

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique
Université de Blida 1
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie et Physiologie Cellulaire



Mémoire de fin d'études
En vue de l'obtention du diplôme de

Master en Biologie

Option : Microbiologie et Toxicologie Alimentaire (M.T.A)

Thème

**Effet amélioratif de la vitamine C chez le
lapin mâle traité par l'ivermectine
(AVIMEC®) Bilan lipidique.**

Présenté par :

M^{elle} DEKKALI LYNDA *et* *M^{elle}* DRISSI WASSILA

Soutenu le

Devant le jury :

M ^{me} DEBIB. A	M.C.B	UB 1	Présidente
M ^{me} KANANE. A	M.A.A	UB 1	Examinatrice
M ^{me} KHALDOUN. H	M.C.B	UB 1	Promotrice

Année universitaire : 2015/ 2016

Remerciements

Nous remercions d'abord Dieu le tout puissant qui nous a donné la force et la volonté afin d'achever ce travail, nous disons « الحمد لله ».

Nous tenons à exprimer nos profondes gratitudee et nos sincères remerciements à notre promotrice *M^{me} KHALDOUN HASSINA* maitre de conférences à l'université de Blida 1, de nous avoir suivis et dirigé tout le long du travail. Nous la remercions pour son aide si précieuse et son appui scientifique sanslesquels ce projet a pu être réalisé. Qu'elle trouve ici toute notre estime et notre respect.

Nous remercions très vivement *M^{me} KANANE. A* maitre assistance à l'université de Blida 1 d'avoir accepté et bien vouloir juger notre travail et a *M^{me} DEBIB. A* maitre de conférences à l'université de Blida 1, pour l'examen de ce travail.

Nos vifs remerciements à *Mr KALEM.A* pour son aide, sa patience et sa disponibilité.

Nous tenons à remercier tous les employés du groupe SAIDAL BIOTIC, à leur tête *M^{me} ZELLAT*, qui nous a ménagé aucun effort pour nous accepter et accueillir aimablement, ainsi que *M^{me} MADANI* et *Mr SALI* de nous avoir donné toutes les techniques nécessaires, leur sympathie, leurs bonne humeur, leurs encouragements, ainsi que leurs disponibilité et patience et surtout la mise à notre disposition de tous le matériel nécessaires pour le bon déroulement de ce travail.

Un grand merci pour le laboratoire central de BABA ALI de nous avoir accueillis.

Nous tenons à exprimer nos remerciements et notre très grande considération à toutes personnes qui nous ont aidés pour réaliser ce travail.

DEDICACE



À mes parents,

Qui se sont sacrifiés sans compter pour que leurs enfants puissent réussir dans leur vie, ne négligeant ni les conseils ni les encouragements...

Pour votre amour sans limites et votre soutien inconditionnels pendant toutes ces années, et pour m'avoir toujours encouragé...

À vous deux, merci pour tout ce que vous êtes, et merci d'avoir fait de moi ce que je suis... Que Dieu vous procure santé, bonheur et longue vie.

Je vous aime très fort...

À ma grand-mère, en espérant qu'elle aurait été fière de moi,

À mes chers frères et mes sœurs, Vous êtes ma force et ma motivation.

À Akram, Iman et Mohamed, Je vous aime beaucoup

À ma famille proche ou plus éloignée,

À ma sœur et binôme Lynda, pour tous ces moments inoubliables que nous avons passé ensemble pendant ces années d'études.

À mes amies, avec qui j'ai partagé des moments de joie et de peine.

À tous ceux que j'ai oubliés ;

Vous me connaissez suffisamment pour savoir que les oublis de ce genre n'enlèvent rien à l'affection que je vous porte !

Merci pour tout.

WASSILA

DEDICACE



Je dédie ce modeste travail

A mes parents SAMIRA et ALI.

qui ont œuvré pour ma réussite et qui peuvent trouver ici le résultat de longues années de sacrifice et de privation pour m'aider à avancer dans la vie, merci pour les valeurs nobles, l'éducation et le soutien permanent venu de vous et merci d'avoir fait de moi ce que je suis vous m'avez donné un magnifique modèle de labeur et de présence je vous aime très fort et que dieu vous préserve bonne santé et longue vie.

A mes très chers petits frères BELAID, KOUCEILA, SOFIANE et YANIS que je leur souhaite le bonheur et la réussite dans la vie.

A toute la famille proche ou plus éloignée, que je salue.

A mon binôme WASSILA et sa famille.

A mes amis avec qui j'ai partagé des moments de joie et de peine.

A ceux qui ont su m'apporter aide et soutien aux moments propices, et ceux qui ont partagé avec moi des bons et mauvais moments, ainsi que toute personne qui me m'est très chère que je n'ai pas cité ici.

LYNDA

4-AAP	: Amino-4-Antipyrine.
4-AF	: 4-Aminophénaeone.
AA	: Acide Ascorbique.
ADP	: Adénosine Diphosphate.
AFNOR	: Association Française de Normalisation
AMM	: Autorisation de la Mise sur le Marché.
ATP	: Adénosine Triphosphate.
AV	: AVIMEC®.
CB	: Cellulose Brute.
CE	: Cholestérol.
CEE	: Communauté Economique Européenne.
CL	: Cholestérol Libre.
CM	: Chylomicrons.
DAP	: Dihydroxy Acétone Phosphate.
DHA	: Acide Déhydro-Ascorbique.
EB	: Energy Digestible.
FDA	: Food and Drug Administration.
GABA	: Acid Gamma Amino Butyrique.
GK	: Glycérol Kinase.
GP	: Glycérol-3-Phosphate.
GPO	: Glycérol-3-Phosphat Oxidase.
HDL	: High-Density Lipoproteins.
HPLC	: High Performance Liquid Chromatography.
IDL	: Intermediate-Density Lipoproteins.
ISO	: International Standard Organization.
IVM	: Ivermectine.
LDL	: Low-Density Lipoproteins.
LMR	: Limite Maximal des Résidus.
LMs	: Lactone Macrocyclique.
Lp(a)	: Lipoprotéine (a).
MA	: Matière Azotée.
MG	: Matière Grasse.
MM	: Matière Minérale.

MS	: Matière Sèche.
NVM	: Nitro-vanadomolybdique.
ONAB	: Office National des Aliments de Bétail.
POD	: peroxydase.
ROO	: Radical Peroxyle.
ROOH	: Hydroperoxyde.
TG	: Triglycerides.
VLDL	: Very Low Density Lipoproteins.

Figure 1 : Schéma général du métabolisme des médicaments.....	4
Figure 2 : Classification et origine des LMs.....	6
Figure 3 : Schéma du mode d'action des avermectines	9
Figure 4 : Pharmacocinétique des avermectines.....	10
Figure 5 : Structure chimique de l'ivermectine : mélange d'au moins 80% de 22,23-dihydro-ivermectine B1a et d'au plus 20% de 22,23-dihydro-ivermectine B1b.....	11
Figure 6 : Structure chimique de l'acide ascorbique	13
Figure 7 : Activité anti radicalaire des antioxydants.....	14
Figure 8 : Structure chimique du cholestérol.....	18
Figure 9 : Structure chimique des triglycérides.....	18
Figure 10 : Composition générale des lipoprotéines.....	19
Figure 11 : Organigramme résumant la démarche de l'étude	38
Figure 12 : Diarrhée et chute de poils résultant du traitement par l'ivermectine.....	39
Figure 13 : Evolution de la prise d'aliment (g) pendant la période d'acclimatation par jour chez le lapin mâle (Témoin, traité AV, traité AV+ Vit C).....	41
Figure 14 : Evolution de la prise d'aliment (g) pendant la période de traitement (semaine I, II et III) chez le lapin mâle (Témoin, traité AV et traité AV +Vit C).....	42
Figure 15 : Evolution de la prise de boisson en (mL) pendant la période d'acclimatation (14 jours) chez le lapin mâle (Témoin, traité AV et traité AV+ Vit C).....	42
Figure 16 : Evolution de la prise de boisson (mL) pendant la période de traitement (semaine I, II et III) chez le lapin mâle (Témoin, Traité AV et Traité AV +vit C).....	43
Figure 17 : Effet du traitement par l'ivermectin (AVIMEC®) et la supplémentation de la vitamine C dans l'aliment sur le taux de cholestérol en fonction de la période de traitement (J 14 et J 21) chez le lapin mâle en comparaison aux Témoins.....	44
Figure 18 : Effet du traitement de l'ivermectine (AVIMEC®) et de la supplémentation par la vitamine C dans l'aliment sur le taux des triglycérides en fonction de la période de traitement chez le lapin mâle en comparaison aux Témoins.....	45
Figure 19 : Effet du traitement par l'ivermectin (AVIMEC®) et la supplémentation de la vitamine C dans l'aliment sur le taux des HDLc en fonction de la période de traitement chez le lapin mâle en comparaison aux Témoins.....	45

Figure 20 : Effet du traitement de l'AVIMEC et la supplémentation de la vitamine C dans l'aliment sur le taux des LDLc en fonction de la période de traitement chez le lapin mâle en comparaison aux Témoins.....	46
Figure 21 : Différents phénotypes de lapins population locale.....	ANNEXE 2
Figure 22 : Animalerie des lapins à SAIDAL BIOTIC.....	ANNEXE 2
Figure 23 : Médicament vétérinaire AVIMEC ®.....	ANNEXE 2
Figure 24 : Vitamine C.....	ANNEXE 2
Figure 25 : Marquage des lapins.....	ANNEXE 2
Figure 26 : Cages des 3 lots.....	ANNEXE 2
Figure 27 : Pesée de lapins.....	ANNEXE 2
Figure 28 : Pesée de l'aliment et boisson.....	ANNEXE 2
Figure 29 : Technique d'injection sous cutanée strict.....	ANNEXE 2
Figure 30 : Préparation de l'aliment supplémenté en vitamine C.....	ANNEXE 2
Figure 31 : Techniques de prélèvements du sang au niveau de l'oreille.....	ANNEXE 2
Figure 32 : Procédure de la distillation.....	ANNEXE 4
Figure 33 : Virage de couleur vers le rose due à la présence de protéines.....	ANNEXE 4
Figure 34 : Rinçage des colonnes.....	ANNEXE 4
Figure 35 : Résultat final de l'échantillon.....	ANNEXE 4
Figure 36 : Résultat de l'extraction de la matière grasse.....	ANNEXE 4
Figure 37 : Cendre récupérée contenant que la matière minérale.....	ANNEXE 4
Figure 38 : Processus de filtration.....	ANNEXE 4
Figure 39 : Processus de filtration et récupération des tartrates de calcium.....	ANNEXE 4
Figure 40 : Processus de titration.....	ANNEXE 4
Figure 41 : Résultat de l'ajout de NVM.....	ANNEXE 4

Tableau I	: Classification anatomique thérapeutique chimique (ATC) des médicaments selon l’OMS.....	5
Tableau II	: Différentes formulations d’ivermectine existant sur le marché mondial.....	11
Tableau III	: Classement des six catégories d’additifs selon leurs intérêts et leurs fonctions.....	12
Tableau IV	: Composition des principales lipoprotéines.....	19
Tableau V	: Répartition des lots d’animaux/ traitement lors de l’expérimentation..	26
Tableau VI	: Evolution du poids moyen pendant la période d’acclimatation (semaine) chez le lapin mâle (Témoin, traité AV et traité AV + Vit C).....	40
Tableau VII	: Evolution du poids moyen pendant la période de traitement (semaine) chez le lapin mâle (Témoin, traité AV et traité AV + Vit C).....	40
Tableau VIII	: Résultat de dosage de l’aliment supplémenté en vitamine C.....	47
Tableau IX	: Composition des réactifs de dosage du cholestérol total.....	ANNEXE 3
Tableau X	: Composition des réactifs du dosage des Triglycérides.....	ANNEXE 3
Tableau XI	: Composition des réactifs de dosage des HDL.....	ANNEXE 3

Ataxie : (ataxie de Friedreich)

Affection génétique, évolutive, due à l'atteinte de certaines cellules du système nerveux (maladie neuro-dégénérative). Elle se traduit avant tout par des troubles de l'équilibre et de la coordination des mouvements volontaires (ataxie). Une atteinte cardiaque, des troubles ostéo-articulaires (scoliose, pieds creux) et un diabète sont parfois associés. Cette maladie a été décrite en 1863 par le neurologue allemand Nicolas Friedreich.

Carnitine

Est un peptide ou acide aminé que l'organisme synthétise au niveau des reins et du foie. La carnitine est impliquée dans le transport des acides gras vers les cellules et est indispensable au bon fonctionnement des muscles.

Collagène

Est une protéine essentielle dans la constitution du tissu conjonctif (tissu de soutien) et se présente sous la forme de fibres permettant une certaine résistance des tissus à l'élasticité lorsque ceux-ci sont étirés.

Dose journalière acceptable (DJA)

La dose journalière acceptable représente la quantité d'une substance qu'un individu moyen de 60 kg peut théoriquement ingérer quotidiennement (tous les jours), sans risque pour la santé. Elle est généralement exprimée en mg de substance par kg de poids corporel.

Indice thérapeutique (IT)

L'indice thérapeutique est utilisé pour décrire la sécurité d'un médicament. Il est défini comme le rapport de deux autres paramètres : $IT = DL50/DE50$.

Dose Létale ou DL50 : dose pour laquelle 50% des individus traités sont susceptibles de mourir ou de déclarer des effets secondaires.

Dose Efficace ou DE50 : dose pour laquelle 50% des individus développent une réponse suite à l'administration du médicament.

Dose sans effet

La plus forte dose ingérée régulièrement et à long terme qui ne produit aucun effet décelable chez l'animal d'expérience. Il faut ensuite extrapoler à l'homme ces résultats obtenus chez l'animal.

Endectocides

End : endoparasites (vers), Ect : ectoparasites (insectes, acariens...), cide : tuer. Propriété d'un médicament antiparasitaire actif à la fois sur les parasites internes et sur les parasites externes.

Léthargie :

Etat de sommeil profond et prolongé ou de nombreuses fonctions de l'organisme demeurent présentes et fonctionnelles mais tournent au ralenti. Elle s'accompagne généralement d'une absence totale de réponse musculaire et verbale.

Limite maximale de résidus (LMR)

La teneur maximale en résidus, résultant de l'utilisation d'un médicament vétérinaire (exprimé en mg/kg ou en µg/ Kg sur la base du poids frais).

Mydriase :

Une augmentation de la taille de la pupille, le cercle noir situé au milieu de l'iris, la partie colorée au centre de l'œil.

Nitrosamines

Sont des composés chimiques obtenus par l'association d'un nitrate ou d'un nitrite avec une amine (composé dérivé de l'ammoniac). Les nitrosamines sont reconnues par l'OMS comme hautement cancérigènes, c'est-à-dire ayant le pouvoir de modifier l'ADN cellulaire avec comme risque le développement d'une tumeur cancéreuse.

Résidus des médicaments vétérinaires

«Toutes les substances pharmaco-logiquement actives, qu'ils agissent des principes actifs, d'excipients ou de produits de dégradation, ainsi que leurs métabolites restant dans des denrées alimentaires obtenues à partir d'animaux auxquels le médicament vétérinaire en question a été administré».

Temps d'attente

Période nécessaire entre la dernière administration du médicament vétérinaire à l'animal dans les conditions normales d'emploi et l'obtention des denrées alimentaires provenant de cet animal, afin de garantir qu'elles ne contiennent pas de résidus en quantités supérieures aux limites maximales établies en application du règlement (CEE) n° 2377/90.

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	1
CHAPITRE I : RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES	
I.1. MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES.....	3
1.1.GÉNÉRALITÉS SUR LES MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES.....	3
1.1.1. Définition	3
1.1.2. Composition	3
1.1.3. Métabolisme du médicament.....	3
1.1.4. Autorisation de mise sur le marché (AMM).....	5
1.1.5. Classification anatomique thérapeutique chimique (ATC) des médicaments.....	5
1.2.ANTIPARASITAIRES : LACTONES MACROCYCLIQUE.....	6
1.2.1. Généralité et historiques.....	6
1.2.2. Spectre d'activité.....	7
1.2.3. Toxicité.....	7
1.3.AVERMECTINES, IVERMECTINES ET AVIMEC®.....	7
1.3.1. Avermectine.....	7
1.3.1.1. Définition.....	7
1.3.1.2. <i>Streptomyces avermitilis</i>	8
1.3.1.3. Mode d'action des avermectines.....	8
1.3.1.4. Pharmacocinétique des avermectines.....	9
1.3.2. Ivermectine (AVIMEC®).....	10
1.3.2.1. Présentation.....	10
1.3.2.2. Structure chimique.....	11
1.3.3. AVIMEC®.....	11
I.2. ADDITIFS ALIMENTAIRES.....	12
2.1. Définition.....	12
2.2. Classification des additifs alimentaires.....	12
2.3. Les antioxydants.....	13
2.4. Supplémentation en vitamine C ou acide ascorbique.....	13
2.4.1. Apports quotidiens recommandés.....	14
2.4.2. Métabolisme.....	14
2.4.3. Rôle antioxydant de l'acide ascorbique.....	14
2.5. Intérêt préventif et curatif de la supplémentation en vitamine C.....	15

2.6. Toxicité de surdosage de la vitamine C.....	16
2.7. Carence en vitamine C.....	16
I.3. INTÉRÊT DU BILAN LIPIDIQUE.....	17
3.1. Lipides.....	17
3.2. Rôle des lipides.....	17
3.3. Nature des apports lipidiques alimentaires.....	17
3.4. Paramètres étudiés en cas de toxicité.....	17
3.4.1. Cholestérol.....	17
3.4.2. Triglycérides.....	18
3.4.3. Les lipoprotéines sériques.....	18
3.4.3.1. Cholestérol HDL.....	20
3.4.3.2. Cholestérol LDL.....	20
3.5. Métabolisme des lipides.....	20
3.6. Oxydation des lipides.....	21
3.7. Problèmes de santé liés au carence ou excès de lipides.....	22

CHAPITRE II : MATÉRIEL ET MÉTHODES

1. Matériel.....	24
1.1. Matériel biologique.....	24
1.1.1. Model animal.....	24
1.2. Matériel non biologique.....	24
2. Méthodes.....	25
2.1. Etude pharmaco-toxicologique.....	25
2.1.1. Préparation des lots et marquages des animaux.....	25
2.1.2. Pesée des lapins, de l'aliment et de la boisson.....	25
2.1.3. Traitement avec l'AVIMEC®.....	25
2.1.4. Préparation de l'aliment supplémenté en acide ascorbique (E300).....	26
2.1.5. Prélèvement du sang.....	26
2.1.6. Paramètres lipidiques évalués au cours de l'expérimentation.....	27
2.1.6.1. Dosage du cholestérol total.....	27
2.1.6.2. Dosage des triglycérides.....	28
2.1.6.3. Dosage des lipoprotéines HDL.....	29

2.1.6.4. Dosage des lipoprotéines LDL.....	30
2.1.7. Etude statistique.....	30
2.2. Dosage de l'aliment granulé des lapins.....	31
2.2.1. Détermination de la teneur en matière sèche.....	31
2.2.2. Détermination de la teneur en protéines.....	31
2.2.3. Détermination de la teneur en cellulose brute.....	33
2.2.4. Détermination de la teneur en matière grasse.....	34
2.2.5. Détermination de la teneur en matière minérale.....	35
2.2.6. Dosage de calcium.....	35
2.2.7. Dosage du phosphore.....	36
CHAPITRE III : RÉSULTATS ET DISCUSSION	
1. Résultats.....	39
1.1.Résultat de l'étude pharmaco- toxicologique (toxicité subaiguë).....	39
1.1.1. Effet de l'ivermectine sur le comportement des lapins.....	39
1.1.2. Effet de l'ivermectine et la vitamine C sur l'évolution pondéral.....	46
	40
1.1.3. Effet de l'ivermectine et la vitamine C sur la prise d'aliment.....	41
1.1.4. Effet de l'ivermectine et la vitamine C sur la prise de boisson.....	42
1.1.5. Effet de l'ivermectine et la vitamine C sur les paramètres lipidiques.....	44
1.2.Résultats de dosage de l'aliment granulé des lapins.....	47
2. Discussion.....	48
CONCLUSION.....	52
REFERENCES	53
ANNEXES	

RESUMÉ :

Notre étude pharmaco-toxicologique a porté d'une part sur l'effet amélioratif de la vitamine C supplémentée dans l'aliment chez le lapin mâle de souche locale traité par un médicament vétérinaire AVIMEC® (AV) par injection sous cutanée pendant 21 jours.

D'autre part sur l'analyse et la conformité de l'aliment granulé des lapins à savoir détermination de la composition de l'aliment en cellulose, les protéines, les lipides, les minéraux (calcium et phosphore).

Les animaux traités ont été répartis en trois lots (Témoins, Traité, Traité + vit C) afin d'évaluer l'effet du traitement sur la prise du poids, comportement des animaux, prise d'aliment et de boisson et l'effet sur les paramètres lipidiques (cholestérol, Triglycéride, HDLc, LDLc).

Nos résultats montrent que le comportement des lapins traités par l'AV révèle des signes de toxicités (une agitation et tremblements, chute de poils et diarrhée) et une diminution de la prise de poids et de consommation d'aliment et de boisson a été aussi observée chez les traités (AV).

Cependant la Co- administration de la vitamine C supplémentée dans l'aliment a permis de corriger et d'améliorer ces paramètres.

Le Bilan lipidique (cholestérol, Triglycérides, HDLc et LDLc) semble être perturbé suite au traitement par l'AV en revanche, le Bilan lipidique des lapins Co-traités par la vitamine C varie légèrement en comparaison avec les Témoins

Les résultats de dosage de l'aliment montrent une non-conformité de certains paramètres par rapport aux normes internationales de **Lebbas**. Une baisse constatée dans les composants suivants : les protéines (12,6%), la cellulose (9,56%) et la matière minérale (5,75%).

