Classification des pesticides : une revue. International journal of research in Ayurveda and pharmacy. 9(4) : p 144-150.
4. Alizée B. (2017). Bazot M, Fedida B, Dechoux-Vodovar S, Beldjord S, Thomassin-Naggara. I. Ovaires : variations physiologiques et pathologies fonctionnelles. Encycl Méd Chir. 2014;9(4):1-14.
5. Anastacio A. (2014). Etude du profil protéomique de follicules ovariens de souris à 3 différents stades de développement in vitro.. Sciences agricoles. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI; Fundação para a ciência e a tecnologia (Portugal). Français. 13p.
6. Anonyme (2017). Centre canadien d'hygiène et de sécurité au travail. [En ligne]. Mise à jour le (03/04/2017). Disponible en ligne sur . Consulté le 15/08/2022.
7. Arena, J. P., Liu, K. K., Paress, P. S., Frazier, E. G., Cully, D. F., Mrozik, H., & Schaeffer, J. M. (1995). The mechanism of action of avermectins in *Caenorhabditis elegans*: correlation between activation of glutamate-sensitive chloride current, membrane binding, and biological activity. The Journal of parasitology, 286-294.
8. Aribi, N., Denis, B., Kilani-Morakchi, S., & Joly, D. (2020). L'azadirachtine, un pesticide naturel aux effets multiples. médecine/sciences, 36(1), 44-49.
9. Batsch, D. (2011). L'impact des pesticides sur la santé humaine. Thèse de Doctorat. Université Henri Poincaré-Nancy1, 165.
10. Bjornstrom L, Sjoberg M. (2005). Mechanisms of estrogen receptor signaling: convergence of genomic and nongenomic actions on target genes. Mol Endocrinol. Apr; 19(4): 833-42.

Références bibliographiques

11. Bloom, R. A., & Matheson III, J. C. (1993). Environmental assessment of avermectins by the US Food and Drug Administration. *Veterinary Parasitology*, 48(1-4), 281-294.
12. Bokreta, S., Hassina, KO, Amine, FM, Makhoul, C., Nacira, D.Z. (2021). Effets protecteurs de l'huile essentielle de *Thymus vulgaris* contre la toxicité rénale et cérébrale induite par un pesticide chez les lapins mâles. *Journal académique égyptien des sciences biologiques, D. Histologie et histochimie*, 13 (1), p 79-95.
13. Boland J., Koomen I., Lidth DE Jeude J. V., Oodejans J., (2004). Les pesticides : composition, utilisation et risques. Ed. AgromisaFoundation, Wageningen. 86p.
14. Boussit., 1989. Reproduction et insémination artificielle en cuniculture. Ed Tec et Doc Lavoisier 233 p.
15. Bouziani., M., (2007). L'usage immodéré des pesticides : De graves conséquences sanitaires. *Santé Maghreb* [En ligne]. Mise à jour le (26/06/2007). Disponible en ligne sur <http://www.santetropicale.com/santemag/algerie/poivue51.htm>. Consulté le 03/08/2022.
16. Camargo, J.A. (2005). *Systemes Injectables Biodegradables Pour La LiberationProlongee D'ivermectine*. Thèse de doctorat en Biologie, Université Henri Poincare, France.
17. Cherin, P., Voronska, E., Fraoucene, N., & De Jaeger, C. (2012). Toxicité aiguë des pesticides chez l'homme. *Médecine & Longévité*, 4(2), p 68-74.
18. 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
19. Damalas, C. A., & Koutroubas, S. D. (2016). Farmers' exposure to pesticides: toxicity types and ways of prevention.
20. Derouin-Tochon F., Beltramo M., Decourt C., Fleurot R., Gérard N., Pinet-Charvet C., Martinet S., Robert V., Taragnat C., Tillet Y., Duittoz A., (2019). L'ovulation chez les mammifères. *INRA Prod. Anim.*, 32, 445-460.
21. Dubest C. and Pugeat M. (2005). Gonadotropic pituitary hormones: physiology and functional test, 2(4): 231-240.