En conclusion l'ivermectine (AVIMEC®) affecte le comportement des lapins et de bilan lipidique. Alors que la vitamine C permet d'améliorer ces atteintes.

Mots clés : Toxicité, AVIMEC®, Vitamine C, Bilan lipidique, composition de l'aliment des lapins.

ABSTRACT :

Our study focused on one hand on the ameliorative effect of vitamin C supplemented in food with 15 male rabbits of local strain as 3 lots, following subacute toxicity of a veterinary medicinal AVIMEC® (AV),

On another hand the analysis and conformity of the pellet food for rabbits and determination of the composition of the food on cellulose, proteins, fats and minerals (calcium and phosphor).

Treated animals were divided into three batches (witnesses, treats, treats + vitamin C) in order to evaluate the effect of treatment on taking weight, comportement of the animals, food intake and drink, and the effect on the lipid parameters (total cholesterol, triglycerides, HDL and LDL cholesterol).

Our results show that the behavior of rabbits treated with AV reveal signs of toxicity as, decreased physical activity, agitation and tremors, falling hair and diarrhea, however, decreased weight gain, of the food and drink in comparison with the witness.

While co- administration of vitamin C supplemented in the diet allows ameliorative effect.

Biochemical parameters namely cholesterol, triglycerides, HDL and LDL cholesterol seem to be disturbed following treatment with the AV. On the other hand, vitamin C seems to have no ameliorative effect.

The dosage of the food shows that the results obtained are not compliant with the international standards of **Lebas**, found a decrease in the following namely: proteins (12.6%), cellulose (9.56%), minerals (5.75%).

We conclude ivermectin (AVIMEC®) affects the behavior of male rabbits and vitamin C improves these violations AV however does not affect the lipid profile in the male rabbit.

Keywords: Toxicity, AVIMEC®, Vitamin C, Lipid profile, composition of the food of rabbits.

ملخص:

الدراسة المقترحة تتركز من جهة على الأثر التحسيني للفيتامين ج المضاف في الغذاء لدى أرانب من سلالة محلية من جنس ذكر بعد حقن دواء بيطري أفيماك تحت الجلد لمدة 21 يوم. ومن جهة أخرى مراقبة الجودة والنوعية وتحديد مكونات الغذاء من السيليلوز، البروتينات، المواد دسمة والمعادن (الكالسيوم والفوسفور).

الحيوانات المعالجة تم تقسيمها الى ثلاثة مجموعات (شاهد، معالج ومعالج مع فيتامين ج) من اجل تقييم أثر العلاج على تطور الوزن، سلوك الحيوانات، نسبة الطعام والمشروب المستهلك، وايضا على معلمات الدهون (الكوليسترول، ثلاثي الغليسريد، الكوليسترول عالي الكثافة والكوليسترول منخفض الكثافة).

نتائجنا تظهر أن سلوك الأرانب المعالجة بالأفيماك تكشف عن علامات سمية: كانهخفاض النشاط البدني، الإثارة، الارتعاش، تساقط الشعر، الإسهال، بالإضافة إلى انخفاض نسبة زيادة الوزن، ونسبة الطعام والشراب المستهلكة في حين أن إضافة الفيتامين ج للغذاء سمح بتجنب هذه الآثار.

فيما يخص القياسات البيوكيميائية للكوليسترول، الدهون الثلاثية، الكوليسترول عالي الكثافة والكوليسترول منخفض الكثافة تبدو مضطربة بعد العلاج بالأفيماك، في حين يبدو أن فيتامين ج (ج) يملك أثر تحسيني طفيف جدا لتجنب هذه العلامات.

أظهرت نتائج فحص نوعية وجودة غذاء الأرانب عدم تطابقها مع المعايير الدولية لليباس حيث وجد نقص في نسبة العناصر التالية: البروتينات (12.6%)، السيليلوز (9.56%) والمعادن (5.75).

نستنتج بأن أفيماك (افرمتين) يؤثر على سلوك ذكور الأرانب في حين أن الفيتامين ج يحسن هذه الآثار أما فيما يخص القياسات البيوكيميائية على مستوى الدهون لدى الأرانب الذكور فهي لم تتأثر بعد حقن الأفيماك (افرمتين).

كلمات المفتاح: السمية، أفيماك، فيتامين ج، الدهون، فحص جودة ونوعية غذاء الأرانب.

INTRODUCTION :

La santé humaine est indissociable de la santé et de la production animale. C'est pourquoi le médicament vétérinaire doit, tout en étant efficace et sans effet néfaste pour l'animal, garantir une parfaite innocuité pour le consommateur des denrées alimentaires issues des animaux traités, pour l'utilisation du médicament et pour l'environnement (**Lefeuvre, 2003**).

Dans les années 80, la classe des lactones macrocycliques (LMs), douée d'une activité antiparasitaire endectocide à la fois active vis-à-vis des parasites externes et internes, est commercialisée. En usage vétérinaire, les LMs constituent la classe thérapeutique la plus utilisée chez les animaux de rente dans la lutte antiparasitaire. Une utilisation croissante est constatée chez les animaux de compagnie (**Kiki-Mvouaka, 2009**).

A partir de 1981, l'ivermectine(IVM) a été lancée sur le marché vétérinaire (**Armouret al., 1980 ; Chabalaet al., 1980**). Les avermectines y compris l'ivermectine sont distribués dans le plasma via les particules lipoprotéiques plasmatiques LDLc, HDLc et VLDLc. D'où le niveau des lipoprotéines plasmatiques sont étroitement affecté par le profil pharmacocinétique de l'IVM (**Bassissi et al., 2004 ; Pérez et al., 2008**).

La vitamine C est un antioxydant hydrosoluble considéré comme le plus efficace des antioxydants présents dans le sang (**Friedman et al., 2000**). La vitamine c ou l'acide ascorbique, ne peut être synthétisée par l'organisme, ce qui rend indispensable son apport exogène. L'acide ascorbique est le plus puissant agent réducteur physiologique. Il inhibe la formation des nitrosamines, augmente l'absorption du fer, renforce les effets immunitaires et anti-infectieux. La vitamine c intervient dans la synthèse du collagène de la peau, des catécholamines, de la carnitine (**Le moel, 2004**).

Au XX^e siècle, les cliniciens et les chercheurs ont remarqué plus précisément que la nutrition est l'un des facteurs majeurs contribuant à la survenue de diverses pathologies, ainsi est née la diététique moderne. Si la nutrition n'est pas l'unique cause de ces pathologies, elle en constitue un facteur favorisant, essentiel parmi d'autres facteurs appartenant à l'environnement ou à la génétique. Depuis l'antiquité jusqu'au début du XVIII^e siècle, la notion de lipides a été limitée à celle de l'huile d'olive, tout au moins dans le monde occidental. Vers la fin de cette période, cette notion s'est élargie à la distinction entre huiles, graisse et cires. L'équilibre en acides gras, joue probablement un rôle non négligeable dans la

survenue des maladies coronariennes, mais aussi de l'obésité, de la dépression, des troubles du déficit de l'attention avec hyperactivité, du déclin cognitif lié à l'âge, et de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (**Leray, 2013**).

De ce fait, un traitement par une forte dose pendant 21 jours de l'ivermectine affecte-t-il le bilan lipidique chez le lapin mâle et quel est l'effet d'une co-administration de la vitamine C ?

A ce titre, l'objectif principal de ce travail est l'étude de l'effet toxique d'un antiparasitaire AVIMEC® sur 15 lapins mâles d'une souche locale et de déterminer l'effet amélioratif probable de l'additif alimentaire E300 (vitamine C).

Ce travail est réparti en trois chapitres, le premier chapitre s'intéresse aux données bibliographiques recueillies à savoir, des généralités sur les médicaments vétérinaires y compris les lactones macrocycliques et l'ivermectine (AVIMEC®), l'acide ascorbique en tant qu'un additif alimentaire antioxydant (E300) et son rôle préventif et amélioratif dans l'organisme. Et en fin l'intérêt du bilan lipidique ainsi les paramètres étudiés en cas de toxicité.

Le second chapitre, porte sur l'étude expérimentale réalisée ; d'une part l'étude pharmacotoxicologique comportant l'administration du produit, co-administration de la vitamine C supplémentée dans l'aliment et les prélèvements sanguins au 14^{ème} jour et au 21^{ème} jour, et d'autre part le dosage de l'aliment granulé des lapins [Cellulose, Matière grasse, Protéines et Matière minérale (calcium et phosphore)].

Enfin, dans le troisième chapitre, une présentation des résultats et une discussion générale de l'ensemble des résultats de l'étude pharmacotoxicologique et de dosage de l'aliment suivis d'une conclusion de l'effet toxique de l'ivermectine et l'effet amélioratif de la vitamine C est donné et la conformité de l'aliment.

I.1. LES MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES

1.1. GÉNÉRALITÉS SUR LES MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES

1.1.1. Définition

La **Directive 2001/82 (modifiée par la Directive 2004/28/CE)** instituant un code communautaire relatif aux médicaments vétérinaires en le définissant comme suit : « *toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies animales ; ou toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'animal ou pouvant lui être administrée en vue soit de restaurer, de corriger ou de modifier des fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique, soit d'établir un diagnostic médical* » (**Gustin, 2013**).

1.1.2. Composition

Un médicament est constitué d'un ou de plusieurs principe actifs, d'origine animale, végétale, minérale ou chimique (**Dessaigne, 2004**), responsables de l'effet thérapeutique du médicament (**Messomo, 2006**), et d'excipients qui permet la mise en forme du médicament, la protection du principe actif et sa libération dans l'organisme (**Messomo, 2006**).

1.1.3. Métabolisme du médicament

- a) **Absorption** : passage d'un médicament dans la circulation générale à partir de son lieu d'administration. Les différentes formes pharmaceutiques sont adaptées aux voies d'administration, elles-mêmes choisies en fonction des objectifs thérapeutiques recherchés.
- b) **Distribution** : après avoir été introduit dans l'organisme, le médicament va se répartir dans l'ensemble de ce dernier par l'intermédiaire de la circulation sanguine. Le médicament est alors solubilisé dans le plasma ou bien il utilise des protéines du sang comme transporteurs. La cible une fois atteinte, le médicament y exerce son action pharmacologique.
- c) **Biotransformation** : se traduit par l'élimination par l'organisme de substances actives. Les différentes biotransformations sont réalisées grâce à des processus enzymatiques. Le foie, en raison de sa vascularisation et sa richesse en enzymes, joue là un rôle primordial, bien que d'autres organes ou tissus (tube digestif, poumons, reins...) contribuent eux aussi, mais de façon moins importante, au métabolisme des médicaments. Une fois transformés par l'organisme, les médicaments sont appelés « métabolites » (**Kubler, 2005**). Communément, on classe le métabolisme selon deux phases : les réactions de phase I et celles de phase II.

- **Les réactions de phase I :**

Elle regroupe l'ensemble des réactions permettant de fonctionnaliser les médicaments.

Au cours de cette étape, de nouvelles fonctions chimiques sont ajoutées sur les médicaments (-OH, NH₂, COOH) rendant la molécule plus polaire. Les oxydations sont les réactions les plus fréquemment réalisées par les enzymes hépatiques. On peut également retrouver des réactions d'hydrolyse ou de réduction. Les réactions de phase I sont principalement catalysées par un système multienzymatique de mono oxygénase à fonction mixte comprenant entre autres le cytochrome P450.

- **Les réactions de phase II :**

Cette seconde étape de détoxification rassemble des réactions biosynthétiques dites de conjugaison. Elles consistent à conjuguer au médicament une molécule endogène hydrophile. Elles peuvent être réalisées directement sur le médicament inchangé ou sur les métabolites générés lors de la phase I. Ces réactions augmentent la polarité du médicament, ce qui favorise l'élimination biliaire et facilite la clairance rénale (**Figure 1**) (**Defoy, 2010**).

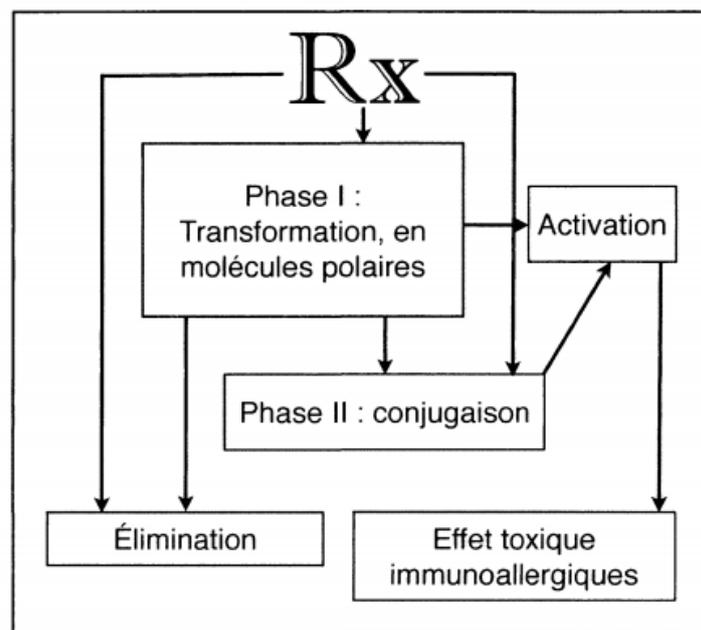


Figure 1 : Schéma général du métabolisme des médicaments (**Defoy, 2010**).

- d) Élimination** : l'élimination ou à l'excrétion des médicaments et de leurs métabolites. Elle est assurée par diverses voies dont la plus importante est la voie urinaire. L'élimination des médicaments par le rein. Les autres voies étant la voie biliaire et la voie pulmonaire (**Kubler, 2005**).

1.1.4. Autorisation de mise sur le marché (AMM)

Pour pouvoir commercialiser un médicament vétérinaire, il est nécessaire d'obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM). L'AMM est le processus au tenue duquel l'autorité compétente, à l'échelle d'un marché national ou régional approuve l'importation, la distribution et l'utilisation' des médicaments vétérinaires, après examen des données scientifiques complètes prouvant l'efficacité du produit pour les usages prévus et son innocuité pour la santé humaine et animale et pour l'environnement (**Dehaumont et Bull, 2005; Messomo, 2006**).

1.1.5. Classification anatomique thérapeutique chimique (ATC) des médicaments

En 1981, le bureau régional de l'OMS pour l'Europe a recommandé le système ATC pour les études internationales sur l'utilisation des médicaments, et il a été établi en 1982.

Les médicaments sont d'abord divisés en 14 principaux groupes selon l'organe ou le système sur lequel ils agissent (**Tableau I**).

Tableau I : Classification anatomique thérapeutique chimique (ATC) des médicaments selon l'OMS.

Classification anatomique thérapeutique chimique des médicaments
A : Appareils digestifs et métabolisme
B : Sang et organes hématopoïétiques
C : Système cardio- vasculaire
D : Dermatologie
G : Système Génito- urinaire et hormones sexuelles
H : Préparations systémiques hormonales à l'exception des hormones sexuelles et de l'insuline
J : Anti- infectieux à usage systémique
L : Antinéoplasiques et agents immun modulateurs
M : Système nerveux
P : Produits antiparasitaires, insecticides et révulsifs
R : Système respiratoire
S : Organes sensoriels
V : Divers

1.2. ANTIPARASITAIRES : LACTONES MACROCYCLIQUES (LMs)

1.2.1. Généralités et historique

Les parasitoses représentent un problème de santé publique et économique majeur au niveau mondial et les pays en voie de développement ne sont pas épargnés (**Benoit et Laignel, 2002**). A partir de 1975, la recherche sur les antiparasitaires s'oriente vers des substances d'origine naturelle, radicalement différentes et novatrices conduisant à la découverte des endectocides (**Burg et al., 1979**). Dans les années 80, la classe des lactones macrocycliques (**LMs**), douée d'une activité antiparasitaire endectocide à la fois active vis-à-vis des parasites externes et internes, est commercialisée (**Kiki-Mvouaka, 2009**).

Les LMs endectocides sont des produits de fermentation d'actinomycètes du genre *Streptomyces*. Les espèces *Streptomyces avermitilis*, *Streptomyces hygroscopicus* et *Streptomyces cyaneogrius* génèrent au cours de leur croissance de nombreux composés qui se répartissent en deux familles : les Avermectines et les Milbémycines (**Figure 2**) (**Kiki-Mvouaka, 2009**).

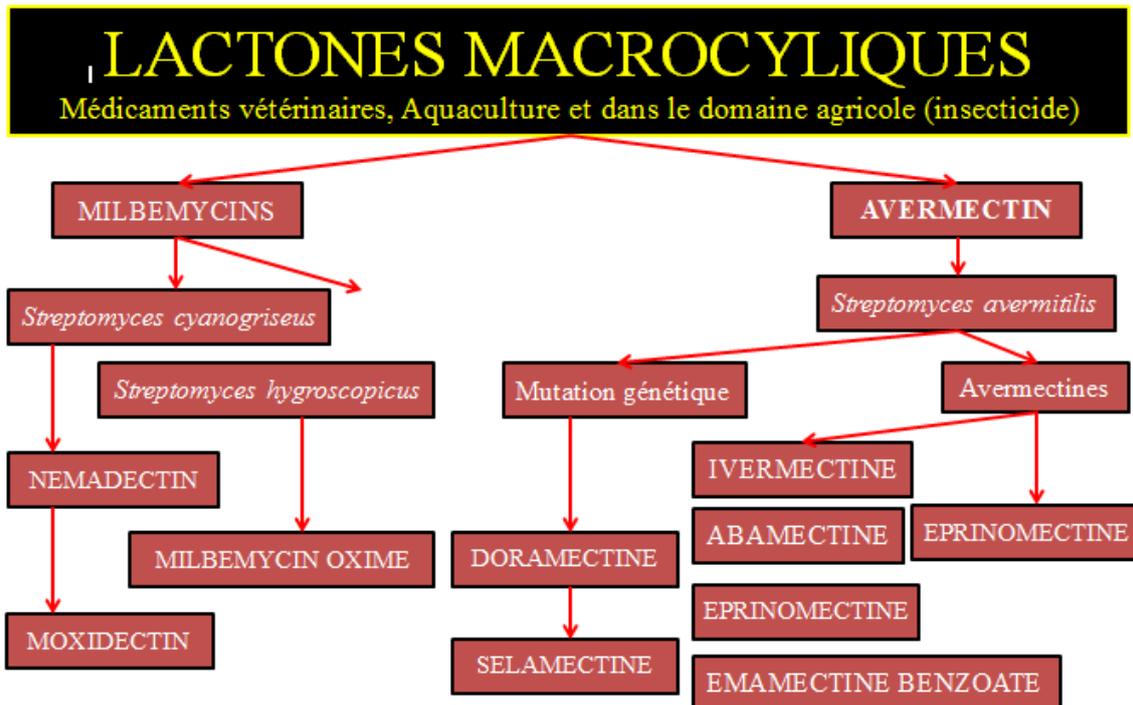


Figure 2 : Classification et origine des LMs (**Khaldoun, 2015**).

Les endectocides ont les propriétés physico-chimiques suivantes : poids moléculaire élevé, solubilité dans la plupart des solvants organiques, dosage possible par HPLC (High Performance Liquid Chromatography) (**Derlon, 2006**).

1.2.2. Spectre d'activité

Les lactones macrocycliques présentent une grande efficacité à l'égard de nombreux parasites internes et externes des animaux domestiques et leur activité s'exerce à de nombreux stades parasitaires. Elle comprend une action anthelminthique et une action insecticide acaricide (Bengone et Alvinerie, 2004).

1.2.3. Toxicité

L'utilisation des LMs chez des mammifères en bonne santé ne semble pas présenter de risques importants. Néanmoins, des signes de toxicité peuvent être observés lors de surdosages importants. Parmi les signes de toxicité des lactones macrocycliques chez les mammifères on peut citer : des pupilles dilatées (mydriase), des vomissements, diarrhée, salivation, ataxie, léthargie, hypothermie, tremblements et coma (FDA, 2005; Folia vétérinaire 2009, Geyer *et al.*, 2009).

1.3. AVERMECTINES, IVERMECTINES ET AVIMEC®

1.3.1. Avermectines

1.3.1.1. Définition : Les avermectines (a : anti, verm : ver, ect : ectoparasites, in : produit pharmaceutique), sont issus de la culture de *Streptomyces avermitilis* à partir de laquelle huit composés naturels ont été isolés : **A1a, A1b, A2a, A2b, B1a, B1b, B2a, B2b** (Shoop *et al.*, 1995 ; SEBBAG, 2011).

Quatre sont dits **mineurs (les composés b : A1b, A2b, B1b et B2b)** car synthétisés en petite quantité (entre 10 et 20% de la totalité des huit composés).

Les quatre autres composés sont dit **majeurs (les composés a : A1a, A2a, B1a et B2a)** et sont synthétisés en plus grande quantité lors de la fermentation (entre 80 et 90% de la totalité des huit composés), ce qui en fait de bons candidats pour une production industrielle (Derlon, 2006).

Les homologues *a* et *b* ont une activité presque identique. Leur séparation au cours de la fermentation à grande échelle est difficile et sans intérêt, de sorte que, dans la littérature, on considère quelques fois que quatre types d'ivermectines : *A1, A2, B1* et *B2* (Fellowes, 2000).

1.3.1.2. *Streptomyces avermitis*

Les Streptomyces sont des bactéries filamenteuses aérobies, a coloration de Gram positive, chimio-organotrophes, catalase positive qui appartiennent à l'ordre des Actinomycetales et de la classe Actinobacteria (**Stackebrandt et al., 1997**).

Streptomyces avermitilis est une bactérie appartenant au genre des *streptomyces* (**Jill et Richard, 1984**). Elle est réputée pour sa capacité de produire des enzymes industriellement importantes et des métabolites secondaires au cours du processus de fermentation (**Tsujibo et al., 2003**), ainsi que de couvrir environ 80% des produits antibiotiques (**Hopwood et al., 2000**). L'ivermectine, comme dérivé semi synthétique de l'avermectine, est largement utilisé dans la médecine vétérinaire pour améliorer la santé des animaux, ainsi que sur l'éradication de l'onchocercose (**Ikeda et al., 2003 ; Kitani et al., 2011**).

1.3.1.3. Mode d'action des avermectines

Un modèle probable du fonctionnement des avermectines est représenté sur la (**Figure 3**),

- fixation de l'avermectine aux canaux chlorures glutamate-dépendants, entraînant un ensemble d'interactions avec les récepteurs à proximité (benzodiazépines et GABA).
- Ceci provoque un blocage des canaux chlore en position ouverte et donc un flux entrants d'ions chlore au sein des cellules nerveuses du parasite.
- Une hyperpolarisation des cellules nerveuses est alors induite empêchant alors la transmission des influx nerveux normaux.
- Les parasites sont alors paralysés puis meurent. Les neurones concernés se situent au niveau de la jonction inter-neuronale chez les nématodes et au niveau de la jonction neuromusculaire chez les arthropodes.

L'action des avermectines se manifeste donc par une inhibition de l'activité électrique des cellules nerveuses des nématodes et celles des cellules musculaires des arthropodes ; d'où la paralysie flasque irréversible.

L'interférence entre les avermectines et ces canaux contribue donc à la paralysie du parasite mais elle est également à l'origine des effets secondaires et de la toxicité chez l'hôte, par interférence sur la transmission nerveuse (**Courtney et al., 1985 ; Shoop et al., 1995**).

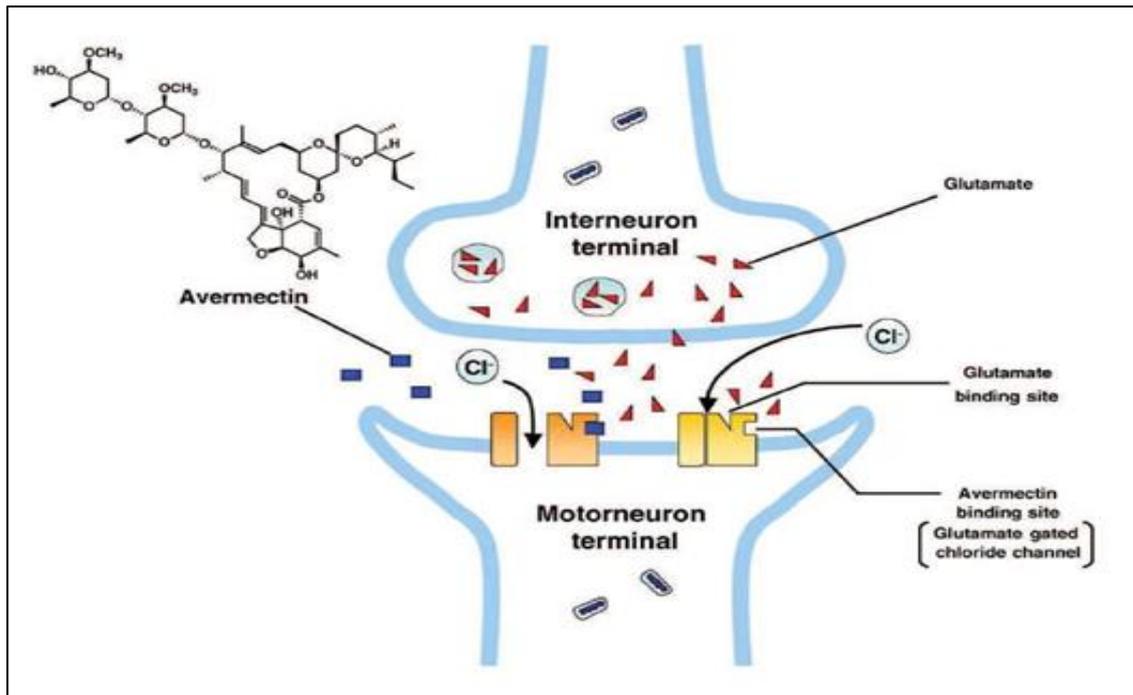


Figure 3 : Schéma du mode d'action des avermectines (Drexler *et al.*, 1984 ; Pony *et al.*, 1980).

1.3.1.4. Pharmacocinétique des avermectines

La pharmacocinétique des avermectines est conditionnée par leur caractère physico-chimique tels que la polarité et la lipophile. Les membres de cette famille d'antiparasitaires sont pratiquement insolubles dans l'eau (6-9 µg/L), cette propriété leur confère une bonne absorption, une forte distribution et une longue rémanence dans l'organisme (**Figure 4**) (Hennessy *et al.*, 2000).

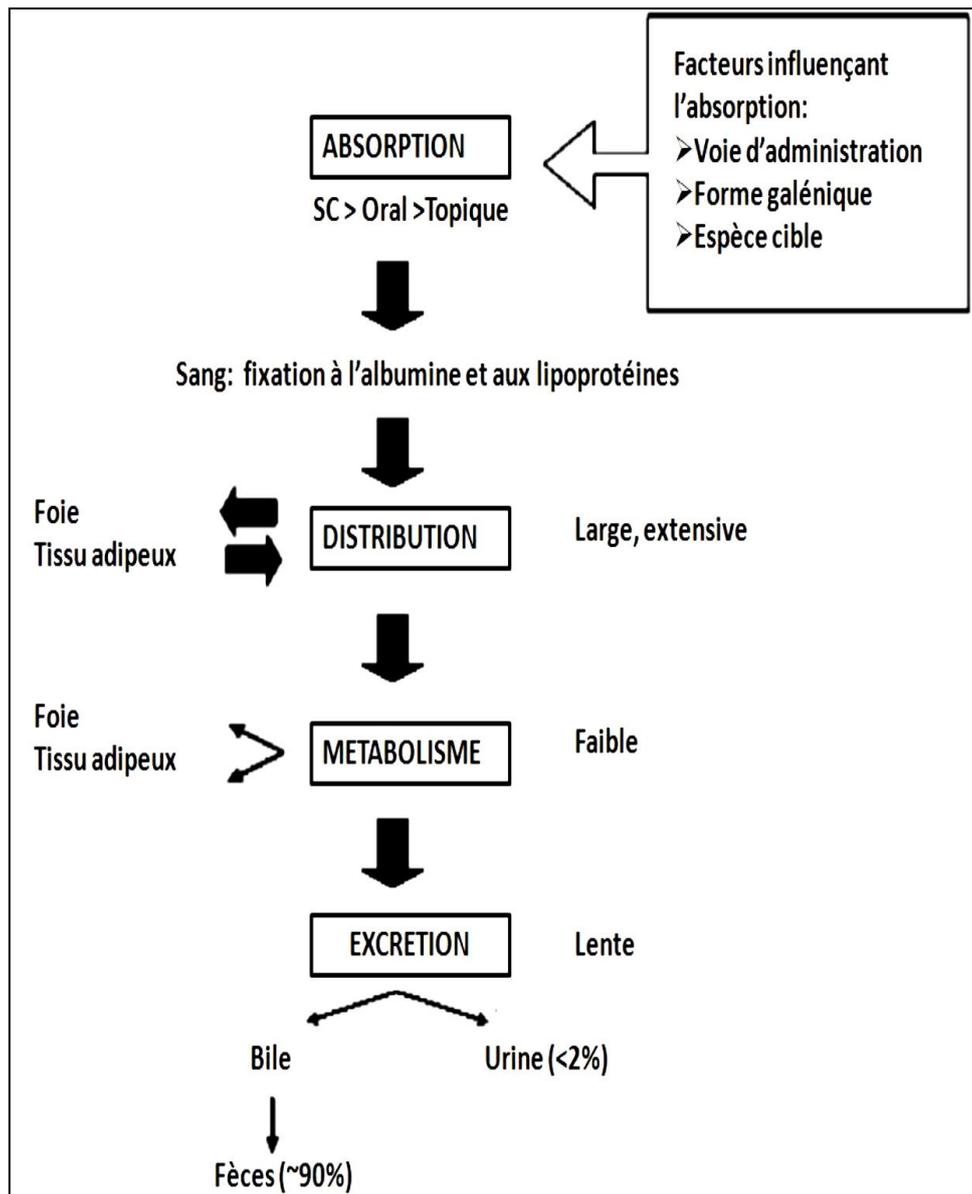


Figure 4 : Pharmacocinétique des avermectines (Hennessy *et al.*, 2000).

1.3.2. Ivermectine (AVIMEC®)

1.3.2.1. Présentation

A partir de 1981, l'ivermectine a été lancée sur le marché vétérinaire. Dans un premier temps, elle était destinée au bétail, résolvant ainsi les problèmes de résistance aux benzimidazoles, puis son utilisation s'est étendue aux chevaux, porcs, chiens, chameaux et rennes (Derlon, 2006).

Plusieurs formulations de l'ivermectine existent sur le marché mondial et parmi les produits commercialisés on cite (Tableau II) :

Tableau II : Différentes formulations d'ivermectine existant sur le marché mondial d'après (Bengone et Alvinerie, 2004).

Endectocide	Nom commercial	Dose	Voie d'administration	Espèce cible
Ivermectine	Ivomec ®	0,2 mg/kg	Sous-cutanée	Bovin, bovin, porcine, caprin.
	Ivomec ®	0,5 mg/kg	Pour-on	Bovin.
	Ivomec ® (bolus)	8,6 mg/kg	Orale	Bovin.
	Oramec ®	0,2 mg/kg	/	Ovin, caprin.
	Eqvalan®, furexel ®	0,2 mg/kg	Orale	Equin.
	Avimec®	0,2 mg/kg	Sous-cutanée	Bovin, camélins Ovins, caprins.

1.3.2.2. Structure chimique

L'ivermectine a été obtenue par hydrogénation sélective de la double liaison C 22-23 de l'abamectine, d'où son autre nom : 22,23-dihydro-avermectine B1. C'est la première avermectine commercialisée (Egerton *et al.*, 1980). Compte tenu de son ancienneté, elle possède le plus large spectre d'activité reconnu par les autorisations de mise sur le marché car de nombreux travaux ont été réalisés en vue d'explorer le maximum de cibles possibles (Sebbag, 2011). Elle est précisément un mélange d'au moins 80% de 22,23-dihydro-avermectine B1a et d'au plus 20% de 22,23-dihydro-avermectine B1b (Antonic *et al.*, 2011).

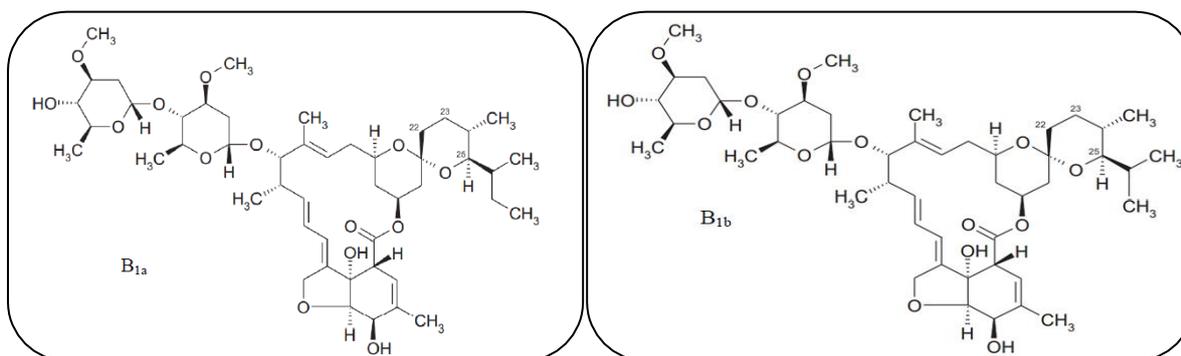


Figure 5 : Structure chimique de l'ivermectine : mélange d'au moins 80% de 22,23-dihydro-avermectine B1a et d'au plus 20% de 22,23-dihydro-avermectine B1b (Antonic *et al.*, 2011).

1.3.3. AVIMEC® : L'AVIMEC® est un médicament vétérinaire dont la matière active est l'ivermectine (ANNEXE 1).

I.2. ADDITIFS ALIMENTAIRES

2.1. Définition

Selon la définition adoptée par l'Union Européenne : « on entend par additif alimentaire toute substance habituellement non consommée comme aliment en soi et habituellement non utilisée comme ingrédient caractéristique dans l'alimentation, possédant ou non une valeur nutritive, et dont l'adjonction intentionnelle aux denrées alimentaires, dans un but technologique au stade de leur fabrication, transformation, traitement conditionnement, transport ou entreposage, a pour effet, ou peut raisonnablement être estimée avoir pour effet qu'elle devient elle-même ou que ses dérivés deviennent, directement ou indirectement, un composant de ces denrées alimentaires ».

L'addition d'une substance étrangère aux aliments ne doit être autorisée que si cette substance ne provoque aucun effet toxique, après administration prolongée, par voie orale, à des doses considérablement supérieures à celles pouvant se rencontrer dans l'alimentation. Avant d'utiliser un nouvel additif, il est essentiel d'évaluer sa toxicité : aigue, à court terme et à long terme (Apfelbaum *et al.*, 2004).

2.2. Classification des additifs alimentaires

On peut regrouper ces additifs selon leur intérêt, comme dans le tableau ci-dessous :

Tableau III : Classement des six catégories d'additifs selon leurs intérêts et leurs fonctions (Arabtehrany et Gaiani).

Intérêt	Fonction	Additifs	Produits les contenant
Organoleptique	Consommation	Colorants	Sodas, bonbons...
		Edulcorants	Sodas, gâteaux...
		Exhausteurs de gout	Soupes déshydratées, chips...
Sanitaire	Conservation	Conservateurs	Charcuteries, produits préparés
		Antioxydants	Aliments cuits, céréales, assaisonnement pour salade...
Technologique	Fabrication	Emulsifiants	Margarine, glaces, saucisses...

2.3. Antioxydants

Les antioxydants sont des substances qui retardent ou inhibent l'oxydation d'un substrat quand ils sont présents à faible concentration comparée à celle du substrat.

« Toute substance qui, en faible concentration par rapport au substrat susceptible d'être oxydé, prévient ou ralentit l'oxydation de substrat ». C'est une molécule qui est capable de neutraliser les formes actives de l'oxygène et permet de maintenir au niveau de la cellule et de l'organisme des niveaux non cytotoxiques de radicaux libres (Bouhadjra, 2011).

2.4. Supplémentation en vitamine C ou Acide Ascorbique

Les produits de complément de l'alimentation sont destinés soit à établir un équilibre qui aurait été rompu par une carence, soit à renforcer une dose déjà suffisante mais qui procure à l'organisme une résistance ou une vigueur particulière (Bourgeois, 2003).

La vitamine C est un antioxydant impliqué dans un grand nombre de réactions métaboliques, ce qui lui confère un pouvoir contre le développement des maladies liées à l'inflammation systémique (Pélissier, 2012).

L'acide ascorbique (AA) est une vitamine hydrosoluble, de formule chimique $C_6H_8O_6$, elle est constituée d'un cycle lactone portant une fonction éne-diol ($HO-C=C-OH$) et de deux fonctions alcool (Figure 6). L'AA possède deux isomères l'acide L ascorbique et l'acide D ascorbique (Amiot-Carlin *et al.*, 2007; Bourgeois, 2003).

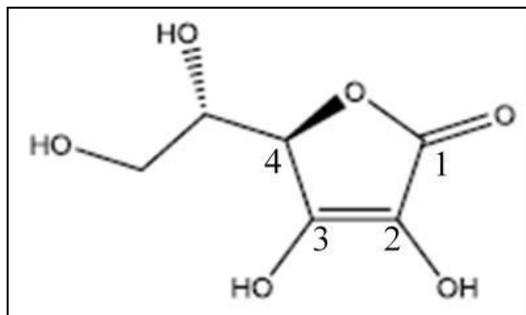


Figure 6 : Structure chimique de l'acide ascorbique (Carpenter, 1986).

L'AA est stable à l'état solide, à l'abri de la lumière et de l'humidité. En revanche, en solution aqueuse, il s'altère très rapidement au contact de l'oxygène de l'air. Cette oxydation est accélérée par la chaleur, les bases et les ions métalliques. L'AA n'est pas synthétisée par l'organisme humain, sa concentration plasmatique dépend exclusivement de l'alimentation et peut varier entre 5,45mg/l et 18,18mg/l) selon les saisons (Pincemail *et al.*, 1998).

La vitamine C est surtout présente dans les aliments d'origine végétale, en particulier dans les fruits et les légumes, on la trouve en grande quantités dans les agrumes (orange, citron, pamplemousse, lime), les fraises, le cantaloup, le kiwi, la tomate, les légumes verts feuillus

(brocoli, chou) et les poivrons (Ferland, 2003), et dans les aliments d'origine animale (le foie cru) (Dupin *et al.*, 1992).

2.4.1. Apports quotidiens recommandés

Une dose de 10 mg/24 h est suffisante pour prévenir le scorbut. Les taux recommandés sont supérieurs et compris, selon l'âge et le pays, entre 60 et 100 mg/24 h (Apfelbaum *et al.*, 2004). Pour les individus « à risque », tels que les fumeurs par exemple, des apports légèrement plus élevés, de l'ordre de 120 mg, doivent être envisagés (Dupin *et al.*, 1992).

2.4.2. Métabolisme

La vitamine C exogène est absorbée dans la partie distale de l'intestin grêle par transport actif et par diffusion passive à des taux qui diminuent en fonction de la dose ingérée. Ainsi, l'efficacité de l'absorption, qui est de l'ordre de 80% à 90% en présence de doses physiologiques (< 100 mg/jour), diminue à moins de 50% lorsque la vitamine est ingérée en quantité de plus de un gramme par jour (Ferland, 2003). Ensuite, l'acide ascorbique passe rapidement dans le sang et pénètre dans tous les tissus. Dans le sang, la majeure partie de l'acide ascorbique est sous sa forme réduite (environ 85%). La forme oxydée (DHA) ne représente que 15 % (Traxer *et al.*, 2003). La vitamine C ne se stocke pas dans l'organisme et son élimination se fait par voie urinaire (Moreau, 1993).

2.4.3. Rôle antioxydant de l'acide ascorbique

Le groupe d'antioxydants le plus important correspond aux substances présentant une activité anti radicalaire. Ils permettent de stopper la phase de propagation de l'auto-oxydation et augmentent les cinétiques de réaction de terminaison. Ils ne jouent pas un rôle majeur durant l'étape d'initiation. Par conséquent, ils ne permettent pas d'éliminer totalement l'oxydation mais favorisent l'extension de la période d'induction. Leur mécanisme d'action est donné en (Figure 7).

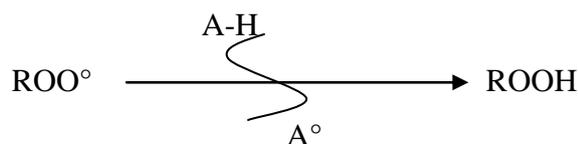


Figure 7 : Activité anti radicalaire des antioxydants (A-H antioxydant).

L'antioxydant réagit avec un radical libre lipidique en convertissant ce dernier en hydro peroxyde R-OOH ou en dérivé hydroxylique de type R-OH. Simultanément, un radical A° issu de l'antioxydant est formé. Ce radical est stable par rapport au radical lipidique, aussi peut-il arracher un proton d'une molécule lipidique suivant une cinétique très lente. En règle générale, les formes radicalaires de l'antioxydant peuvent soit réagir entre elles pour donner un dimère (1), soit réagir avec un second radical lipidique (2 et 3) (**Jean Graille, 2003**).



2.5. Intérêt préventif et curatif de la supplémentation en vitamine C

a) Scorbut

La première indication est le traitement du scorbut, devenu rarissime sous nos climats. Pourtant, certains vieillards isolés, les hémodialysés chroniques et certains sujets atteints de malabsorption sont à risques. L'administration de 200 à 1000 mg de vitamine C par jour fait rapidement disparaître le risque (**Moreau, 1993**).

b) Cancer

Certaines cellules cancéreuses se développeraieut moins vite si un traitement avec l'acide ascorbique est initié. Ceci reste à démontrer (**Moreau, 1993**).

Trent trois études épidémiologiques sur quarrent six ont montré une protection significative de la vitamine C contre les cancers, avec un risque relatif deux fois moins élevé chez ceux qui consommaient le plus de cette vitamine (**Bourgeois, 2003**).

c) Maladies cardiovasculaires

L'augmentation de l'ingestion de vitamine C et des concentrations plasmatiques de la vitamine C est associée à une mortalité plus faible des maladies cardiovasculaires. Une étude récente suggère fortement que des apports élevés en acide ascorbique (vitamine C) seraient à même de protéger contre les maladies cardiovasculaires qui sont un facteur important de mortalité (**Leu, 2012**).

d) Immunité

Des études indiquent que la vitamine C pourrait également renforcer le système immunitaire en aidant à garder des gencives saines, en limitant les effets de l'exposition au soleil (coup de soleil et rougeur), en soignant les brûlures et les plaies, en réduisant les symptômes de l'asthme d'effort, et en inhibant l'absorption de plomb toxique (**Anonyme 1, 2011**). Chez

l'animal, une supplémentation en vitamine C provoque une stimulation de l'immunité cellulaire (**Bourgeois, 2003**).

e) Autres maladies

La vitamine C agit conjointement avec d'autres antioxydants, dont le bêta-carotène et la vitamine E, pour protéger les yeux contre les troubles tels que la cataracte et la dégénérescence maculaire liée à l'âge (**Anonyme 1, 2011**).

La vitamine C est largement concentrée dans le cerveau et certaines hypothèses soulignent son rôle dans le maintien de fonctions conjonctives (**Bourgeois, 2003**).

L'AA joue un rôle dans la cicatrisation des blessures. Les plaies traumatiques ou opératoires se réparent mieux si le besoin accru en vitamine C est comblé, pour stimuler la synthèse du collagène. La vitamine C serait efficace dans la cicatrisation des escarres (**Moreau, 1993**).