Références bibliographiques

22. Eisal 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.
23. EL Azzouzi E. (2013). *Processus Physico-chimiques d'Élimination des pesticides dans l'environnement : cas de l'Imazéthapyr*. Thèse de Doctorat. Université Mohammed V-Agdal, Rabat, 108 p.
24. Feuerstein, P., Cadoret, V., Dalbies-Tran, R., Guerif, F., & Royère, D. (2006). Le dialogue ovocyte-cumulus. *Gynécologie obstétrique & fertilité*, 34(9), 793-800.
25. Fuentes N, Silveyra P. (2019): Estrogen receptor signaling mechanisms. *Advance in protcin Chemistry and Structural Biology* ISSN 1876-1623.
26. Garreau, H., Theau-Clément, M., Gidenne, T. (2015). Anatomie, taxonomie, origine, évolution et domestication. In : Gidenne.T. *Le lapin, de la biologie à l'élevage*. Versailles, Quae, pp 13-32 (Collections Savoir Faire)
27. Gidenne T., (2015) : *le lapin, de la biologie à l'élevage*, Edition Quae, p16.
28. Gosden R.G. and Teffer E. (1987). Scaling of follicular sizes in mammalian ovaries. *J. Zool.* 211: 157-168.
29. Heffner, L.J. (2003). *Reproduction humaine*. Traduction de l'ère éd par Fernand, L. Paris. De Boeck, 123 P.
30. Isenring R., 2010. Les pesticides et la perte de biodiversité, *Pesticide Action Network Europe*, 28p.
31. Kenawy, A., & Sharaf, M. (2008). Comparative Toxicity Study between Some Organophosphorus and Abamectin Insecticides Using Earthworm (*Lumbricus Terrestirs*) as A Biomarker. *Alexandria Science Exchange Journal*, 29(July-September), 123-129.

Références bibliographiques

32. Khaldoun-Oularbi, H., Richeval, C., Djenas, N., Lhermitte, M., Humbert, L., & Baz, A. (2013). Effect of sub-acute exposure to abamectin “insecticide” on liver rats (*Rattus norvegicus*). In *Annales de toxicologie analytique* (Vol. 25, No. 2, pp. 63-70).
33. Kidder, G. M., & Mhawi, A. A. (2002). Gap junctions and ovarian folliculogenesis. *REPRODUCTION-CAMBRIDGE-*, 123(5), 613-619.
- Kim, K. H., Kabir, E., Jahan, S. A. (2017). Exposure to pesticides and the associated human health effects. *Science of the total environment*, 575, 525-535.
34. Koc, N. D., Kayhan, F. E., Sesal, C., & Muslu, M. N. (2009). Dose-dependent effects of endosulfan and malathion on adult Wistar albino rat ovaries. *Pakistan journal of biological sciences*, 12(6), 498.
35. Lebas F. (2016). *Biologie du lapin* [en ligne]. Disponible sur : <http://www.cuniculture.info/Docs/Biologie/biologie-07-3.htm#1>.
36. Lebas F., Coudert P., De Rachambeau H. et Thébault R.G. (1996). *Le lapin, élevage et pathologie* (nouvelle édition révisée). FAO éditeur, Rome : 227p.
37. 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.
38. Marliere. (2000). *Mesure des pesticides dans l'atmosphère*. INERIS (Institut National De L'Environnement Industriel Et Des Risques. Laboratoire Central de Surveillance de la Qualité de l'Air. Loi sur l'Air – Convention 18/99 DECEMBRE 2000 INERIS DRC-00-23449-AIRE- 569a-CDu-FMr. 74p.
39. Maudelonde. T. (2008). Les recepteurs de la progesterone. *La lettre du senologue*, n°41, 6-12.
40. Mauléon. (1965). Cité par Boussit D. (1989). *Reproduction et insémination artificielle en cuniculture*. Lempdes : Association française de cuniculture. 234 p.
41. Merhi, M. (2008). *Etude de l'impact de l'exposition à des mélanges de pesticides à faibles doses : caractérisation des effets sur des lignées cellulaires humaines et sur le système hématopoïétique murin*. Thèse de doctorat de l'Institut National Polytechnique de Toulouse.

Références bibliographiques

42. Migaud M., Dardente H., Keller M., Batailler M., Meurisse M., Pillon D., 2016. Contrôle neuroendocrinien de la reproduction chez les mammifères. In : Neurobiologie des fonctions et des comportements. Chaillou E., Tillet Y., Baumont R. (Eds). Dossier, INRA Prod. Anim., 29, 255-266.
43. Monniaux D., Caraty A., Clément F., Dalbiès-train R., Dupont J., Fabre S., Gérard N., Mermillod P., Monget P. et Uzbekova S. (2009). Développement folliculaire ovarien et ovulation chez les mammifères. INRA Prod. Anim, 22(2): 59- 76.
44. Moreau J-P. (1991). La protection des cultures, les pesticides et l'environnement .Courrier de la cellule environnement.INRA 14 (14), 43-47.
45. O. R. D, de Bretagne, S. (2001). Effets chroniques des pesticides sur la santé : état actuel des connaissances.
46. Othmani-mecif M and benazzoug Y, (2005). Carctérisation de certains paramètres biochimique plasmatique et histologique (tractus génital femelle) chez la population locale de lapin (*oryctalgus cuniculus*) non gestante et au cours de la gestation. Sciences et technologie, 23 pp.91-96.
47. Quang Nhuan T. (2003). A propos de l'exploration de l'axe hypothalamo-hypophyso gonadique. Immuno-analyse et Biologie spécialisée, 18(1) : 35-40.
48. Richou-Bac L . (1972). Données nouvelles sur la toxicité des pesticides et des polluants organo-chlorés. Bullentin de l'académie Vétérinaire de France /125-4 /pp. 175-187.
49. Salissard M. (2013). La lapine, une espèce à ovulation provoquée. Mécanismes et dysfonctionnement associé : la pseudogestation. Thèse d'exercice, Médecine Vétérinaire de Toulouse. ENVT : 102p.
50. Sharma, D., Sangha, GK et Khera, KS (2015). Stress oxydatif induit par le triazophos et changements histomorphologiques dans l'ovaire de rats Wistar femelles. Biochimie et physiologie des pesticides , 117 , 9-18.
51. Sharma, R. K., Singh, P., Setia, A., & Sharma, A. K. (2020). Insecticides and ovarian functions. Environmental and molecular mutagenesis, 61(3), 369-392p.
52. Thibault C. et Levasseur M.C. (2001). La reproduction chez les mammifères et l'homme. Edition INRA.ELLIPSE. 928p.