2.6. Toxicité de surdosage de la vitamine C

La vitamine C n'est pas toxique, mais certains effets secondaires sont cependant connus avec de fortes doses : accélération du transit intestinal et plus rarement des calculs rénaux chez les personnes prédisposées (**Causse, 2004**). Les principaux symptômes de toxicité associés à l'ingestion de grandes quantités de vitamine C sont les nausées, les vomissements et la diarrhée osmotique (**Ferland, 2003**).

2.7. Carence en vitamine C

La carence en vitamine C entraîne le scorbut qui se caractérise par les symptômes suivants : anorexie, fatigue, douleur et atrophie musculaire, manifestations hémorragiques, lésion cutanées, perturbation psychologiques, enflure et saignement des gencives pouvant conduire à la perte des dents. Dans les cas plus avancés, on observe un retard de la cicatrisation et des altérations des systèmes osseux et cardiovasculaire (**Ferland, 2003**). La carence en vitamine C diminue la résistance aux infections (**Dupin et al., 1992**).

I.3. L'INTÉRÊT DU BILAN LIPIDIQUE

3.1. Lipides

Les lipides sont les dérivés naturels des acides gras, résultants de la condensation avec les alcools ou les amines (**Lehninger, 1989**). Les lipides forment un groupe très hétérogène de composés, dont les structures sont très différentes, et que l'on a réunis en raison de leur insolubilité dans l'eau et de leur solubilité dans les solvants organiques (éther, acétone, mélanges chloroforme-alcools, etc...) (**Jacques-Henry Weil, 2009**).

3.2. Rôle des lipides

Les lipides jouent un rôle irremplaçable dans notre alimentation. Ils possèdent un rôle nutritionnel comme source d'énergie, d'acides gras essentiels, de vitamines liposolubles, de précurseurs d'hormones mais aussi un rôle organoleptique par leur contribution à la texture et à la sapidité des aliments (**Romain et al., 2006**).

3.3. Nature des apports lipidiques alimentaires

Les lipides alimentaires (huiles ou graisse) provenant des plantes sont constitués majoritairement de triglycérides, l'huile peut être localisée dans des graines (soja, arachide, colza, tournesol, noix) ou dans la pulpe d'un fruit (olive, palmier à huile, noix de coco).

Les graisses provenant des animaux sont constitué de TG mais aussi de phospholipides.

Cas unique, parmi les aliments, l'œuf contient le taux le plus élevé de phospholipides (jusqu'à près de 30% des lipides totaux) (**Leray, 2013**).

3.4. PARAMÈTRES ÉTUDIÉS EN CAS DE TOXICITÉ

3.4.1. Cholestérol total

Le cholestérol est une substance vitale pour nos cellules, il est un constituant des membranes essentiel pour leur stabilité, il est le précurseur de la synthèse des acides biliaires dans le foie, les hormones stéroïdiens des organes stéroïdogène et la synthèse de la vitamine D dans la peau (**Florian, 2005, Moussard, 2011**).

Le cholestérol est d'une structure polycyclique constitué de vingt-sept atomes de carbones (**Figure 8**) (**Raisonnier, 2003**).

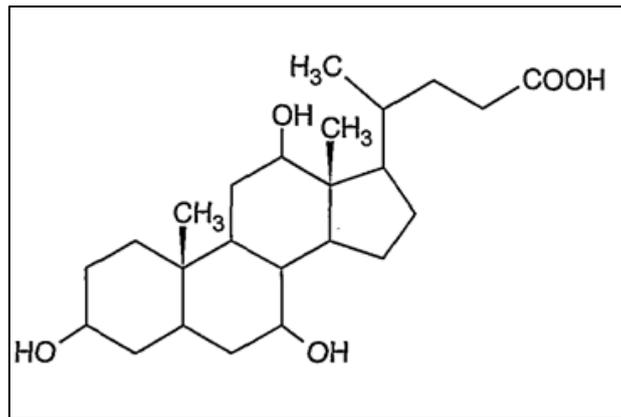


Figure 8 : Structure chimique du cholestérol (Reginald *et al.*, 2000).

3.4.2. Triglycérides (TG)

Les triglycérides (TG) sont la forme d'apport alimentaire, de transport plasmatique et de stockage intracellulaire des acides gras (Hammes *et al.*, 2000). Les TG sont des lipides de réserve de l'organisme. Leur localisation est bien visible est palpable. Les TG sont des graisses neutres, très hydrophobes (Moussard, 2011).

Les triglycérides sont constitués de trois chaînes d'acides gras estérifiées liés à un squelette glycérol (Figure 9) (Hammes *et al.*, 2000).

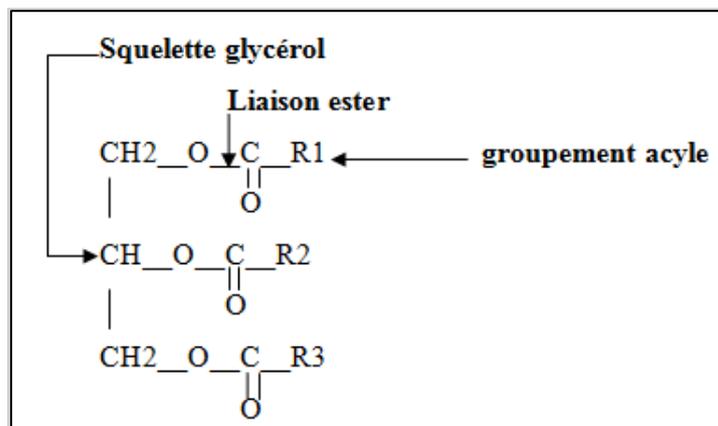


Figure 9 : structure chimique des triglycérides (Moussard, 2011).

3.4.3. Lipoprotéines sériques

Les lipoprotéines, sont des particules globulaires très volumineuses (Braunwald *et al.*, 2002). Elles transportent les lipides d'un tissu à l'autre, permettant le transport de composés hydrophobes dans un milieu hydrophile (Plasma) (Validiguie, 2000).

Il en existe de plusieurs tailles, mais leur structure générale est sensiblement la même, formé typiquement (**Figure 10**).

- D'un noyau central hydrophobe constitué de triglycéride (TG) et d'esters de cholestérol (CE).
- D'une couronne périphérique hydrophile, qui correspond à une monocouche de phospholipides (LP), en particulier la phosphatidyl choline, le cholestérol libre (CL) (en petite quantité) et d'Apo lipoprotéines (**Krempf et al., 1999**).

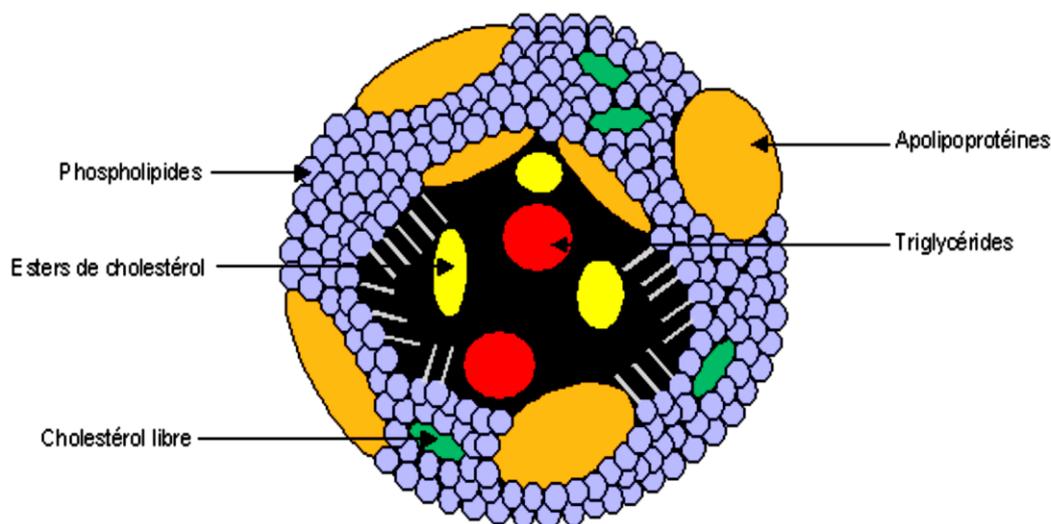


Figure 10 : Composition générale des lipoprotéines (**Saile et Taki, 2007**).

➤ Classification

Il existe différents types de lipoprotéines plasmatiques pouvant être classées selon leur densité hydratée (**Tableau IV**)(**Havel et al., 1955**).

Tableau IV : Composition des principales lipoprotéines (**Leray, 2013**).

Composition des principales lipoprotéines	Chylomicrons	VLDL	IDL	LDL	HDL
Triacylglycérol %	86	55	23	6	3
Esters cholestérols %	3	12	29	42	13
Cholestérol %	2	7	9	8	4
Phospholipides %	7	18	19	22	25
Protéines %	2	8	19	22	55

3.4.3.1. Lipoprotéine HDL : High Density Lipoprotein

Les lipoprotéines HDL récupèrent le cholestérol déposé dans les artères, et se charge ainsi du transport du cholestérol circulant des artères vers le foie où il sera éliminé. Le HDL cholestérol ainsi formé débarrasse les artères du surplus de dépôts lipidiques de mauvaise qualité. Ce cholestérol associé à l'HDL est appelé «le bon cholestérol» : il permet de réduire les risques de survenue de l'athérome. Environ 20 à 30% du cholestérol sanguin est associé aux HDL (Hordé, 2016).

3.4.3.2. Lipoprotéine LDL : Low Density Lipoprotein

Les lipoprotéines LDL forment un dépôt de cholestérol sur les parois des artères ce qui aboutit à la formation des plaques d'athérome. Ce cholestérol a ainsi tendance à se déposer dans les artères et à les obstruer. Entre 60 et 80% du cholestérol dans le sang est associé aux LDL. Un taux sanguin élevé de LDL-cholestérol conduit à la formation de plaques d'athérome. Le LDL cholestérol est ainsi appelé le «mauvais cholestérol» (Hordé, 2016).

- L'ivermectine est largement distribué dans les lipoprotéines plasmatiques (80- 92% HDLc, 6- 11% LDLc) (Bassissi *et al.*, 2004).

3.5. Métabolisme des lipides

Le métabolisme peut être divisé en trois parties : la voie exogène (à partir de l'intestin vers les autres tissus), la voie endogène (du foie aux autres tissus), et le transport inverse du cholestérol (des tissus au foie).

- a) **Voie exogène** : sa fonction est d'amener les lipides alimentaires de l'intestin vers les tissus pour la production d'énergie, le stockage ou la synthèse de nouvelles molécules.
- b) **Voie endogène** : quelques heures après les repas, les besoins en acides gras des tissus périphériques sont assurés par les VLDL qui acheminent les lipides synthétisés par le foie. Ces VLDL seront hydrolysés dans les capillaires et les acides gras libérés seront captés par les tissus et serviront de source énergétique. Simultanément, de nombreux échanges et transformations de lipides ont été signalés entre différentes classes de lipoprotéines (échanges d'esters de cholestérol avec des triacylglycérols, estérification du cholestérol entre HDL et CM ou IDL).

- c) Une des principales fonctions des HDL est de véhiculer le cholestérol (bon cholestérol) des tissus périphériques vers le foie (transport inverse du cholestérol). Les HDL reçoivent en effet de cholestérol et des esters de cholestérol des autres lipoprotéines, mais surtout du foie, des tissus stéroïdogéniques, des reins, de l'intestin et des macrophages grâce à des récepteurs spécifiques. Le cholestérol libre sera estérifié, conduisant ainsi à des échanges avec des triacylglycérols contenus dans d'autres HDL mais aussi à des transferts vers des LDL et VLDL qui retourneront alors au foie. Dans le foie, le cholestérol sera transformé en sels biliaires excrétés dans la bile, alors que, dans les tissus stéroïdogéniques, il sera transformé en hormones stéroïdiennes et dans la peau il sera le précurseur de la vitamine D. l'élévation du niveau de cholestérol hépatique inhibe toute synthèse endogène de ce lipide (**Leray, 2013**).

3.6. Oxydation des lipides

On désigne sous le nom d'oxydation l'ensemble des transformations que peuvent subir spontanément les corps gras sous l'action de l'oxygène moléculaire (**Bourgeois, 2003**).

L'oxydation concerne les matières grasses insaturées (**Bouhadjra, 2011**).

Les facteurs qui influencent l'oxydation des lipides sont nombreux. Il s'agit de facteurs intrinsèques tels que la composition en acides gras des lipides (nombre et position des insaturations), la présence de pro oxydants (ions métalliques, enzymes) ou d'antioxydants naturels (tocophérols, caroténoïdes...) et des facteurs externes, tels que la température, la lumière, la pression partielle en oxygène, l'activité de l'eau, les conditions de stockage et de transformation (**Hsieh et kinsella, 1989**).

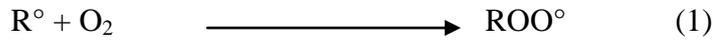
a) L'auto oxydation

L'oxydation des lipides est réaction auto-catalytique. Il s'agit d'un enchaînement de réactions radicalaires (**Eymard, 2003**). Elles conduisent à la rupture des chaînes carbonées avec le développement de produits pour la plupart volatils. Les propriétés organoleptiques de la matière grasse sont altérées (**Bouhadjra, 2011**). L'oxydation des lipides se déroule en trois phases (**Delacharlerie et al., 2008**).

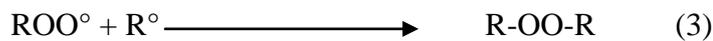
- **Initiation** : transformation des acides gras insaturés en radicaux libres sous l'action de la chaleur, de la lumière, de métaux selon la réaction suivante :



- **Propagation** : Les radicaux libres R° réagissent avec l'oxygène pour donner des radicaux peroxydes ROO° (1), ces radicaux peroxydes réagissent avec les acides gras ce qui forme des hydro peroxydes $ROOH$ (2) et de nouveaux radicaux libres selon les réactions suivantes :



- **Terminaison** : Les radicaux s'associent pour donner des composés non radicalaires (3) selon la réaction suivante :



b) L'oxydation enzymatique

L'enzyme principalement impliquée est la lipoxygénase. La lipoxygénase catalyse l'insertion d'une molécule d'oxygène sur un acide gras insaturé selon une réaction stéréospécifique, et aboutit à la formation d'hydroperoxydes. Elle agit spécifiquement sur les acides gras non estérifiés. Son activité est donc souvent couplée avec celle des lipases et phospholipases (**Bouhadjra, 2011**).

3.7. Problèmes de santé liés aux carences ou excès de lipides

Un apport insuffisant en lipides alimentaires peut entraîner des troubles de croissance et l'augmentation du risque de maladies chroniques. Si l'apport insuffisant en lipides s'accompagne également d'un apport insuffisant en glucides et en protéines et donc en énergie, cela peut mener à la malnutrition. Un apport adéquat en lipides est surtout important lors de l'enfance et pendant la grossesse.

De plus, un régime alimentaire qui serait pauvre en lipides mais très riche en glucides pourrait réduire les taux de cholestérol HDL, en plus d'augmenter la réponse glycémique et insulémique après l'ingestion d'aliments.

Il est reconnu qu'un régime alimentaire riche en lipides qui excèdent les besoins énergétiques peut entraîner l'obésité. Il existe également un lien entre des apports élevés en lipides et un risque augmenté de maladies cardiovasculaires, cancer et résistance à l'insuline menant au diabète de type 2. Le type d'acide gras consommé en excès joue un rôle très déterminant dans cette relation (**Anonyme 2, 2006**).

Notre étude a porté sur la recherche de l'effet amélioratif de la vitamine C chez 15 lapins mâles d'une souche locale répartis en 3 lots traités par l'ivermectine (AVIMEC®) (10mg/Kg/pc), et l'effet de la supplémentation de la vitamine C dans l'aliment sur les paramètres lipidiques, cette étude est réalisée suivant quatre parties :

- L'effet sur le comportement des lapins.
- L'effet sur le poids corporel.
- L'effet sur la prise de l'aliment et de boisson.
- L'effet sur les paramètres lipidiques : après injection sous cutanée journalière de l'ivermectine (AVIMEC®) (10mg/Kg/pc), pendant 21 jours (toxicité subaiguë) et une co- administration de la vitamine C (200mg/Kg/pc), par supplémentation dans l'aliment.

En parallèle nous avons réalisé un dosage de l'aliment granulé des lapins en comparaison avec les normes internationales de (**Lebas, 1989**).

Pour ce faire, nous avons sollicité trois lieux de stages :

- Le laboratoire de toxicologie à SAIDAL BIOTIC pour réaliser l'étude pharmacotoxicologique durant la période allant du 03 février 2016 jusqu'au 13 mars 2016.
- Le laboratoire des analyses médicales afin de réaliser les analyses biochimiques lipidiques aux mêmes jours des prélèvements.
- Le laboratoire central de BABA ALI pour réaliser le dosage de l'aliment.

1. Matériel

1.1. Matériel biologique

Notre étude a porté sur 15 lapins d'une souche locale algérienne provenant de l'université de Tizi-Ouzou, dont le poids moyen est entre 1322 g et 1329 g (**Figure 21**) (**ANNEXE 2**). Les lapins ont été mis dans des cages en métal dans l'animalerie du laboratoire de toxicologie à SAIDAL BIOTIC (**Figure 22**) (**ANNEXE 2**) où la température varie entre 16 à 18 °C, le degré d'hygrométrie varie entre (55 à 70%).

1.1.1. Model animal

a) Classification des lapins selon l'origine et la zone géographique : (Lebas, 2000)

classe les lapins en 4 types de races :

- **Les races primitives** : ou primaires ou encore géographiques, directement issues des lapins sauvages et à partir desquelles toutes les autres races sont issues.

- **Les races obtenues par sélection artificielle** : Fauve de Bourgogne, Néo-Zélandais blanc, Argenté de Champagne.

- **Les races synthétiques obtenues par croisement raisonné de plusieurs races** : Géant Blanc du Bouscat, le Californien.

- **Les races mendéliennes** : obtenues par fixation d'un caractère nouveau, à détermination génétique simple, apparu par mutation comme le Castorex, le Satin, Angora.

En Algérie : Les travaux réalisés sur la population locale avaient pour objectif la caractérisation de performances de croissance et de reproduction.

La population dénommée Kabyle élevée à Tizi-Ouzou présente une diversité du point de vue couleur de la robe. Cette population présente plusieurs phénotypes de couleur, conséquences de la contribution des races importées : Fauve de Bourgogne, Néo-Zélandais, Californien.

1.2. Matériel non biologique :

Deux produits principaux ont été testés à savoir le médicament vétérinaire AVIMEC® (10mg/Kg/pc) dont la matière active est l'ivermectine (**Figure 23**) (**ANNEXE 2**), et l'additif alimentaire E300, ou l'acide ascorbique, ou vitamine C (200mg/Kg/pc) (**Figure 24**) (**ANNEXE 2**).

En ce qui concerne la verrerie du laboratoire, les appareillages et les réactifs chimiques sont dans (**ANNEXE 2**).

2. Méthodes

2.1. Etude pharmaco-toxicologique

2.1.1. Préparation des lots et marquage des animaux :

Les lapins mâles sont identifiés par un marquage de numéros individuels sur les oreilles de chaque lapin (**Figure 25**) (**ANNEXE 2**). Ensuite, ils sont répartis en trois lots comportant cinq lapins par lot, dont le poids moyen varie entre $1322 \pm 7g$.

- **Lot 1** : Témoin.
- **Lot 2** : AV (AVIMEC®).
- **Lot 3** : AV + Vit C (AVIMEC® + Vitamine C supplémenté dans l'aliment).

Chaque lot est mis dans une cage en métal avec un biberon, une mangeoire et une étiquette mentionnant le lot, le numéro de lapin (**Figure 26**) (**ANNEXE 2**).

Les lapins ont passé 14 jours d'acclimatation afin de s'adapter aux conditions du laboratoire et aux manipulateurs, pour éviter que ces derniers ne soient des facteurs de variation durant notre étude toxicologique.

2.1.2. Pesée des lapins, de l'aliment et de la boisson :

Les lapins ont été pesés tous les jours durant la période d'acclimatation et la période de traitement (**Figure 27**) (**ANNEXE 2**), afin de suivre leur évolution pondérale. Avant chaque traitement, les lapins sont pesés pour déterminer la dose correspondante.

La quantité d'aliment et de la boisson à consommer est mesurée selon les normes selon le suivi relatif de l'animalerie de SAIDAL BIOTIC pour les lapins jeunes en croissance (**Figure 28**) (**ANNEXE 2**).

2.1.3. Traitement avec (AVIMEC®)

Pour l'évaluation de la toxicité de l'ivermectine (AVIMEC®) et l'étude de l'effet amélioratif de la vitamine C, nous avons réalisé une étude de toxicité subaiguë pendant 21 jours durant laquelle les lapins ont été injectés par l'AVIMEC® (10mg/Kg/pc) (**Figure 29**) (**ANNEXE 2**), qui est une solution administrée par voie sous cutanée, de DL50= (40 mg/Kg) excepté pour les Témoins qui ont été injecté par l'eau physiologique stérile Na Cl de 0,9 % (**Tableau V**).

La technique de l'injection sous cutanée stricte consiste à bien tenir les pattes et la tête de lapin avec les mains pour l'immobiliser et couvrir ses yeux afin d'éviter de le stresser et de

tirer la peau vers le haut jusqu'à ce qu'à ressentir un vide entre le derme et l'épiderme et c'est là où on va introduire la seringue.

Tableau V : Répartition des lots d'animaux/ traitement.

Lot	Traitement
Témoin.	Injection par l'eau physiologique
AV	Injection sous cutanée par le médicament vétérinaire AVIMEC® (10mg/Kg/pc).
AV+ Vit C	Injection sous cutanée par le médicament vétérinaire AVIMEC® (10mg/Kg/pc) + supplémentation de la vitamine C (200mg/Kg/pc) dans l'aliment.

2.1.4. Préparation de l'aliment supplémenté en acide ascorbique (E300)

➤ Alimentation du lapin

Les animaux recevaient un régime alimentaire standard, se présentant sous forme de granulés bâtonnet verdâtre. L'aliment est composé de l'orge, maïs, farine de luzerne, son de blé et soja. L'eau du robinet est donnée dans des biberons installés sur les cages.

L'aliment est préparé en ajoutant l'acide ascorbique (E300) (200mg/Kg/pc) (**Figure 30**) (**ANNEXE 2**), et administré aux lapins du lot concerné pendant 21 jours de la période expérimentale.

2.1.5. Prélèvement du sang

Deux prélèvements sanguins sont effectués (**Figure 31**) (**ANNEXE 2**) durant notre étude de la toxicité subaiguë sur l'ensemble des lapins comme suite :

- Premier prélèvement : Au 14^{ème} jour après l'injection sous cutanée du médicament vétérinaire AVIMEC® (10mg/Kg/pc) et supplémentation en vitamine C (200mg/Kg/pc).
- Deuxième prélèvement : Au 21^{ème} jour après l'injection sous cutanée du médicament vétérinaire AVIMEC® (10mg/Kg/pc) et supplémentation en vitamine C (200mg/Kg/pc).

Les prélèvements s'effectuent sur des lapins portés à jeun depuis 12 heures environ au niveau de la face externe de l'oreille.

Le sang est recueilli dans des tubes héparines puis centrifugé à 3000 tours/min pendant 15 minutes qui suivent la décapitation. Le plasma recueilli est destiné au dosage lipidique.

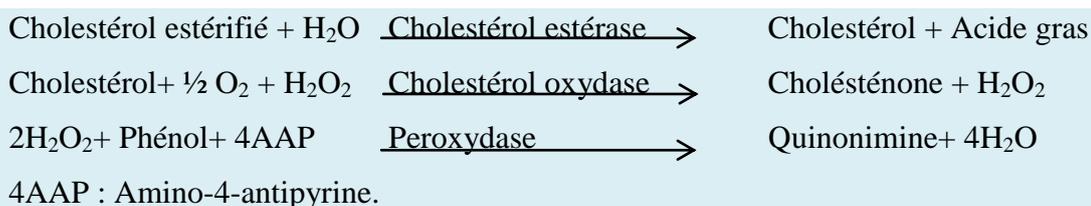
2.1.6. Paramètres lipidiques évalués au cours de l'expérimentation

Il faut s'assurer avant emploi que les réactifs et les échantillons sont à la température ambiante pendant 10 à 20 minutes.

2.1.6.1. Dosage du cholestérol total.

- **Principe de la réaction :**

La détermination colorimétrique enzymatique du cholestérol suit les réactions suivantes (Allain *et al.*, 1974).



Composition des réactifs (ANNEXE 3).

- **Mode opératoire :**

Pipeter dans une cuvette :

	Blanc	Etalon	Echantillon
Echantillon (µL)	-	-	10
Etalon (µL)	-	10	-
Réactif du travail (mL)	1,0	1,0	1,0

Mélanger et incuber pendant 5 min à 37 °C ou 10 min à température ambiante. Lire l'absorption (A) du patron et l'échantillon, en comparaison avec le blanc du réactif.

- **Lecture :**

La lecture est réalisée après réglage de l'appareil comme suit :

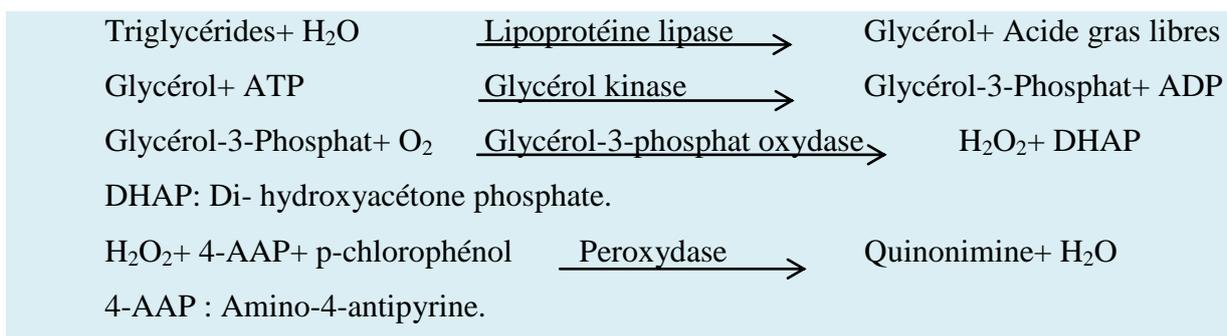
Longueur d'onde	505 nm (500-550).
Température	37 °C / 15-25 °C.
Cuve	1cm d'éclairage.
Zéro de l'appareil	Eau distillée.

2.1.6.2. Dosage des triglycérides

- **Principe de la réaction :**

Le triglycéride incubé avec la lipoprotéine lipase (LPL) libèrent du glycérol et des acides gras libres. Le glycérol est phosphorylé par le glycérol-phosphate déshydrogénase (BPO) et ATP en présence de glycérol kinase (GK) pour produire le glycérol-3-phosphate (G3P) et l'adénosine-5-diphosphate (ADP). Le G3P se transforme alors en di- hydroxyacétone phosphate (DAP) et peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) par GPO.

A la fin, le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) réagit avec le 4-aminophénaeone (4-AF) et p-chlorophénol, réaction catalysée par la peroxydase (POD) et donnant une coloration rouge :



Composition des réactifs (ANNEXE 3).

- **Mode opératoire :**

Pipeter dans une cuvette :

	Blanc	Etalon	Echantillon
Echantillon (µL)	-	-	10
Etalon (µL)	-	10	-
Réactif (mL)	1,0	1,0	1,0

Mélanger et incuber pendant 5 min à 37 °C ou 10 min à 15 à température ambiante.

- **Lecture :**

La lecture est réalisée après réglage de l'appareil comme suit :

Longueur d'onde	505nm (590-550).
Température	37 °C / 15-25 °C.
Cuve	1cm d'épaisseur.
Zéro de l'appareil	Eau distillée.

2.1.6.3. Dosage des lipoprotéines HDL :

- **Principe :**

Les chylomicrons, lipoprotéines de très haute densité (HDL), et lipoprotéine de faible densité (LDL) sont précipité par l'addition d'acide phosphotungstique et de magnésium. Le surnageant obtenu après centrifugation contient les lipoprotéines de hautes densité (HDL) qui sont dosé à l'aide de réactif du dosage de cholestérol (**Naito, 1984**). Leur concentration en cholestérol est donnée en suivant les mêmes étapes que ceux pour le dosage de cholestérol

- **Mode opératoire :**

Préparation de précipitant ; (Sérum 500 µL) + Réactif précipitant (50 µL), bien mélanger, 10 min à 20-25 °C ou 5 min à 37 °C

Centrifuger à 4000 tours par minutes pendant 10 minutes.

Mesurer la concentration en cholestérol HDL dans le surnageant résultant de la centrifugation du précipité par la même technique enzymatique que le cholestérol total.

	Blanc	Etalon	Echantillon
Echantillon (µL)	-	-	10
Etalon (µL)	-	10	-
Réactif (mL)	1,0	1,0	1,0

Mélanger et incuber 5 min à 37 °C.

- **Lecture :**

Longueur d'onde	505 nm.
Température	37 °C.
Cuve	1 cm d'épaisseur.

2.1.6.3. Dosage des lipoprotéines LDL

Le dosage des LDL est déterminé selon la formule de (**Fridewald *et al.*, 1972**).

$$\text{LDL cholesterol} = \text{Cholesterol Total} - \frac{\text{Triglyceride}}{5} - \text{HDL cholesterol mg/dl}$$

2.1.7. Etude statistique

Les résultats sont présents sous forme de moyenne \pm standard de déviation (SD) avec $p \leq 0,05$.

Les comparaisons de moyennes sont réalisées en moyen d'un test ANOVA par un logiciel STATISTICA version 8.0 pour mettre en évidence les différences entre les groupes étudiés Témoins et traité.

2.2. Dosage de l'aliment granulé des lapins

Dans notre étude, nous avons effectué un dosage de l'aliment granulé des lapins afin de connaître et de vérifier si les proportions en nutriments présents dans l'aliment sont conforme aux normes internationales de (Lebas, 1989).

Le matériel non biologique de ce dosage est donné dans (ANNEXE 4).

2.2.1. Détermination de la teneur en matière sèche

La teneur en MS est déterminée à partir d'une prise d'essai de 10 g à l'étuve à 105°C jusqu'au poids constant (AFNOR, 1982). La teneur en matière sèche est donnée par la relation suivante:

$$\% \text{ MS} = \text{P2} - \text{P1} \times 100$$

Où :

P1: Poids de l'échantillon frais en gramme.

P2 : Poids de l'échantillon après dessiccation en gramme.

2.2.2. Détermination de la teneur en protéines

L'azote total est dosé selon la méthode KJELDAHL (1983), elle permet une évaluation de la teneur en protéines.

- **Principe**

Ce dosage comprend trois étapes :

La première étape : est la minéralisation, son but est de dégrader la matière organique azotée sous la forme de sel d'ammonium (NH_4^+), sous l'action de l'acide sulfurique concentré, à chaud, en présence d'un catalyseur.

La deuxième étape : est la distillation de l'ammonium par l'ajout de soude, on cherche à transformer l'ammonium sous sa forme volatile (l'ammoniac).

La soude est ajoutée en excès afin de changer le pH acide en un pH basique, ce qui a pour effet d'obtenir de l'ammoniac. L'ammoniac NH_3 est entraîné par la vapeur d'eau par distillation.

La troisième étape : est le titrage de l'ammoniac par une solution titrée d'acide sulfurique.

- **Mode opératoire**

Introduire dans un matras 1g de l'échantillon (aliment broyé), 20 mL d'acide sulfurique concentré (H₂SO₄) et 2g de catalyseur (10g CuSO₄, 50 g K₂SO₄, 1g de Se), homogénéiser le contenu du tube et placer le matras dans un logement du bloc chauffant pendant une durée de 4 heures jusqu'à l'impidité totale de la solution. On fait la minéralisation sous une hotte car les vapeurs de la minéralisation sont très irritantes et toxiques dû à l'acide sulfurique.

Avant de distiller l'ammoniac à la vapeur d'eau, on doit libérer l'ammoniac sous forme de sel (NH₄ 2SO₄) par l'addition d'une solution concentrée de Na OH en excès afin de faire virer le pH en milieu basique, ce changement de pH va transformer les sels d'ammonium en ammoniac qui va s'évaporer. On place le matras dans un distillateur, Elle est reliée à un bécher contenant une solution de 20 mL d'acide boriques saturée, 20 mL de rouge de méthyl et de 20 mL bleu de bromothymol de couleur rouge (**Figure 32**) (**ANNEXE 4**).

L'ammoniac va passer par un réfrigérant qui va entraîner son retour, après 4 minutes de distillation, sous sa forme liquide puis il va couler dans l'acide borique qui va l'emprisonner. On constate un virage de la couleur rouge au bleu/ vert.

Après récupération de 100 mL d'ammoniac liquide, on passe au titrage, qui s'effectue à l'aide d'une solution sulfurique titrée N/20 contenu dans la burette de précision, l'équivalence est marquée par une coloration rose due au rouge de méthyle (**Figure 33**) (**ANNEXE 4**).

- **Expression des résultats :**

La teneur en protéines rapportée à la matière séché se calcule d'après la relation suivante :

$$\% \text{ MA} = (V1 - V2) \times 0,0014 \times 100 / P$$

Où:

V1 : Volume de H₂SO₄ (mL).

V2 : Volume de Na OH.

P : Poids de l'échantillon sec (g)

2.2.3. Détermination de la teneur en cellulose brute

La cellulose est dosée selon la méthode de WEENDE (1953).

- **Principe**

L'échantillon est soumis à deux hydrolyses (30 min chacune) en milieu acide et alcalin. Après neutralisation, le résidu insoluble est lavé, séché à 105 °C. Le produit obtenu est incinéré dans un four à moufle à 600 °C et pesé. La différence entre les deux pesées représente la matière cellulosique brute.

- **Mode opératoire**

D'abord, on pèse les creusets filtrants vides (Tare). Ensuite on pèse 1g d'aliment broyé dans un creuset en porcelaine filtrant (P_0 = prise d'essai) puis on le place sur l'appareil de WEENDE qui est un extracteur de fibre. Ensuite on verse 150 mL de la solution acide diluée (13,6 mL d'acide sulfurique H_2SO_4 dans deux litres d'eau distillée) dans la colonne. On arrête le chauffage après 30 min d'ébullition. On rince rapidement chaque creuset avec de l'eau distillée très chaude pour éliminer les traces de la solution acide.

On verse 150 mL de la solution basique diluée (25 g de l'hydroxyde de sodium dans deux litres d'eau distillée) (**Figure 34**) (**ANNEXE 4**). On rince rapidement chaque creuset avec de l'eau distillée très chaude. On met les creusets à l'étuve à 150 °C pendant 3 heures. Après refroidissement on réalise les pesées (P_1). Enfin on place les échantillons dans un four à 550 °C pendant 3 heures pour brûler les matières cellulosiques (**Figure 35**) (**ANNEXE 4**). On les met dans un dessiccateur avant de faire la deuxième pesée (P_2).

- **Expression des résultats :**

$$\% \text{ CB} = (P_1 - P_2) \times 100 / P_0.$$

Où :

P_0 : la prise d'essai ;

P_1 : la tare + la matière sèche ;

P_2 : la tare + la matière minérale.

2.2.4. Détermination de la teneur en matière grasse

La méthode Soxhlet (1879) est la méthode de référence utilisée pour la détermination de la matière grasse dans les aliments solides déshydratés. C'est une méthode gravimétrique, puisqu'on pèse l'échantillon au début et la matière grasse à la fin de l'extraction.

- **Principe**

L'échantillon est extrait en continu par de l'éther de pétrole à ébullition qui dissout graduellement la matière grasse. Le solvant contenant la matière grasse retourne dans le ballon par déversements successifs causés par un effet de siphon dans le coude latéral. Comme seul le solvant peut s'évaporer de nouveau, la matière grasse s'accumule dans le ballon jusqu'à ce que l'extraction soit complète. Une fois l'extraction terminée, l'éther est évaporé, généralement sur un évaporateur rotatif, et la matière grasse est pesée.

La matière grasse extraite est sous forme liquide, on la met dans l'étuve à 105 °C pendant 1 heure, afin qu'on puisse réaliser la deuxième pesée.

- **Mode opératoire**

On pèse le ballon vide (m_1) puis on ajoute 200 mL de l'éther de pétrole.

On met 3 g d'échantillon dans la cartouche de SOXHLET (m_0).

On règle l'appareil à 80 % pendant 6h.

La matière grasse extraite est récupérée dans le ballon sous forme liquide, et mise dans l'étuve à 105 °C pendant 1h afin de se solidifie et qu'on puisse la peser (m_2) (**Figure 36**) (**ANNEXE 4**).

- **Expression des résultats :**

La teneur en matière grasse totale, exprimée en masse du produit tel quel est égale à :

$$\% \text{ MG} = m_2 - m_1 / m_0 \times 100.$$

Où :

m_0 : est la masse, en grammes de la prise d'essai ;

m_1 : est la masse, en grammes, du ballon ;

m_2 : est la masse, en grammes, du ballon et du résidu.

2.2.5. Détermination de la teneur en matière minérale

a) La matière sèche

• Mode opératoire

On pèse le poids des creusets en porcelaine vides (la tare).

On ajoute 3g de l'échantillon et on pèse (la prise d'essai), et on le met au four à moufle à 550 °C pendant 4h, la matière organique se carbonise, on récupère la cendre de couleur grisâtre à blanchâtre où il reste que la matière minérale (**Figure 37**) (**ANNEXE 4**).

Après refroidissement à température ambiante on fait la deuxième pesée (P_1).

La différence des poids représente la teneur en matière minérale :

$$\% \text{ MM} = P_1 - \text{tare} \times 100 / \text{prise d'essai}$$

Où :

Tare : le poids des creusets vides (mg).

Prise d'essai : volume de l'échantillon (3 g).

P_1 : poids du creuset et le résidu (g).

b) Préparation de minéralisât

Dans un bécher de 250 mL, on verse la cendre récupéré de four à moufle, on ajoute 40 mL solution de chlorure d'hydrogène (H Cl), 60 mL d'eau distillée et quelques gouttes d'acide nitrique). On porte à ébullition pendant 30 min dans une rampe chauffante.

On laisse refroidir, on filtre dans une fiole de 250 ml (**Figure 38**) (**ANNEXE 4**). On ajuste avec de l'eau distillée jusqu'au trait Jauge (250 mL).

C'est à partir de ce minéralisât qu'on va doser le Calcium et le Phosphore.

2.2.6. Dosage du calcium

• Mode opératoire

On prend 25 mL de minéralisât dans un erlenmeyer de 250 mL, 1 mL de solution acide citrique ($C_6H_8O_7$) à 30% et 5 mL de chlorure d'ammonium ($NH_4 Cl$). On complète avec l'eau distillée jusqu'à 100 mL et on couvre avec le verre de montre. Porter à l'ébullition (ne pas bouillir). En même temps on chauffe 30 mL d'une solution oxalate d'ammonium qui va précipiter les tartrates de calcium.

Dès que la première ébullition du minéralisa dans l'erenmeyer on lui ajoute la solution d'oxalate d'ammonium et quelques gouttes de vert de bromocrésol $C_{21}H_{14}Br_4O_5S$ (indicateur donnant la coloration jaune)

Sous une hotte, on ajoute de l'ammoniac goutte à goutte tout en agitant jusqu'au virage de couleur du jaune vers le bleu. On laisse reposer une nuit sous hotte.

On filtre la solution sur un entonnoir filtrant en rinçant avec de l'eau distillée abondamment jusqu'à élimination l'excès de l'ammoniacque (**Figure 39**) (**ANNEXE 4**). Les tartrates de calcium restent dans le filtre.

Sur une plaque chauffante on chauffe une solution d'acide sulfurique (H_2SO_4) dans un bécher et dans un autre de l'eau distillée.

A l'aide d'une éprouvette on verse 50 mL d'acide sulfurique dans le filtre afin de le rincer puis le récupérer dans l'erenmeyer, refaire la même étape avec de l'eau distillée. On le chauffe entre 70 °C et 80 °C.

On prépare la burette pour la titration avec les permanganates de potassium $KMnO_4$ (oxydant fort, couleur violet) et on verse goutte à goutte sur la solution chauffée (incolore) avec un barreau déposés sur un agitateur magnétique jusqu'au virage de couleur vers rose pâle persistant (**Figure 40**) (**ANNEXE 4**).

- **Expression des résultats :**

On note le volume

$$\% Ca = V_{KMnO_4} \times 2,004 / \text{prise d'essai (3 g)}$$

Où :

V_{KMnO_4} : volume de permanganates de potassium consommé.

2.2.7. Dosage du phosphore

- **Mode opératoire**

On prend 20 mL de minéralisât à l'aide d'une pipette dans une fiole de 100 mL, on ajuste avec l'eau distillée jusqu'au trait Jauge.

On prend 10 mL de la solution précédant (échantillon) dans un tube à essai en verre avec bouchon (échantillon).

On prépare le standard dans un autre tube à essai, contenant 10 mL KH_2PO_4 dont on connaît le taux de phosphore, et un tube à essai (Blanc) remplis avec 10 mL H_2O distillée.

On ajoute 10 mL de NVM (Nitrovanadomolybdique) aux trois préparations, et laisser reposer 10 min (**Figure 41**) (**ANNEXE 4**).

Lecture au spectrophotomètre à longueur d'onde 430 nm

Expression des calculs

La teneur en phosphore est calculée par la règle de trois

DO _{STANDARD}	—————→	taux du phosphore STANDARD
DO _{ECHANTILLON}	—————→	X

Où :

DO : densité optique.