Références bibliographiques

53. Tlili, T., Aroun, R., Benamara, L., Hassina, KO, & Nacira, DZ. (2021). Etude des caractéristiques histofonctionnelles des structures ovariennes des lapins de souche synthétique en état de grossesse.
54. Tiemann U. (2008). In vivo and in vitro effects of the organochlorine pesticides DDT, TCPM, methoxychlor, and lindane on the female reproductive tract of mammals: A review. *Reproductive Toxicology*, 25 (3), 316-326.
55. Yadav, IC, & Devi, NL. (2017). Classification des pesticides et son impact sur l'homme et l'environnement. *Environ Sci Eng*, 6, 140-158.
56. Young, J., Gougeon, A., Schaison, G. (1999). Le cycle ovarien. in *m/s*, vol 15, n°2, pp 183-190.
57. Zerrouki N. Lebas F, Gacem M, Meftah I et Bolet G., (2014). Reproduction performances of synthetic rabbit line and rabbits of local populations in Algeria, in 2 breeding locations. *World Rabbit Science.*, 2014.22:269-278. (2006).
58. Zerrouki N. (2006). Caractérisation d'une population locale de lapin en Algérie : évaluation des performances de reproduction des lapines en élevage rationnel. Thèse Doctorat, Université de Tizi-Ouzou (Algérie) : 131p.

Résumé

L'objectif de notre étude est d'évaluer l'effet d'une exposition à un pesticide à base d'abamectine, qui est *insecticide* de nouvelle génération, sur la fonction ovarienne chez la lapine de souche synthétique (SS). Notre étude a été réalisée sur 20 lapins femelles réparties en 2 lots ; le lot traité avec 6mg/Kg de V.T et un lot témoin qui a reçu 1ml d'eau distillée. Tous les animaux sont suivis et pesés sur une période de 90 Jours. A la fin de l'expérimentation, les lapines sont sacrifiées et les ovaires sont prélevés et fixés dans du formol à 10% pour l'étude histomorphométrique. A la fin de l'expérience, Les résultats relatifs au poids des animaux et aux poids des ovaires n'ont démontré aucune variation entre le lot traité et lot témoin. L'étude histomorphométrique montre plusieurs résultats, des signes de toxicité au niveau du tissu ovarien. Le diamètre des follicules secondaires, des follicules tertiaires, de De Graaf du lot traité varient significativement en comparaison au lot témoin. L'épaisseur de l'albuginée et du cortex ovarien varient également entre le groupe témoin et le lot traité. Les résultats obtenus dans ce travail représentent l'impact du V.T sur le développement de folliculogénèse.

Mots clés : pesticide, lapines, souche synthétique, morphométrie, ovaire, follicule, diamètre, toxicité.

Abstract

The objective of our study is to evaluate the effect of exposure to abamectin based pesticide a new generation insecticide, on ovarian function in rabbits of synthetic strain (SS). Our study was carried out on 20 female rabbits divided into 2 batches; the batch treated with 6mg/Kg of V.T and a control batch, which received 1ml of distilled water. All animals are monitored and weighed over a period of 90 days. At the end of the experiment, the rabbits are sacrificed and the ovaries are removed and fixed in 10% formalin for the histomorphometric study. At the end of the experiment, the results relating to the weight of the animals and to the weight of the ovaries showed no variation between the treated batch and the control batch. The histo-morphometric study shows several findings, signs of toxicity at the tissue level ovarian. The diameter of the secondary follicles, of the tertiary follicles, of De Graaf of the treated batch vary significantly in comparison with the control batch. The thickness of the tunica albuginea and the ovarian cortex also vary between the control group and the experimental batch. The results obtained in this work represent the impact of V.T on the development of folliculogenesis.

Key words: Pesticid, rabbits, synthetic strain, morphometry, ovary, follicle, diameter, toxicity.