Notre travail est résumé dans l'organigramme suivant :

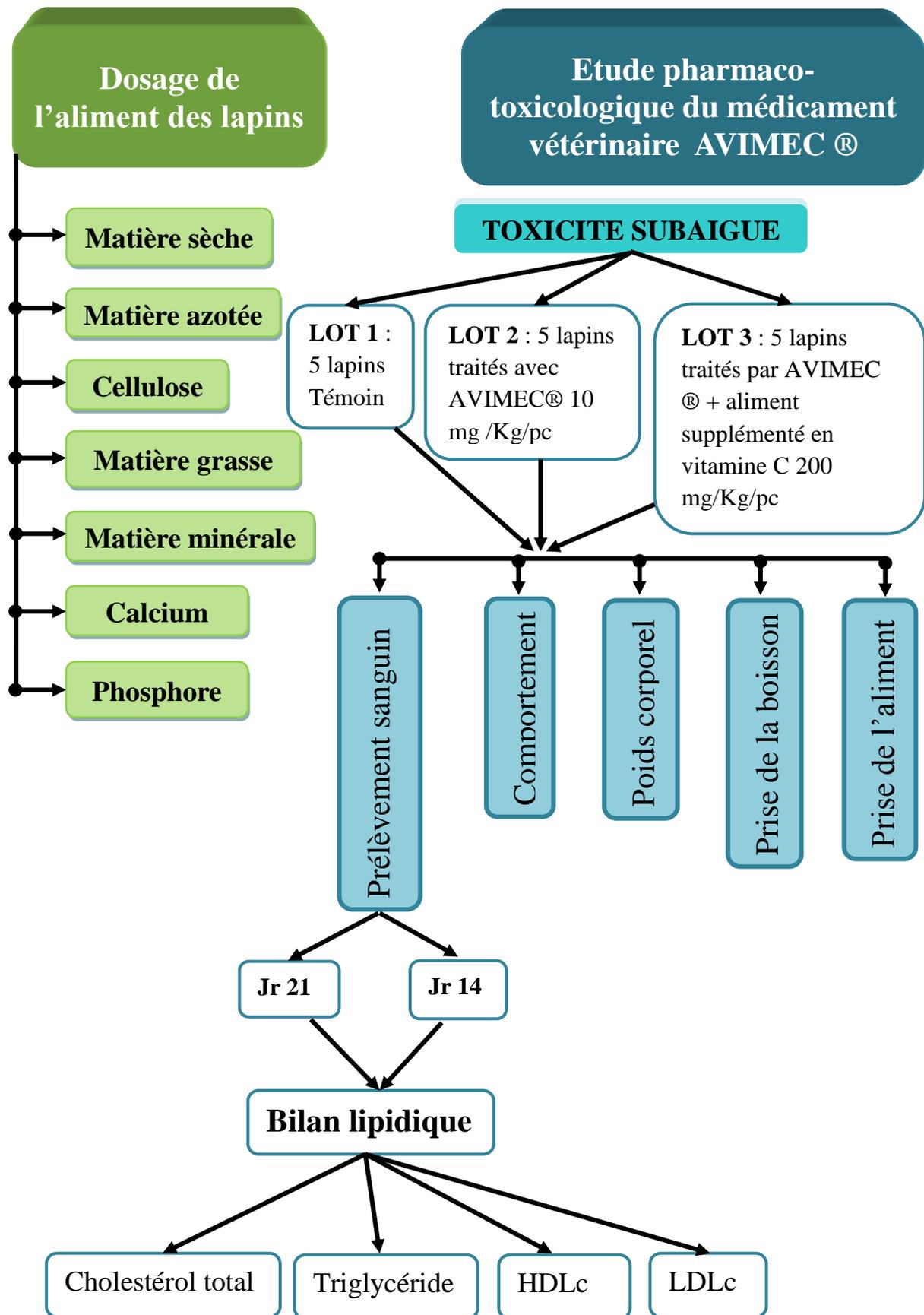


Figure 11 : Organigramme résumant la démarche de l'étude.

1. RESULTATS

Notre étude pharmaco-toxicologique, s'intéresse à la recherche des effets de la toxicité subaiguë du médicament vétérinaire AVIMEC® (10 mg/Kg/pc) chez des lapins mâles, suite à une administration sous cutanée pendant 21 jours et l'effet d'une supplémentation de l'aliment par un additif alimentaire antioxydant E300 ou la vitamine C 200 mg/Kg/pc dans l'aliment sur les paramètres suivants :

- Comportement des lapins.
- Evolution pondérale.
- Prise de l'aliment et de la boisson.
- Variation des paramètres lipidiques à savoir (Cholestérol total, Triglycéride, HDLc et LDLc).

En parallèle nous avons réalisé un dosage de l'aliment afin de connaître la composition et la teneur de ses constituants à savoir la teneur en cellulose, protéines, matière grasse et matière minérale (calcium et phosphore)

1.1. Résultat de l'étude pharmaco-toxicologique (toxicité subaiguë)

1.1.1. Effet de l'ivermectine sur le comportement des lapins

Durant l'expérimentation des signes de toxicité ont été observés chez les animaux traités par l'IVM à savoir :

- Chute de poils et diarrhée (**Figure 12**).
- Diminution de l'activité.
- Tremblements.



Figure 12 : Diarrhée et chute de poils résultant du traitement par l'ivermectine (AVIMEC®).

1.1.2. Effet l'ivermectine et de la vitamine C sur l'évolution pondérale

Le suivi de l'évolution pondéral s'est effectué en deux périodes :

- Une période d'acclimatation (prétraitement) de 14 jours : avant l'injection de l'IVM (10mg/Kg/pc), et la supplémentation de la vitamine C (200 mg/Kg/pc) dans l'aliment.
- Une période expérimentale de 21 jours : traitement par l'IVM (10mg/Kg/pc), et supplémentation de la vitamine C (200 mg/Kg/pc) dans l'aliment.

a) Période d'acclimatation (prétraitement)

Les résultats de l'évolution pondérale pendant la période d'acclimatation sont représentés dans le tableau ci-dessous :

Tableau VI : Evolution du poids moyen pendant la période d'acclimatation (semaine), chez le lapin mâle (Témoin, traité AVet traité AV+ Vit C).

	Poids moyen (semaine 1)	Poids moyen (semaine 2)	% de prise de poids
Témoin	860± 9,7	1083,75± 18,8	26%
AV	912,89± 22,6	1145,78± 21,8	26%
AV + Vit C	930,17± 27,7	1147,10± 30,7	23%

D'après le tableau on remarque une évolution du poids corporels chez tous les lots pendant les deux semaines d'acclimatation. A savoir, environ 26% chez les Témoins, et les traité AV et à approximativement 23% chez le lot traité AV + Vit C.

b) Période de traitement

Tableau VII: Evolution du poids moyen pendant la période de traitement (semaine), chez le lapin mâle (Témoin, traité AV et traité AV + Vit C).

	Poids moyen (semaine 1)	Poids moyen (semaine 2)	Poids moyen (semaine 3)	% de prise de poids
Témoin	1322,07± 18,1	1528,75± 16,5	1700,35± 27,9	29%
AV	1329,60± 19,7	1497,50± 26,5	1558,10± 30,5	17%
AV + Vit C	1326,28± 36,4	1491,06± 47,9	1634,21± 43,1	23%

D'après le tableau VI, pendant la période de traitement (21 jours) les résultats de l'évolution pondérale montrent une différence significative entre les lots.

On signale que le poids moyen des animaux dans chaque lot a démarré avec un poids corporel variant entre 1322 g et 1329 g et arrive à un poids de $1558,10 \pm 30,5$ g chez les traités AV et à $1634,21 \pm 43,1$ g chez le lot AV + Vit C et à $1700,35 \pm 27,9$ g chez le Témoin dans la 3^{ème} semaine d'expérimentation.

Le pourcentage de l'évolution du poids corporel est plus faible chez le lot traité AV (17%) par rapport aux lots AV Vit C (23%) et Témoin (29%) respectivement.

1.1.3. Effet de l'ivermectine et de la vitamine C sur la prise de l'aliment

a) Période d'acclimatation (prétraitement)

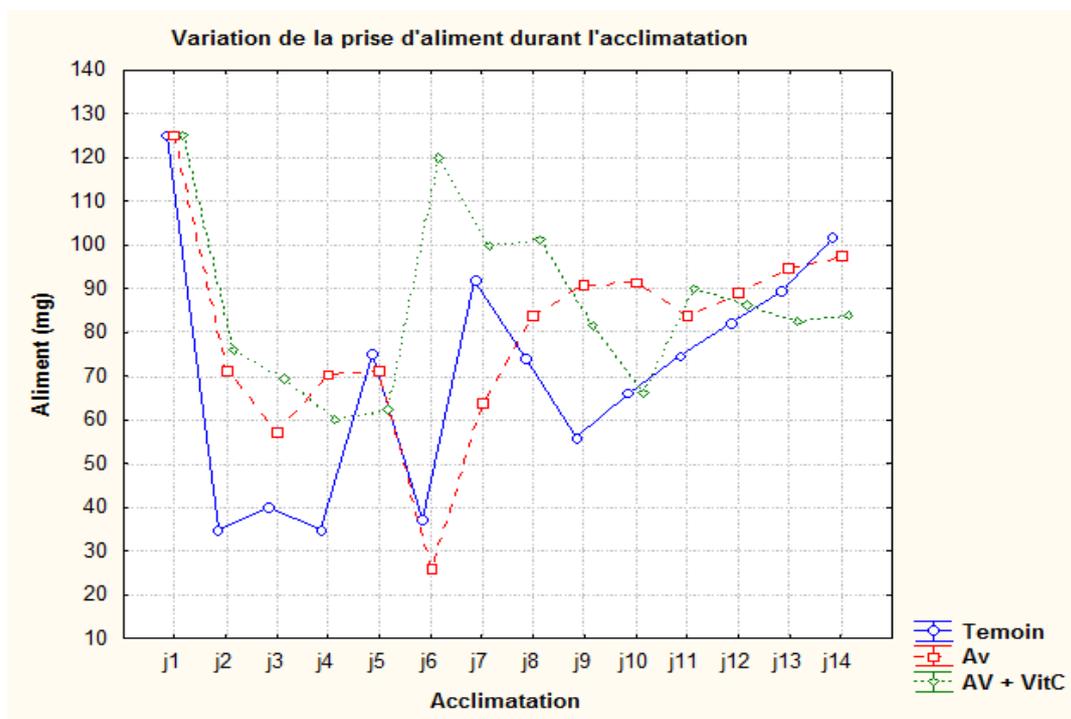


Figure 13 : Evolution de la prise de l'aliment en (g) pendant la période d'acclimatation par jours, chez le lapin mâle (Témoin, traité AV et traité AV +Vit C).

La figure ci-dessus montre la moyenne de prise de l'aliment en (g) durant la période d'acclimatation par jour.

Une perturbation de prise d'aliment pendant la 1^{ère} semaine d'acclimatation qui atteint ses basses valeurs au 4^{ème} jour pour AV + Vit C (60 g) et au 6^{ème} jour pour le lot AV (25 g) et entre le 2^{ème} et 4^{ème} jour pour le Témoin (35 g) alors que pendant la 2^{ème} semaine on constate une homogénéisation de la quantité moyenne d'aliment consommé par lapin.

b) Période de traitement

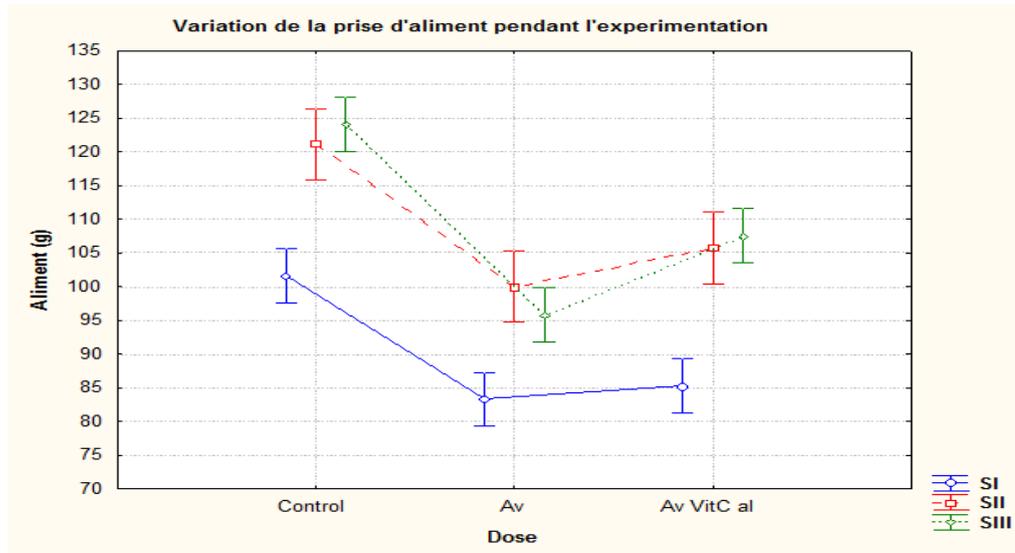


Figure 14 : Evolution de la prise d'aliment (g) pendant la période de traitement (semaine I, II et III), chez le lapin mâle (Témoin, traité AV et traité AV +Vit C).

La figure ci-dessus montre la moyenne de prise de l'aliment en (g) durant la période de traitement par semaine.

Pendant l'expérimentation la prise de l'aliment est beaucoup plus faible (15%) chez le lot traité AV par rapport au lot Témoin (22%), et au lot AV + Vit C (26%).

1.1.4. Effet de l'ivermectine et de la vitamine C sur la prise de boisson

a) Période d'acclimatation (prétraitement)

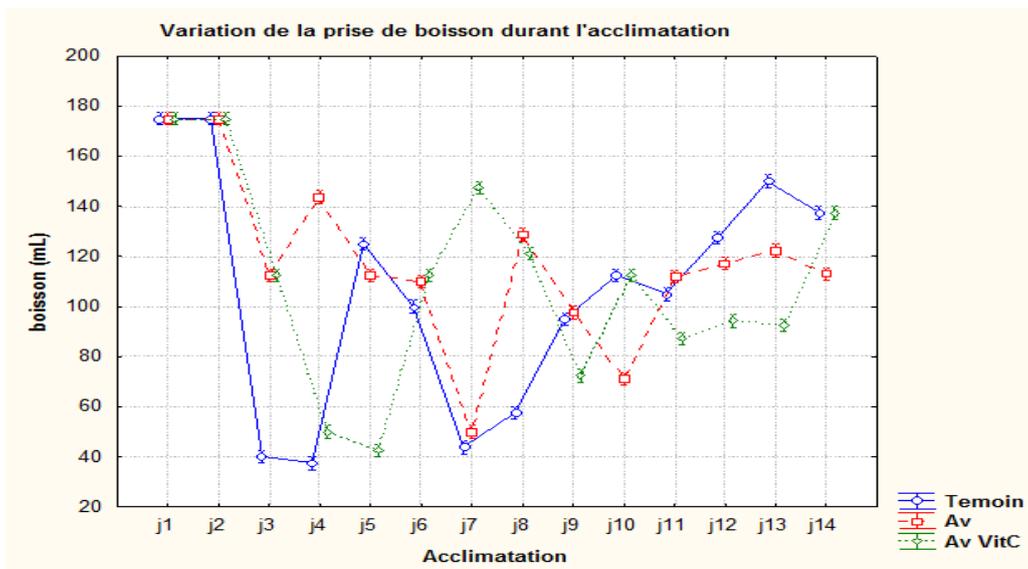


Figure 15 : Evolution de la prise de boisson en (mL) pendant la période d'acclimatation (14 jours) chez le lapin mâle (Témoin, traité AV et traité AV + Vit C).

La figure ci-dessus montre la moyenne de prise de boisson en (mL) durant la période d'acclimatation par jour (14 jours).

On note une perturbation de la prise de la boisson pendant la 1^{ère} semaine d'acclimatation qui atteint des basses valeurs au 4^{ème} jour pour le Témoin, 5^{ème} jour pour AV +Vit C et au 7^{ème} jour pour le lot AV. Alors que, durant la 2^{ème} semaine on constate une homogénéisation de la quantité moyenne de la quantité moyenne de la boisson consommée par lapin.

b) Période de traitement

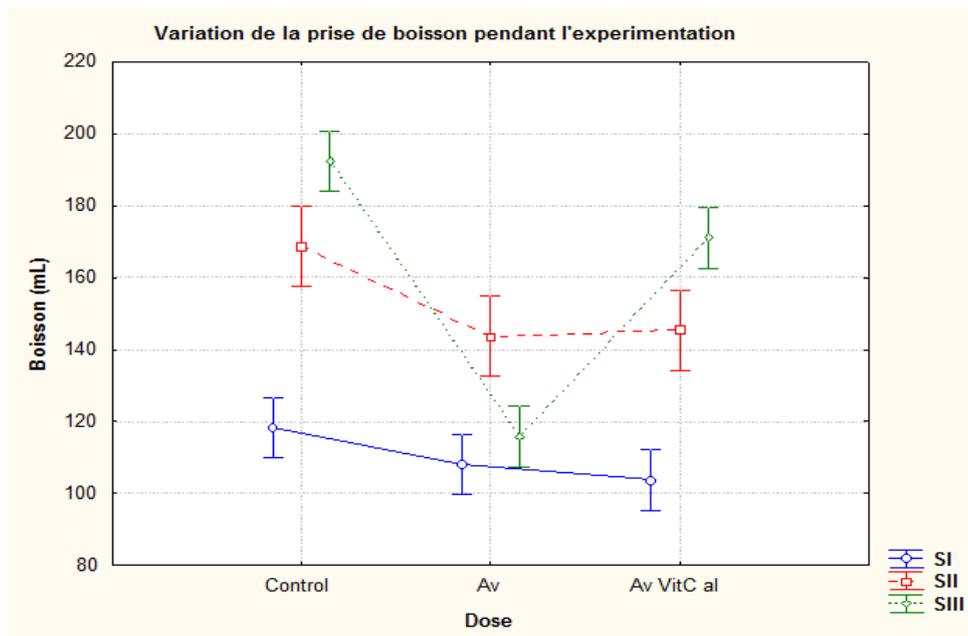


Figure 16 : Evolution de la prise de la boisson en (mL) pendant la période de traitement (semaine I, II et III) chez le lapin mâle (Témoin, Traité AV et Traité AV + Vit C).

La figure ci-dessus montre la moyenne de prise de l'eau en (mL) durant la période d'expérimentation par semaines.

Durant la 1^{ère} semaine, nos résultats montrent une baisse légère de la prise de boisson chez les lots traités (AV et AV+ Vit C).

Cependant cette baisse devient plus significative durant la 2^{ème} semaine.

Alors que pendant la 3^{ème} semaine, une reprise (65%) a été constatée chez les traités (AV+ Vit C), mais chez les animaux traités par AV uniquement, nous avons enregistré une baisse (7%) hautement significative en comparaison avec les Témoins (63%).

1.1.5. Effet de l'ivermectine et la vitamine C sur les paramètres lipidiques

Nous avons étudiés l'évolution des paramètres lipidiques pour les trois lots, (Témoins, traités AV et traité AV + aliment supplémenté en vitamine C), en fonction du temps, durant lequel deux prélèvements ont été effectués à 14^{ème} jour et 21^{ème} jour de traitement.

a) Cholestérol total

Les résultats de dosage du cholestérol chez les trois lots d'animaux au 14^{ème} jour et au 21^{ème} de traitement jour sont représentés sur la figure ci-dessous :

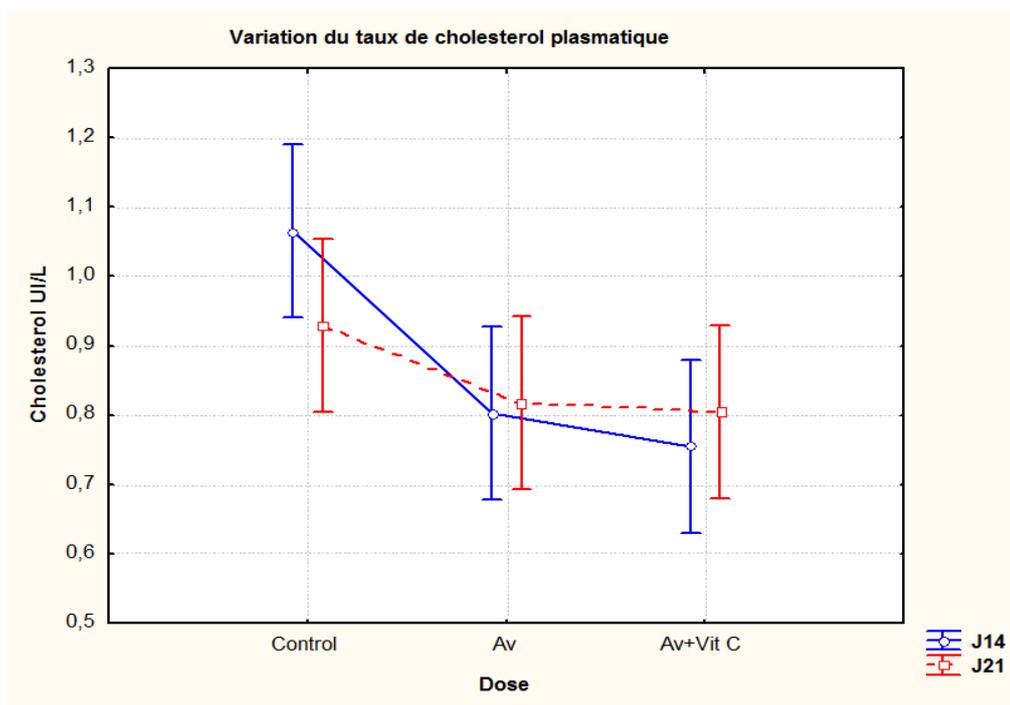


Figure 17: Effet du traitement par l'ivermectin (AVIMEC®) et la supplémentation de la vitamine C dans l'aliment sur le taux de cholestérol en fonction de la période de traitement (J 14 et J 21) chez le lapin mâle en comparaison aux Témoins.

Les résultats de la figure 38, montrent que le taux du cholestérol diminue sous l'effet du traitement par l'IVM.

Au premier prélèvement (J14), le traitement par l'AV a provoqué une baisse non significative du taux de cholestérol observé chez les 2 lots traité AV (25%) et AV+ Vit C (29%) par rapport au Témoins.

Au deuxième prélèvement (J21), le traitement avec l'AV a provoqué une baisse non significative du taux de cholestérol observé chez les 2 lots traités AV (12%) et AV+ Vit C (13%) par rapport au Témoins.

b) Triglycérides

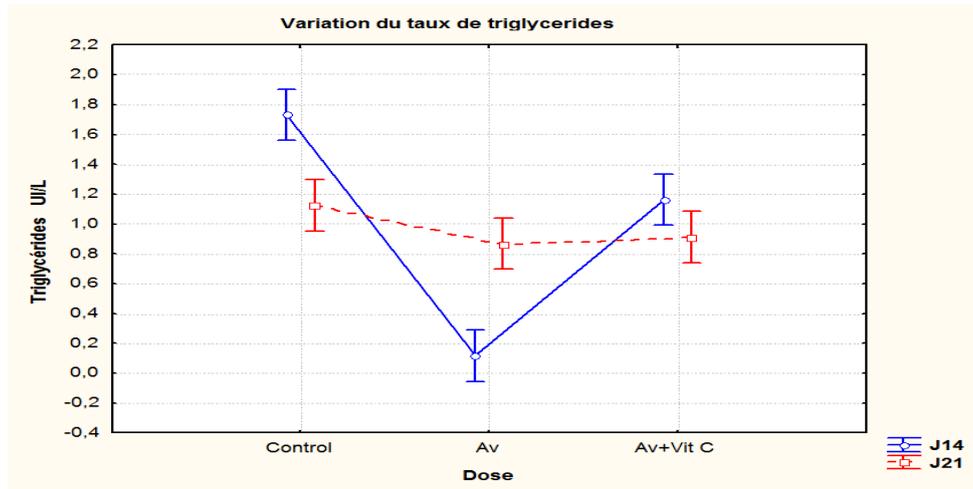


Figure 18 : Effet du traitement de l’ivermectine (AVIMEC®) et de la supplémentation par la vitamine C dans l’aliment sur le taux des triglycérides en fonction de la période de traitement chez le lapin mâle en comparaison aux Témoins.

Au premier prélèvement (J14), On remarque que l’AV a provoqué une nette diminution du taux des TG chez le lot AV (93%) et une diminution non significative chez le lot AV+ Vit C (33%) par rapport au Témoin,

Au deuxième prélèvement (J21), l’AV a provoqué une baisse non significative du taux des TG chez les lots traités AV (23%) et AV+ Vit C (19%) par rapport au Témoin.

c) HDLc : High Density Lipoprotein HDLc

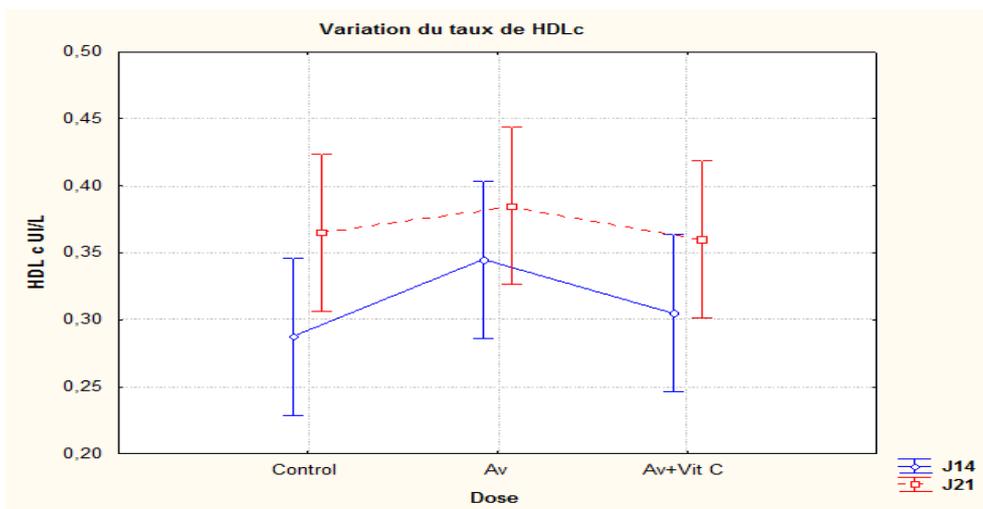


Figure 19 : Effet du traitement par l’ivermectin (AVIMEC®) et la supplémentation de la vitamine C dans l’aliment sur le taux des HDLc en fonction de la période de traitement chez le lapin mâle en comparaison aux Témoins.

Au premier prélèvement (J14), le traitement par l'AV a provoqué une augmentation non significative du taux des HDLc observé chez le lot traité AV (20%) et une diminution non significative chez le lot AV+ Vit C (6%) par rapport au Témoins.

Au deuxième prélèvement (J21), le traitement avec l'AV a provoqué une augmentation non significative du taux des HDLc observé chez le lot traité AV (5%) et une diminution non significative chez le lot AV+ Vit C (1%) par rapport au Témoins.

d) LDLc : Low density lipoprotein LDLc

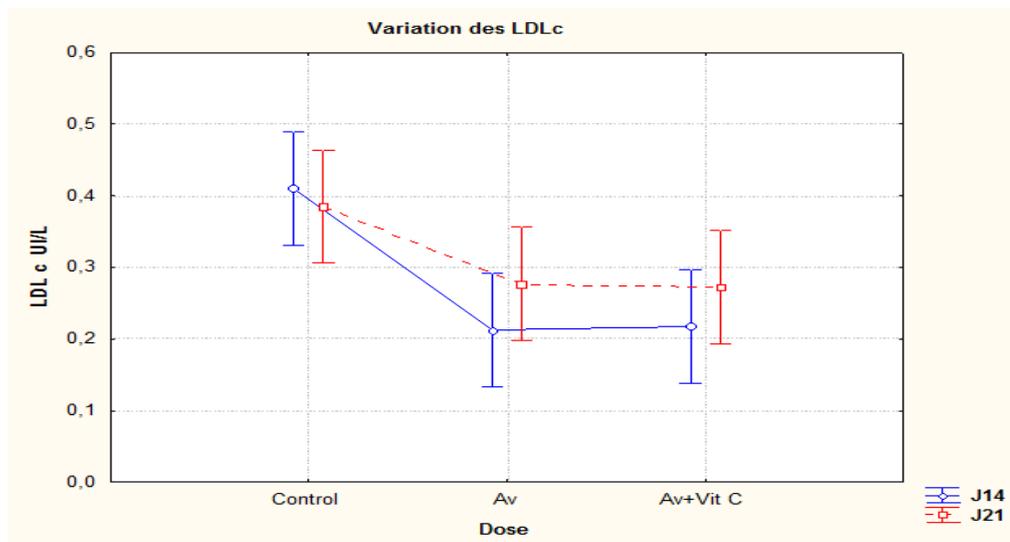


Figure 20 : Effet du traitement de l'ivermectine (AVIMEC®) et la supplémentation de la vitamine C dans l'aliment sur le taux des LDLc en fonction de la période de traitement chez le lapin mâle en comparaison aux Témoins.

Au premier prélèvement (J14), le traitement par l'AV a provoqué une diminution non significative du taux des LDLc observé chez le lot traité AV (48%) et une diminution non significative chez le lot AV+ Vit C (46%) par rapport au Témoins.

Au deuxième prélèvement (J21), le traitement avec l'AV a provoqué une augmentation non significative du taux des HDLc observé chez le lot traité AV (28%) et une diminution non significative chez le lot AV+ Vit C (29%) par rapport au Témoins.

1.2. Résultats de dosage de l'aliment granulé des lapins

Nous avons effectué un dosage de l'aliment granulé des lapins pour contrôler sa conformité en comparaison avec les normes internationales de **Lebas, (1989)**. Les résultats sont représentés dans le tableau VII.

Tableau VIII : Résultat de dosage de l'aliment supplémenté en vitamine C.

Paramètres physico-chimique.	Résultats (%)	Normes (Lebas, 1989) (%)	Référence des méthodes utilisées.
Teneur en eau	10,96	10	ISO 6496
Teneur en matières minérales/ ms	5,75	8 - 9	ISO 5984
Teneur en matière grasse	3	3 - 5	ISO 6492
Teneur en protéines	12,6	15 - 16	N*6,25
Teneur en calcium	0,83	0,40	ISO 6490/1
Teneur en phosphore	0,57	0,30	Spectrophotométrie
Teneur en cellulose	10	13 - 14	Selon (Gidenne, 2001)

D'après les résultats obtenus du dosage de l'aliment granulé des lapins on observe :

- La teneur en eau (10,96), la teneur en matière grasse (3%), la teneur en calcium (0,83%) et en phosphore (0,57%) semblent être conforme aux normes de **Lebas, (1989)**.
- Cependant nos résultats montrent des concentrations en matière minérales (5,75 %), protéines (12,6 %) et celluloses (3,5 %) semblent être inférieurs aux normes décrites par **Lebas (1989)**

On peut conclure que l'aliment granulé utilisé durant l'expérimentation des lapins n'est pas conforme aux normes internationales de **Lebas, (1989)**.

2. DISCUSSION

Notre travail s'est axé principalement sur l'impact toxicologique d'un médicament vétérinaire « AVIMEC® » chez le lapin mâle d'une souche locale, et la recherche de l'effet amélioratif d'un antioxydant « Vitamine C ».

Notre étude répond à cet objectif par l'analyse comportementale et biochimique (bilan lipidique) chez les lapins traités pendant 21 jours par l'IVM et co-administré par la supplémentation de la vitamine C dans l'aliment.

Les résultats que nous avons obtenus permettent de mettre en évidence des effets toxiques de l'ivermectine (AVIMEC®) et l'effet amélioratif de la vitamine C.

Nous avons constaté qu'une période d'acclimatation supérieur à 7 jours est nécessaire pour une bonne acclimatation des animaux et qui permet une adaptation aux conditions de l'animalerie. Cependant à partir de la 2^{ème} semaine la moyenne du poids corporel et de la prise de l'aliment et de la boisson devient homogène pour les trois lots étudiés.

Nos résultats montrent que l'injection sous cutanée de l'IVM a provoqué des troubles dans le comportement des lapins traités uniquement par l'ivermectine à savoir : une diminution de l'activité, agitation et tremblements, chute de poils et diarrhée. Nos résultats, sont en accord avec ceux observés par **Khaldoune et al., (2013)** suite à un traitement par un pesticide de la même famille des avermectines dont la matière active est l'abamectine chez le rat.

D'après l'étude de **Sebbag, (2011)** chez le chat, des signes chroniques rares peuvent être observés suite à une administration prolongée par voie orale de l'ivermectine à savoir : colite, nausée, diarrhée/constipation, défécation hémorragiques et anorexie.

Selon l'étude réalisée par **Abdou et Sharkawy, (2004)** suite à l'étude toxicologiques de l'ivermectine chez les caprins après l'administration d'une dose d'ivermectine 10 fois plus que la dose thérapeutique conseillée aux chèvres, des signes cliniques ont été révélés à savoir un animal a montré des tremblements 20 h après l'administration de l'ivermectine prolongé de deux jours, deux animaux ont montré une légère diarrhée qui a développé 6 h après l'administration de l'ivermectine et qui a duré 3 jours.

Chez le lapin en croissance la sécurité digestive et les besoins en fibres peuvent être à l'origine de l'apparition de diarrhées car selon **Gidenne, (2001)** la cellulose joue un rôle capital dans l'alimentation du lapin en fournissant le poids. Une teneur de 13 à 14% apparaît comme suffisante pour les lapins en croissance, une forte réduction de la quantité de fibres ingérées entraîne des baisses de vitesse de croissance, souvent associées à des troubles de l'ingestion ou de la digestion et des mortalités par diarrhée.

Nos résultats après le dosage de l'aliment granulé des lapins confirment ces données où nous avons trouvé la concentration de cellulose (10%) plus faible par rapport aux normes internationales de **Lebas et al., (1991)** d'où l'apparition de diarrhées lors de notre expérimentation est probablement due à la faible teneur en cellulose de l'aliment.

Nous avons remarqué que l'injection de l'ivermectine a entraîné une baisse de la prise de l'aliment d'environ 15% et de la boisson d'environ 7% ainsi une baisse du poids corporel (17%) chez les lapins par rapport au Témoin. Nos résultats concordent avec ceux observés par **Aissani et Elmadani., (2012)** chez le rat Wistar traité par VERTIMEC® (abamectine) et PROCLAIM® (emamectine benzoate) deux insecticides de la même famille que l'ivermectine.

Selon **Lebas et al., (1991)** le lapin boit un grand nombre de fois au cours de la journée et de la nuit (25 à 30 fois en moyenne par 24h), surtout s'il est alimenté exclusivement avec des aliments de types granulés ou farineux, un abreuvement insuffisant, entraîne une chute rapide de la consommation de l'aliment qui cesse totalement après 36h à 48h (entraînant des accidents rénaux, une perte de poids de 20 à 30% en moins d'une semaine).

Ce qui laisse suggérer que la baisse du poids corporel des lapins traité par l'ivermectine est dû à la baisse de la prise de l'aliment et de boisson qui à leur tour sont dû probablement au produit lui-même.

Dans notre étude nous avons constaté que la supplémentation de la vitamine C dans l'alimentation a permis de réaugmenter la prise de l'aliment d'environ 26% et de la boisson d'environ 63%, comme elle a permis de préserver les lapins de la perte du poids corporel d'environ 23%. Ces résultats sont similaires aux résultats trouvés par **Aissani, (2013)** sur

l'effet protecteur de la vitamine C suite à une toxicité par le bio pesticide PROCLAIM® de la famille des avermectines chez le rat Wistar.

L'analyse biochimique effectuée sur les prélèvements sanguins des animaux Témoins et traités, révèle des variations sur le traitement par l'ivermectine.

Nous avons remarqué que l'ivermectine provoque une baisse non significative du cholestérol total (12%), des TG (23%) et des LDLc (28%) chez les lots traités par l'ivermectine. Nos résultats concordent avec ceux observés par **Nihal et al., (2004)** l'effet pharmacocinétique de l'injection sous cutané répétée de l'ivermectine (1%) chez les ânes mâles sur les paramètres hématologiques, biochimique et histopathologie, qui a montré une diminution hautement significative du cholestérol et des triglycérides après deux jours de traitement par l'IVM avec une dose de 200 mg/Kg.

Par ailleurs, nous avons remarqué une augmentation non significative des HDLc (5%) qui est en accord avec les résultats trouvés par **Qureshi, (2013)** qui a traité la toxicité de l'ivermectine chez le rat Wistar à doses uniques (5,10 et 15 mg/Kg/pc) qui a montré une variation non significative de taux des HDLc.

Ivermectine est un dérivé très hydrophobe de la famille des avermectines de lactones macrocycliques. D'après l'étude de **Bassissi et al., (2004)** chez plusieurs espèces animales dont l'homme, les avermectines y compris l'ivermectine sont distribués dans le plasma via les particules lipoprotéiques plasmatique LDLc, HDLc et VLDL. Ainsi la photo- cinétique de l'ivermectine est influencée par les taux de lipoprotéines plasmatiques, il a aussi montré une large distribution des lipoprotéines plasmatique (96- 99%) avec une association préférentielle de HDLc (80-92%) et seulement (6-11%) du médicament est associé à la fraction LDLc.

Selon **Abdou et Sharkawy., (2004)** la majeure partie du cholestérol dans le plasma de chèvre (73%) a été mesurée dans les fractions comprises entre 1,063 et 1,21 g/ mL, ce qui correspond à la densité HDL de flottation des particules. 22% de cholestérol systémique totale a été récupérée dans le LDL.

Selon **Miyajima et al., (2015)** chez les lapins prétraités par une solution riche en graisse puis administré par l'ivermectine (IVOMECC®) par voie intraveineuse, l'effet de la consommation de graisse influence le profil pharmacocinétique de l'ivermectine administré par voie intraveineuse.

Une augmentation du cholestérol est étroitement corrélée à celle de la concentration plasmatique de l'ivermectine. Donc la concentration des lipoprotéines affecte la distribution de l'ivermectine plasmatique.

Nos résultats montrent que la concentration de cholestérol diminue ceci est probablement en relation avec l'élimination plasmatique de l'ivermectine chez les animaux traités. Ces résultats sont supportés par l'étude de **Khaldoun, (2013)** sur l'effet toxique de l'émaméctine benzoate famille des avermectines sur les testicules de rats Wistar et l'effet protecteur de la vitamine C. En effet **Khaldoun, (2015)** chez le rat Wistar ont montrés l'effet néphro-toxique biochimiques et histopathologiques de l'ivermectine suggérant que les avermectines peuvent être simplement éliminés du plasma après arrêt de traitement alors que leurs accumulation se fait dans les autres matrices biologiques ou organes est à l'origine de leur toxicité.

Les résultats biochimiques des lapins traités par l'ivermectine et supplémentés par la vitamine C se rapprochent de ceux des lapins témoins. De ce fait, on déduit que la vitamine C permet de conservée les concentrations des particules lipoprotéiques plasmatiques LDL et HDL.

Cependant, la concentration des triglycérides varie légèrement (19%). Il reste donc à confirmer ou infirmer ces résultats par des études ultérieures.

CONCLUSION :

Le médicament vétérinaire est un outil essentiel pour la protection de la santé et du bien-être des animaux, et indirectement la santé humaine. En ce qui concerne les aliments d'origine animale, l'élevage intensif nécessite une utilisation importante de médicaments vétérinaires afin de pallier des erreurs zootechniques et améliorer la qualité hygiénique de ces aliments.

Le médicament vétérinaire doit prévenir ou guérir les maladies animales, soulager les animaux malades sans nuire, ni à ces derniers par des effets indésirables, ni aux consommateurs par la présence de résidus médicamenteux qui peuvent poser un problème de santé publique.

À travers cette étude, nous avons montrés les effets toxiques d'une forte dose d'un médicament vétérinaire de la classe antiparasitaire « AVIMEC® » ainsi que l'effet protecteur et bénéfique de la co-administration de la vitamine C ou l'acide ascorbique dans l'aliment.

D'après les résultats obtenus, l'administration de l'AVIMEC® entraîne des signes de toxicité subaiguë telle que, la diminution de l'activité, agitation et tremblement, chute de poils et diarrhée ainsi qu'une perte de poids corporel et une diminution de la prise de l'aliment et de boisson alors que la co-administration de la vitamine C supplémentée en aliment permet d'améliorer ces signes.

Pour le bilan lipidique, l'administration de l'AVIMEC® entraîne une légère baisse des taux de cholestérol, triglycéride et LDLc et une légère augmentation de taux des HDLc.

La supplémentation de la vitamine C n'entraîne pas d'effet amélioratif. En effet, à travers cette étude il apparut que la vitamine C est un produit intéressant dans le domaine de la thérapeutique et de la santé.

L'étude effectuée reste partielle, des études plus approfondies doivent être reprises afin de mieux évaluer l'effet de la vitamine C sur la toxicité par les médicaments vétérinaires antiparasitaires.

REFERENCES :

- 1- **Abdou, A. Sharkawy, A., (2004).** Sometoxicological studies on ivermectin in goats. Proceeding of the 20 Annual meeting of the Egyptian Society of toxicology. Bibliotheca Alexandria.
- 2- **Aiache, J.M. Beyssac, E. Mcardot, J. Hoffart, V. et Renoux, R., (2008).** Initiation a la connaissance du médicament. 5^{ème} édition. Masson. 419p.
- 3- **Aissani, H., (2013).** Effet protecteur de la vitamine C suite à une toxicité par un bio-pesticide Proclaim® chez le rat Wistar mâle, paramètres biochimiques et histologie du foie. Université Saad Dahleb Blida 1.
- 4- **Aissani, H. Elmadani, M., (2012).** Control physicochimique et impact toxicologique d'abamectine «le vertimec» sur les paramètres biochimiques et hormonaux chez le rat Wistar mâle. Thèse de Master 2. Université de Blida.
- 5- **Amiot-Carlin, M. J. Caillavet. F. Causse, M. Combris, P. Dallongeville, J. Padilla, M. et Renard, C., (2007).** Les fruits et légumes dans l'alimentation. Enjeux et détermination de la consommation. Expertise scientifique collective. INRA France.
- 6- **Antonic, J. Grabnar, I. Milcinski, L. Skibin, A. Sussinger, A. Pogacnik, M. and Cerkvenik Flajs, V., (2011).** Influence of P-glycoprotein inhibition on secretion of ivermectin and doramectin by milk in lactating sheep. *Vet. Parasitol.* 179, 159–166.
- 7- **Apfelbaum .M, Romon. M, Dubus. M., (2004).** Diététique et nutrition, 6^{ème} Edition, MASSON, Paris, p 84- 488.
- 8- **Arab, T. Gaiani, C., (2009).** Les additifs alimentaires. Le meilleur et le pire. Ensaia. P 5.
- 9- **Armour, J. Bairden, K. Preston, JM., (1980).** Anthelmintic efficiency of ivermectin against naturally acquired bovine gastrointestinal nematodes. *Vet Rec.* Sep 6; 107(10): 226-227.
- 10- **Bassissi, MF. Alvinerie, M. and Lespine, A., (2004).** Macrocyclic lactones: distribution in plasma lipoproteins of several animal species including humans. *Comparative Biochemistry and Physiology, Part C* 138 (2004) 437–444.
- 11- **Bengone-Ndong, T. et Alvinerie, M., (2004).** Macrolides antiparasitaires : propriétés pharmacologiques générales et recommandations d'usage dans le contexte vétérinaire africain, *Revue Elev, Méd, vét, Pays.* Volume 57(1-2): p49-58.
- 12- **Benoit, M. and Laignel, G., (2002).** Constraints under organic farming on French sheep meat production: a legal and economic point of view with an emphasis on farming systems and veterinary aspects. *Vet Res* 33. p613-624.

- 13- Bouhadjra, Kahina., (2011).** Etude de l'effet des antioxydants naturels et de synthèses sur la stabilité oxydative de l'huile d'olive vierge. Université de Mouloud Mammeri Tizi-Ouzou.
- 14- Bourgeois, C.F., (2003).** Les vitamines dans les industries agroalimentaires, Edition TEC & DOC, 22-447.
- 15- Braunwald. Fauci. Kasper et Harisson., (2002).** Principe de médecine interne. Medicine Science. Flammarion. Pp10-11.
- 16- Burg, R.W. Miller, B.M. Baker, E.E. Birnbaum, J. Currie, S.A. Hartman, R. Kong, Y.L. Monaghan, R.L. Olson, G. Putter, I. Tunac, J.B. Wallick, H. Stapley, E.O. Oiwa, R. and Omura, S., (1979).** Avermectins, new family of potent anthelmintic agents: producing organism and fermentation. *Antimicrob Agents Chemother*, 15, 361-367.
- 17- Carpenter. K. J., (1986).** The history of scurvy and vitamin C. Cambridge University Press. New York.
- 18- Causse, Céline., (2004).** Les secrets de santé des antioxydants. p 19.
- 19- Chabala JC, Mrozik H, Tolman RL, Eskola P, Lusi A, Peterson LH, Woods MF, Fisher MH, Campbell WC, Egerton JR, Ostlind DA., (1980).** Ivermectin, a new broad spectrum antiparasitic agent. *J Med Chem. Oct; 23(10): 1134-1136.*
- 20- Courtney, CH. Parker, CF. McClure, KE. et al., (1985).** Resistance of exotic and domestic lambs to experimental infection with *Haemonchus contortus*. *International Journal of Parasitology. Volume 15(1): p 101-109.*
- 21- Defoy, D., (2010).** Etude du métabolisme de médicament induisant une réaction adverse chez l'homme. Thèse en vue de l'obtention du grade de maitre des sciences en pharmacologie. Canada.
- 22- Dehaumont, P et Bull, G. M. Acad., (2005).** Mémoire, évolution du marché des médicaments vétérinaires et de leur encadrement réglementaire : conséquence sur leur disponibilité, *Vét. France - Tome 158 - N°2. www.academie-veterinaire-france.fr.*
- 23- Delacharlerie, S. De Biourge, S. Chemec, C. Sindic, M. et Deroune, C., (2008).** HACCP organoleptique : Guide pratique. Les presses agronomiques de Gembloux. 176p.
- 24- Derlon, Anne-Laure Madeleine., (2006).** Etude Pharmacocinétique de l'influence du sexe sur le profil plasmatique de la selamectine chez le chien. Thèse de docteur vétérinaire diplôme. Université Paul-Sabatier de Toulouse.
- 25- Dessaigne, A., (2004).** Composition d'un médicament maitrisez la fiche posologie d'un médicament. Edition : heure de France. Paris. P77.

- 26- Drexler, G. and Sieghart, W., (1984).** Properties of a high affinity binding site for [3H]ivermectin B1a. *European Journal of Pharmacology*. Volume 99(4): p 269-277.
- 27- Dupin, Henri. Jean- Louis CUQ, M-I. Malewiak, C. Leynaud- Rouaud, A-M et Berthier., (1992).** Alimentation et Nutrition humaines. ESF Editeur. P 108- 362.
- 28- Egerton, JR. Birnbaum, J. Blair, LS *et al.*, (1980).** 22, 23—dihydro- ivermectin B1, a New broad spectrum antiparasitic agent. *The British Veterinary Journal*. Volume 136(1): p 88- 97.
- 29- Eymard, S., (2003).** Mise en évidence et suivi de l'oxydation des lipides au cours de la conservation et de la transformation du chinchard (*Trachurus trachurus*): choix des procédés. Thèse de doctorat. Biochimie. Ecole polytechnique de l'université de Nantes.
- 30- FDA., (2005).** Proheart 6. Veterinary Medical Advisory Commite.
- 31- Fellowes, R.A. Maule, A.G. Marks, N.J. Geary, T.G. Thompson, D.P. Halton, D.W., (2000).** Nematode neuropeptide modulation of the vagina vera of *Ascaris suum*: in vitro effects of PF1, PF2, PF4, AF3 and AF4. *Parasitology* 120 (Pt 1), 79-89.
- 32- Ferland, G., (2003).** Alimentation et vieillissement. Université de Montréal. p 96, 92-97.
- 33- Florian., (2005).** Biochimie humaine. Pp 537-538-539.
- 34- Folia veterinaria., (2009).** 2 (C).
- 35- Friedewald, WT. Levy, RI. Fredrickson, DS., (1972).** Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *JAMA* 18 (6):499-502.
- 36- Friedman, J. González, CA. Tepley, Q. Zhou, MP. Sulzer, SC. Collins. Grime, B. W., (2000).** Simultaneous atomic and ion layer enhancements observed in the mesopause region over Arecibo during the Coqui II sounding rocket campaign, *Geophys. Res. Letters*. 27: 449-452.
- 37- Geyer, J. Gavrilova, O. And Petzinger, E., (2009).** Brain penetration of ivermectin and selamectin in *mdr1a*, *b* P-glycoprotein- and *bcrp*- deficient knockout mice. *J Vet Pharmacol Ther* 32, 87-96.
- 38- Gidenne, T., (2001).** Besoins en fibres et sécurité digestive du lapin en croissance. *Cuniculture*. V. 157. P 7-10.
- 39- Gustin, P., (2013).** le vétérinaire et les médicaments cadre légal actuel.
- 40- Hammes, BD. Hopper, NM. Hondgtho, JD. *et al.*, (2000).** L'essentiel en biochimie. Edition BERTI. pp 421.

- 41- Havel, R.J. Eder, HA. And Bragdon, JH., (1955).** The distribution and chemical composition of ultra-centrifugally separated lipoproteins in human serum. *The Journal of clinical investigation* 34:1345–1353.
- 42- Hennessy, DR. Alvinerie, MR., (2002).** Pharmacokinetics of the macrocyclic lactones: conventional wisdom and new paradigms. In *macrocyclic lactone in antiparasitic therapy* - Edited by Vercruyse J and Rew RS. CABI Publishing.
- 43- Hopwood, DA. Buttner, MJ. Kieser, T. and Charter KF., (2000).** Antibiotic production by *Streptomyces*. *Pract Streptomyces Genet.* 1:1-42.
- 44- Hordé, P., (2016).** Le bon cholestérol (HDL) et le mauvais cholestérol (LDL) santé médecine. WWW.Journaldesfemmes.com.
- 45- Hsieh, R.J. and Kinsella, J.E., (1989).** Oxidation of polyunsaturated fatty acids: mechanisms, products, and inhibition with emphasis on fish. *Advances in Food and Nutrition*, 33: 233-341.
- 46- Ikeda, H. Ishikawa, J. Hanamoto, A. Shinose, M. Kikuchi, H. Shiba, T. et al., (2003).** Complete genome sequence and comparative analysis of the industrial microorganism *Streptomyces avermitilis*. *Nat Biotechnol.* **21**(5):526-31.
- 47- Jacques-Henry Weil., (2009).** *Biochimie générale*. 11^e édition. p287.
- 48- Jean Graille., (2003).** *Lipides et corps gras alimentaires*. Edition TEC & DOC. P63.
- 49- Jian, B. DE LA LIERA– MOYA M.,JI Y., WANG N. PHILLIPS MC. AND SWANEY JB., 1998.** Scavenger receptor class B type I as a mediator of cellular cholesterol efflux to lipoproteins and phospholipid acceptors. *Edition J BIOL CHEM.*, 273: 5599- 606.
- 50- Jill, S. Richard, H. B., (1984).** Mutagenic DNA repair in *Streptomyces*. *J Proc Natl Acad Sci.* 82: 1180–1183.
- 51- Khaldoun-Oularbia, H. Allorgec, D. Richevalc, C. Lhermittec, M. Djenase, N., (2015).** Emamectin benzoate (Proclaim®) mediates biochemical changes and histopathological damage in the kidney of male Wistar rats (*Rattus norvegicus*). *Toxicologie Analytique & Clinique* (2015) **27**, 72-80.
- 52- Khaldoun-Oularbi, H. Allorge, D. Zerrouki-Daoudid, N. Richeval, C. Aissani, H. Djennas, N. Baha, M., (2015).** Subacute toxicological effects of emamectin benzoate on wistar rat testes: histopathological changes, determination of emamectin benzoate residues by uplc-ms/ms and protective effect of vitamin C. *Journal of International scientific Publications. Agriculture & Food* ISSN 1314-8591. Volume 3.

- 53- Khaldoun-Oularbi, H. Richeval, C. Djenas, N. Lhermitte, M. Humbert, L. Baz, A., (2013).** Effet de la toxicité subaiguë de l'abamectine (insecticide) sur le foie des rats (*Rattus norvegicus*). *Annale de Toxicologie Analytique*. 25(2): 63-70.
- 54- Kitani, S. Miyamoto, K.T. Takamatsu, S. Herawati, E. Iguchi, H. Nishitomi, K. et al., (2011).** Avenolide, a *Streptomyces* hormone controlling antibiotic production in *Streptomyces avermitilis*. *Proc Natl AcadSci U S A*. **108**(39):16410-5.
- 55- Kiki-Mvouaka, Solange., (2009).** Rôle de la P-glycoprotéine dans le devenir des lactones macrocycliques antiparasitaires chez l'animal. Thèse du doctorat de l'Université de Toulouse.
- 56- Krempf, M. Chetiveau, M. et Masson, M., (1999).** Métabolisme des lipoprotéines. FRISON ROCHE., 2876713160.
- 57- Kubler, Aurélie., (2005).** Particularités du médicament vétérinaire. Thèse pour obtenir le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie. Faculté De Pharmacie. Université Henri Poincaré - Nancy 1. p 38-40 55 56.
- 58- Lebas, F., (1989).** Besoins nutritionnels des lapins : Revue bibliographique et perspectives". *Cuni-Science*, V. 5. p1-28.
- 59- Lebas, F., (2000).** Granulométrie des aliments composés et fonctionnement digestif du lapin. *I.N.R.A. Prod. Anim*, V.13. p 109-116.
- 60- Lebas, F. Marionnet, F. ET Henaff, R., (1991).** La production de lapin. 3^{ème} édition. Association Française de Cuniculture. Paris. France. P 206.
- 61- Lefeuvre, Christian., (2003).** La gestion des risques sanitaires induits par le médicament vétérinaire : place de la traçabilité. Mémoire de l'Ecole National de la Santé Publique.
- 62- Lehninger, N., (1989).** Principe de biochimie. 2^{ème} édition. FLAMMARION. Médecine Science. pp : 1006.
- 63- Le moel, G., (2004).** Vitamine C- Acide ascorbique. Laboratoire de biochimie A «Métabolisme & Nutrition». Elsevier SAS. France.
- 64- Leray, Claude., (2013).** Les lipides : nutrition et santé, la voisier, Paris. p63, 70, 71, 72.
- 65- Leu, F., (2012).** Le guide des vitamines : la solution pour une diminution des couts de la santé. 2^{ème} Edition. p214.
- 66- McKellar, QA. ET Benchaou, HA., (1996).** Avermectins and milbemycins. *J. Vet. Pharmacol. Therap*. 19: p331-351.
- 67- Messomo, F.N., (2006).** Etude de la Distribution et de la qualité des médicaments vétérinaires au Cameroun. Thèse de docteur en médecine vétérinaire (Diplôme D'état). Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie de Dakar.

- 68- Miyajima, A. Yamamoto, Y. Hirota, T., (2015).** Effect of high fat intake on the pharmacokinetic profile of ivermectin in rabbits. *Journal Drug Metabolism and Pharmacokinetics* 30: 253-256.
- 69- Moreau, Pierre., (1993).** La micronutrition clinique en biologie et en pratique clinique. P43.
- 70- Moussard., (2011).** Biochimie et biologie moléculaire. 2^e tirage. Edition De Boeck Université. p366.
- 71- Naito, H K.,(1984).** High-density lipoprotein (HDL) cholesterol. Kaplan A et al. *Clin Chem The C.V. Mosby Co. St Louis. Toronto. Princeton* 1207-1213 and 437.
- 72- Nihal, H.A. Ismail, Siham, E. S. Bulldan, A.G.A. Seri, H. I., (2013).**Haematological, Biochemical and Histopathological Alterations Induced by Ivermectin in Donkeys (*Equus asinus*). *Sudan Journal of Science and Technology* 14(2):1-14.
- 73- Oram, JF. Lawn, RM. ABCA1., (2001).** The gatekeeper for eliminating excess tissue cholesterol. *J LIPID RES.*, 42 :1173-9.
- 74- Pélissier, E., (2012).** La brioche tue plus que le cholestérol. ODILE JACOBE. P 216.
- 75- Pérez, R. Palma, C. Núñez, MJ. and Cox, J., (2008).** Pharmacokinetics of ivermectin after maternal or fetal intravenous administration in sheep. *J Vet Pharmacol Ther* 31: 406-14.
- 76- Pincemail, J. Defraigne, JO. Meurisse, M. et Limet, R., (1998).** MS 89 - Novembre 1998. Antioxydants et prévention des maladies cardiovasculaires 1^{ère} partie: la vitamine C.
- 77- Pony, SS. Wang, CC. and Fritz, LC., (1980).** Studies on the mechanism of action of avermectin B1a: stimulation of release of gamma-aminobutyric acid from brain synaptosomes. *Journal of Neurochemistry*. Volume 34(2): p 351-358.
- 78- Qureshi, Shoeb ., (2013).** Biochemical Toxicity of Ivermectin in WistarAlbino Rats. *American-Eurasian Journal of Toxicological Sciences* 5 (1): 15-19.
- 79- Raisonnier, A., (2003).** lipides et lipoprotéines. CHU-PS ., Pitié Salpétrière.
- 80- Reginald, H. Garrett. Charles, M. Grisham., (2000).** Biochimie. Paris. 255.
- 81- Romain Jeantet. Thomas Croguennec. Pierre Schuck. et Gérard Brulé., (2006).** Science des aliments. Edition TEC & DOC. p383 (p 95).
- 82- Saile, R et Taki, H., (2007).**Cholestérol, lipoprotéines et athérosclérose : de la biochimie à la physiopathologie». *Les technologies de laboratoire*. 2 : 4-11.

- 83- Sebbag Lionel., (2011).** Efficacité des avermectines contre les acarioses du chien : Revue systématique. Thèse pour obtenir le grade de DOCTEUR VETERINAIRE. Diplôme d'état. Université Paul-Sabatier de Toulouse.
- 84- Shoop, W.L. Ostlind, D.A. Rohrer, S.P. Mickle, G. Haines, H.W. Michael, B.F. Mrozik, H. and Fisher, M.H., (1995).** Avermectins and milbemycins against *Fasciola hepatica*: in vivo drug efficacy and in vitro receptor binding. *Int J Parasitol* 25, 923-927.
- 85- Stackebrandt, E. Rainey, F. AET Ward. Rainey, N. L., (1997).** Proposal for a new hierarchic classification system actinobacteria classis nov. *Int J Syst Bacterial.* 47: 479-491.
- 86- Traxer, O. Huet, B. Poindexter, J. Pak, C. and Pearle. M., (2003).** Effect of ascorbic acid consumption on urinary stones risk factors. *J. Urol.* 17.397-401.
- 87- Tsujibo, H. Kubota, T. Yamamoto, M. Miyamoto K, and Inamori, Y., (2003).** Characterization of chitinase gene from an alkaliphilic actinomycete. *Nocardiosisprasin OPC-131. Appl Environ Microbiol.* 69(2): 894-900.
- 88- Valdiguie, P. (2000).** Biochimie médicale. 2^{ème} édition MEDICALES INTERNATIONALES. pp: 162-18.
- 89- Verges B., (2004).** Hyperlipidémie des diabétiques. ELSEVIER SAS.

Anonymes

Anonyme 1 : WWW.Nutri-facts.org.

Anonyme 2 : WWW.Passeportsante.net.

DONNÉES TOXICOLOGIQUES (AVIMEC®)

- **Composition**

Chaque 1 ml contient : 10 mg d'ivermectine.

- **Indication**

Pour le traitement et le contrôle des parasites externes (acariens, poux, tiques, et asticots bovins) et parasites internes (vers ronds gastro-intestinaux et pulmonaires).

Chez les bovins, camelins, caprins et ovins.

- **Dosage et administration**

(Par injection sous cutanée)

a. Bovins et camelins : 1 ml (10mg d'ivermectine) par 50 kg du poids vif.

b. Ovins et caprins : 0.5 ml (5 mg d'ivermectine) par 25 kg du poids vif.

- **Délai d'attente**

a. Ovins et caprins :

Viandes et abats : 21 jours.

Lait : 21 jours.

b. Bovins et camelins :

Viandes et abats : 28 jours.

Lait : 28 jours.

- **Contre-indication**

Interdit chez les femelles en lactation et les femelles laitières moins de 28 jours avant le vêlage et moins de 21 jours avant l'agnelage.

Garder à l'abri de la lumière, à une température inférieure à 30 °C.

- **DL 50**

Animal	lapins	rats
DL 50 par voie intra péritonéale	40 mg/ kg	au-dessus de 660 mg / kg



Figure 21 : Différents phénotypes de lapins population locale (Photo originale).



Figure 22 : Animalerie des lapins à SAIDAL BIOTIC (Photo originale).

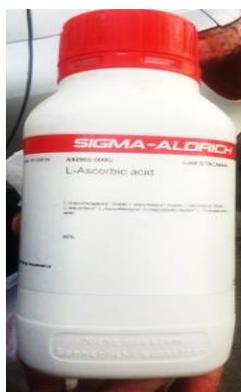


Figure 24 : Acide ascorbique
(Photo originale)



Figure 23 : Médicament vétérinaire AVIMEC ®
(Photo originale)



Aliments des lapins (Photo originale).



Figure 25 : Marquage des lapins

(Photo originale)



Figure 26 : Cages des 3 lots

(Photo originale)



Figure 27 : Pesée des lapins (Photo originale).



Figure 28 : Pesée de l'aliment et boisson (Photo originale).



Figure 29 : Technique d'injection sous cutanée strict (Photo originale).



Figure 30 : Préparation de l'aliment supplémenté en vitamine C (Photo originale).



Figure 31 : Techniques de prélèvements du sang au niveau de l'oreille (Photo originale).



Boîte de contention (Photo originale).



Balance de précision (METTLER TOLEDO)

(Photo originale).



Micropipette et embouts.
(Photo originale).



Spectrophotomètre (GENIUS WP21B)
(Photo originale).



Tubes eppendorf (Photo originale).



Réactifs du bilan lipidique (Photo originale).

Kits de dosage**Tableau IX** : Composition des réactifs de dosage du cholestérol total.

Réactif 1 Tampon	PIPES Ph 6,9	90 mmol/L
	Phénol	26 mmol/L
Réactif 2 Enzyme	Cholestérol estérase (CHE)	300 U/L
	Cholestérol oxydase (CHOD)	300 U/L
	Peroxydase (POD)	1250 U/L
	4- Aminophénazone (4-AF)	0,4 mmol/L

Tableau X : Composition des réactifs du dosage des Triglycérides.

Réactif	GOOD Ph 6,3	50 mmol/L
	p-Chlorophénol	2 mmol/L
	Lipoprotéine lipase (LPL)	150000 U/L
	Glycérol kinase (GK)	500 U/L
	Glycérol- 3- oxydase (GPO)	3500 U/L
	Peroxydase (POD)	440 U/L
	4 – Aminophénazone (4-AF)	0,1 mmol/L
	ATP	0,1 mmol/L

Tableau XI : Composition des réactifs de dosage des HDL.

Réactif	Chlorite de magnésium Acide phosphatine
---------	--



Figure 32 : Procédure de la distillation
(Photo originale).

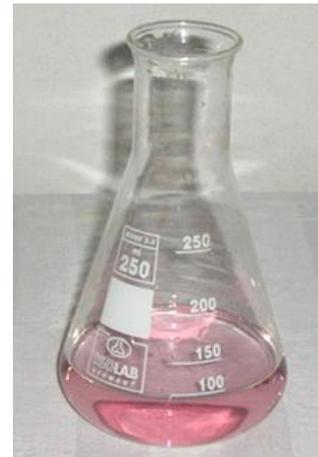


Figure 33 : Virage de couleur vers le rose
due à la présence de protéines.



Figure 34 : Rinçage des colonnes
(Photo originale).



Figure 35 : Résultat final de l'échantillon
(Photo originale).



Figure 26 : Résultat de l'extraction de la matière grasse (Photo originale).



Figure 37 : Cendre récupérée contenant que la matière minérale (Photo originale).



Figure 38 : Processus de filtration (Photo originale).



Figure 39 : Processus de filtration et récupération des tartrates de calcium (Photo originale).



Figure 40 : Processus de titration (Photo originale).

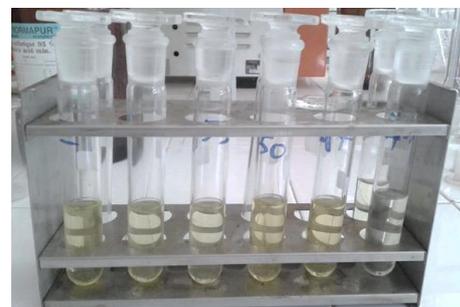


Figure 41 : Résultat de l'ajout de NVM (Photo originale).



Four à moufle (Photo originale).



Dessiccateur (Photo originale).



Etuve « Binder » (Photo originale).



Broyeur (Photo originale).



Creusets en porcelaines (Photo originale).



Plaque chauffante (Photo originale).



Distillateur de KJELDHAL (Photo originale).



Minéralisateur de KJELDHAL.



Burette graduée (Photo originale).



Extracteur de la matière grasse (SOXHLET)
(Photo originale).



Appareil WEENDE (Photo originale).



Tubes à essais (Photo originale).



Filtrant (Photo originale).



Verrerie du laboratoire (Photo originale).



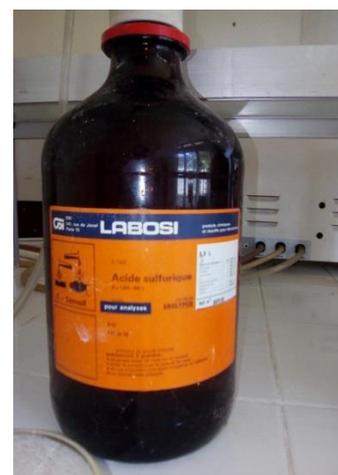
Rampe chauffante (Photo originale).



Spectrophotomètre
(Photo originale)



Ether de pétrole
(Photo originale).



Acide sulfurique
(Photo originale).

Calcul de pourcentage de l'évolution pondérale, la prise de l'aliment et de la boisson

$$\% = \frac{B - A}{B} \cdot 100$$

B : valeur finale.

A : valeur initiale.

Les paramètres biochimiques

$$\% = \frac{A - B}{A} \cdot 100$$

A : valeur témoin (par prélèvement).

B : valeur traité (par prélèvement).

Introduction

Conclusion

Chapitre II :
Matériel et
Méthodes

Chapitre I :
Rappels
bibliographiques

Références

Annexes

Chapitre III :
Résultats et
Discussion